

**Univerzita Karlova v Praze**

**Lékařská fakulta v Plzni**

# **Poruchy dýchání ve spánku u rizikových gravidit**

**Doktorandská dizertační práce**

**Autor: MUDr. Jana Hudecová**

**Školitel: MUDr. David Slouka, Ph.D., MBA**

**Gynekologicko-porodnická klinika FN a LF UK v Plzni**

**Plzeň 2018**

Autorka prohlašuje, že práci zhotovila samostatně a nebyla použita k získání jiného titulu. Použité prameny jsou řádně citovány a jejich seznam je uveden v seznamu použité literatury.

Souhlasím se zapůjčováním dizertační práce pro vědecké a pedagogické účely.

Datum:

Podpis:

## Obsah

1	Souhrn.....	5
2	Summary .....	6
3	Poděkování .....	7
4	Úvod .....	8
5	Přehled použitých symbolů a zkratek.....	9
6	Teoretická část .....	11
6.1	Riziková gravidita .....	11
6.1.1	Hypertenzní choroby v graviditě .....	12
6.1.2	Preeklampsie .....	14
6.2	Poruchy dýchání ve spánku.....	36
6.2.1	Spánek.....	36
7	Speciální část.....	56
7.1	Pracovní hypotéza .....	56
7.2	Cíle projektu .....	56
7.2.1	Krátkodobé cíle .....	56
7.2.2	Dlouhodobé cíle .....	56
7.3	Materiál a metodika.....	57
7.3.1	Materiál .....	57
7.3.2	Metodika .....	59
7.4	Výsledky.....	62
7.4.1	Věk těhotných v době snímání a AHI index .....	62
7.4.2	Krevní tlak .....	64
7.4.3	Gestační diabetes mellitus.....	66
7.4.4	BMI.....	68
7.4.5	Způsob ukončení gravidity .....	71
7.4.6	Přítomnost histologických preeklamptických změn .....	72
7.4.7	Přítomnost nízkého pH v pupečnickové krvi.....	74
7.4.8	Hodnota PlGF .....	76
7.5	Diskuze .....	78
7.6	Hodnocení hypotéz.....	79
7.7	Význam pro praxi .....	80
7.8	Závěr.....	81
8	Literatura.....	82
9	Přílohy .....	92
10	Seznam tabulek .....	106

11	Seznam grafů .....	107
12	Publikace autora vztahující se k tématu .....	108

# 1 Souhrn

Cílem této dizertační práce je poukázat na závažnost poruch dýchání ve spánku u rizikových gravidit, neboť tyto poruchy zvyšují incidence komplikací během těhotenství a při porodu a mají vysoký podíl na vzniku kardiovaskulárních potíží v pozdějším věku, ve skupině rizikových gravidních pacientek vedou poruchy dýchání ve spánku k vyšší morbiditě jak pacientek tak i novorozenců. V současné době přibývá rizikových faktorů v populaci gravidních žen. Rizikové faktory pro vznik OSAS, které jsou podrobně zkoumány v této dizertační práci u těhotných, jsou BMI, věk, pregestační a gestační hypertenze a diabetes mellitus.

Teoretická část dizertační práce obsahuje poznatky o rizikových graviditách, z nichž nejzávažnější nosologickou jednotkou je preeklampsie. Z toho důvodu je největší pozornost v rámci rizikových gravidit zaměřena na incidenci, etiopatogenezi, diagnostiku a léčbu preeklampsie. Teoretická část dále obsahuje poznatky o poruchách dýchání ve spánku, ze kterých se práce podrobně věnuje OSAS a jeho zdravotním komplikacím. Ve speciální části dizertační práce je provedeno vyhodnocení výsledků souboru rizikových těhotných s přítomností OSAS a bez přítomného OSAS.

## **Klíčová slova**

Preeklampsie, hypertenze, OSAS, gravidita, rizikové faktory

## 2 Summary

The aim of this thesis is to highlight the severity of sleep-disordered breathing at risk pregnancies, as these disorders have a high share on the occurrence of cardiovascular problems at a later age.

In the group of high-risk pregnant patients, breathing disorders in sleep lead to higher morbidity of patient as well as newborns. Currently, there are increasing risk factors in the population of pregnant women. Risk factors for the development of OSAS, which are examined in detail in this thesis in pregnant women, include BMI, age, pregestational and gestational hypertension and diabetes mellitus.

The theoretical part of the thesis contains the findings of the risk pregnancies. The most serious unit is preeclampsia. For that reason, the greatest attention within high-risk pregnancies is aimed to the incidence, etiopathogenesis, diagnosis and treatment of preeclampsia. Furthermore, the theoretical part includes findings related to sleep-disordered breathing and focuses on OSAS and its health complications. In the special part of the thesis, there is an assessment of results regarding risk pregnant women with the presence of OSAS and without present OSAS.

### **Keywords**

Preeclampsia, hypertension, OSAS, pregnancy, risk factors

### 3 Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala všem, kteří mi při psaní dizertační práce pomáhali a udíleli mi velmi cenné rady a připomínky.

Zvláštní poděkování patří především MUDr. Davidu Sloukovi, Ph.D., MBA, který mě podporoval celou dobu studia a při psaní dizertační práce mi poskytoval rady a velkou podporu jak profesní, tak lidskou.

Dále bych chtěla poděkovat statistikovi Ing. Petru Hoškovi za statistické zpracování naměřených výsledků, přednostovi Gynekologicko – porodnické kliniky FN Plzeň Doc. MUDr. Zdeňkovi Novotnému, CSc. za možnost práce v jeho týmu a možnost studia v nástavbovém doktorandském programu.

Poslední poděkování patří mému manželovi a celé mé rodině za velkou podporu při studiu a za velkou trpělivost při psaní dizertační práce.

## 4 Úvod

Poruchy dýchání vázané na spánek ohrožují postižené osoby vysokým rizikem kardiovaskulárních chorob jako je ICHS, cévní mozkové příhody, arteriální hypertenze, dále rizikem neurologických poruch jako je nesoutředěnost, zmatenost, poruchami kognitivních funkcí a rizikem psychiatrických poruch jako jsou úzkostné stavy a deprese. V populaci rizikových gravidních pacientek vedou poruchy dýchání ve spánku k vyšší morbiditě pacientek i novorozenců. Tato dizertační práce se podrobněji zaměřuje na rizikové faktory vzniku OSAS ve skupině rizikových těhotných.



## 5 Přehled použitých symbolů a zkratek

AC - obvod břicha plodu při USG vyšetření  
ACOG – The American College of Obstetricians and Gynecologist  
ACR – poměr albumin/kreatinin  
AHI – apnoe-hypopnoe index  
AI – apnea index  
ALT – alaninaminotransferáza  
ASA – kyselina acetylsalicylová  
AST – aspartátaminotransferáza  
ASV – adaptivní servoventilace  
BiPAP – bilevel positive airway pressure  
BMI – body mass index  
ČGPS – Česká gynekologicko – porodnická společnost  
CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc  
CNS – centrální nervová soustava  
CPAP – continuous positive airway pressure  
CSAS – syndrom s centrální spánkovou apnoí  
DIC – diseminovaná intravaskulární koagulace  
DNA – deoxyribonukleová kyselina  
ECHO – echokardiografie  
EDHF – od endotelu odvozeny hyperpolarizační factor  
EEG – elektroencefalografie  
EKG – elektrokardiografie  
EMG – elektromyografie  
EOG – elektrookulografie  
EPAP – expirační tlak  
GDM – gestační diabetes mellitus  
GH – růstový hormon  
HCD – horní cesty dýchací  
HELLP syndrom – Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count  
ICHS – ischemická choroba srdeční  
ICSD – International Classification of Sleep Disorders  
IGF – 1 – insulin podobný růstový faktor 1  
IOM – Institute of Medicine  
IPAP – inspirační tlak  
IQ – inteligenční kvocient  
ISH - International Society of Hypertension  
IUGR – růstová restrikce plodu  
IVH – intraventrikulární krvácení  
MAP – střední arteriální tlak  
MSLT – test mnohočetné latence usnutí  
MT — epocha pohybových artefaktů  
MWT– test udržení bdělosti  
NHBPEP - National High Blood Pressure Education Program Classification of Hypertension in Pregnancy  
NREM – opak REM  
ODI – desaturační index

ORL – otorinolaryngologie  
OSAS – syndrom obstrukční spánkové apnoe  
PAPP – A – specifický těhotenský protein A  
PlGF – placentární růstový faktor  
PLMI index – index periodických pohybů končetinami  
PSG – polysomnografie  
RDI – index respiračních událostí  
RDS - syndrom dechové tísně  
REM – rychlé pohyby očí  
SaO<sub>2</sub> – saturace hemoglobinu kyslíkem  
sEng – solubilní endoglin  
sFlt-1 – solubilní tyrozinkinázový receptor typu 1  
SGA – malé pro daný gestační věk  
SHBG – sex hormon binding globulin  
SLE – systémový lupus erythematoses  
SPT – trvání celé periody spánku  
T90 – čas v saturaci pod 90%  
TGF – beta – transformující růstový faktor beta  
TIB – doba na lůžku  
TK – krevní tlak  
TST – celkové trvání spánku  
UARS – syndrom zvýšeného odporu v horních cestách dýchacích  
UtA – PI – pulzatilní index arteria uterina  
VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor  
WHO - World Health Organization

## 6 Teoretická část

### 6.1 Riziková gravidita

Těhotenství je považováno za vysoce rizikové, existují-li potenciální komplikace, které mohou ovlivnit matku, dítě nebo oba dohromady.

Za faktory rizikové gravidity lze považovat věk matky, onemocnění matky před otěhotněním jako je pregestační hypertenze, plicní, ledvinové nebo kardiovaskulární onemocnění, diabetes mellitus 1. či 2. typu, autoimunitní onemocnění, pohlavně přenosné choroby, závažné trombofilie, nadváha či obezita. Za rizikové faktory lze považovat i stavy komplikující graviditu jako je gestační diabetes mellitus a preeklampsie.

Rizikové faktory:

1. Věk matky ovlivňuje průběh těhotenství. V případě mladistvých a nebo naopak starších těhotných nad 35 let se zvyšuje riziko preeklampsie a výskytu gestační hypertenze. S rostoucím věkem se zvyšuje riziko chromozomálních vad plodu a zvyšuje se riziko výskytu přidružených komorbidit ovlivňující těhotenství.
2. Pregestační hypertenze zvyšuje riziko poškození ledvin matky, zvyšuje riziko růstové restrikce plodu a rozvoje preeklampsie.
3. Ledvinová onemocnění ženy se často podílejí na potížích s otěhotněním a v případě otěhotnění se u těchto pacientek zvyšuje riziko spontánních potratů a riziko hypertenze a rozvoje preeklampsie.
4. Mezi kardiovaskulární onemocnění matky s největší četností v těhotenství lze zařadit vrozené srdeční vady, arytmie a arteriální hypertenzi. U těhotných se často setkáváme s kardiovaskulárními onemocněními jako je gestační hypertenze bez proteinurie, preeklampsie nebo peripartální kardiomyopatie.
5. Diabetes mellitus 1. a 2. typu. Hyperglykemie může způsobovat vrozené vývojové vady plodu. V případě diabetické nefropatie dochází k zhoršení ledvinových funkcí matky. Ženy s diabetickou nefropatií jsou ohroženy předčasným porodem, porodem mrtvého plodu, hypotrofickým plodem a u těchto žen se dále rozvíjí závažná hypertenze či preeklampsie.
6. Gestační diabetes mellitus nekompensovaný zvyšuje riziko předčasného porodu, vzniku hypertenze a rozvoje preeklampsie. Zvyšuje riziko diabetu mellitu 2. typu v pozdějším věku ženy.
7. Autoimunitní onemocnění zejména SLE a sklerodermie zvyšuje riziko spontánních potratů v I. trimestru gravidity, ve II. a III. trimestru mohou způsobovat předčasný porod s komplikacemi vyplývajícími z předčasného porodu.
8. Závažné trombofilie se v graviditě manifestují rozličnými projevy, které vedou od hluboké žilní trombozy, přes plicní embolii, habituálního potrácení, předčasné odlučování placenty, růstovou restrikci plodu, závažnou preeklampsii až po intrauterinní odumření plodu.
9. Nadváha či obezita zvyšuje riziko vysokého krevního tlaku, preeklampsie, gestačního diabetu, porodu mrtvého plodu, rozštěpových vad neurální trubice plodu a ukončení těhotenství císařským řezem.

### 6.1.1 Hypertenzní choroby v graviditě

Dle literatury se udává výskyt hypertenze v těhotenství 5–10 %. (4,5,6)

V současné době se zvyšuje věk těhotných a prevalence kouření a z toho důvodu narůstá riziko arteriální hypertenze a riziko ischemické choroby u těhotných.

Hypertenzní choroby v graviditě zůstávají jako hlavní příčina mateřské, fetální a novorozenecké morbidity a mortality ve vyspělých i méně vyspělých zemích. Zvyšují riziko vzniku závažných komplikací, jako jsou abrupce placenty, riziko vzniku cévních mozkových příhod, orgánového selhání a diseminované intravaskulární koagulopatie (DIC). Plod může být ohrožen intrauterinní retardací, nezralostí a intrauterinním odumřením.

Dle WHO a ISH z roku 1999 za hypertenzi považujeme krevní tlak (TK) 140/90 a vyšší při dvou měřeních v rozmezí 6 hodin nebo zvýší-li se systolický TK o 30 mm Hg a diastolický TK o 15 mm Hg. Je-li naměřena jednou hodnota diastolického tlaku > 110 mmHg je to jasné kritérium hypertenze a není třeba dalších kontrolních měření. (7,8) Hodnota krevního tlaku ovlivňuje růst a vývoj plodu. Z toho vyplývá, že elevace krevního tlaku nad 160/110 mmHg a více má až 20x vyšší riziko prenatální mortality proti těhotným s normotenzí.

V rámci fyziologických změn se systolický krevní tlak zhruba do poloviny těhotenství mírně snižuje o 4 – 6mmHg a diastolický krevní tlak o 8 – 15 mmHg. Ve druhé polovině gravidity se systolický i diastolický tlak pomalu zvyšuje až do doby termínu porodu, kdy naměříme stejné hodnoty jako před otěhotněním. Tyto změny v poklesu a vzrůstu krevního tlaku během gravidity odrážejí zvýšení minutového srdečního objemu a snížení periferní rezistence. Hodnota krevního tlaku se na konci gravidity zvyšuje díky vazokonstrikci. Ihned po porodu krevní tlak obvykle klesá a v následujících prvních 5 dnech po porodu naopak výrazně stoupá. Toto přechodné zvýšení krevního tlaku v časném poporodním období se může objevit i u žen, které měly po celou dobu těhotenství normotenzí.

Krevní tlak těhotných je závislý na poloze těhotné, v které krevní tlak měříme. Tlak na arteria brachialis je nejnižší při poloze těhotné na levém boku. V této poloze zvětšená děloha nejméně stlačuje dolní dutou žílu. Naopak nejvyšší tlak naměříme sedí-li těhotná ve vzpřímené poloze a průměrných hodnot krevního tlaku dosáhneme při měření vleže na zádech.

Chceme-li hypertenzi správně posoudit a zdiagnostikovat, je nutné znát správnou metodiku měření krevního tlaku a využít správně nakalibrovaný digitální přístroj a zvolit vhodnou velikost manžety, která odpovídá širší paže vyšetřované těhotné. Měření krevního tlaku v graviditě je hodnoceno ve screeningových programech. Vzhledem k tomu, že krevní tlak těhotných závisí na poloze těhotné, v které je měřen, měl by být měřen u všech těhotných standardizovaně. Standardizované měření se provádí vsedě a paralelně na obou horních končetinách. Izolované měření středního arteriálního tlaku má pouze malou prediktivní hodnotu. Vysoké sensitivity testování v rámci screeningu preeklampsie využijeme kombinací měření středního arteriálního tlaku, odběru

biochemických markerů zejména PlGf a PAPP-A a ultrazvukovým měřením uterinních cév těhotné. (2)

### 6.1.1.1 Klasifikace hypertenzních chorob

V současné době není klasifikace hypertenzních chorob zcela jednotná, ale existuje několik nosologických jednotek, které se liší vznikem a délkou trvání hypertenze. Dle ČGPS je doporučováno dodržovat klasifikaci publikovanou v roce 2013, která vyplývá z doporučení National High Blood Pressure Education Program Classification of Hypertension in Pregnancy (NHBPEP )

**a) Chronická (preexistující) hypertenze** vznikla před 20. týdnem gravidity. Většinou se jedná o preexistující onemocnění a přetrvává déle než 42 dnů po porodu. Z 90 % se jedná o hypertenzi esenciální a asi v 10 % sekundární, jejíž nejčastější formou je hypertenze nefrogenní. Prevalence preexistující esenciální hypertenze je 1 – 5 % (9,10) a stoupá se zvyšujícím se věkem gravidních žen. Preexistující esenciální hypertenze patří mezi rizikové faktory preeklampsie a je spojena s vyšší perinatální morbiditou, výskytem nitroděložní růstové restrikce plodu a předčasným porodem. Závažný prediktivní faktor rozvoje superponované preeklampsie je diastolický krevní tlak >110mmHg před 20. týdnem gestace. (11)

**b) Gestační hypertenze** vzniká po 20. týdnu těhotenství a vymizí do 42. dne po porodu. Vyskytuje se u 6 – 7 % těhotenství. (12). Trvá omezenou dobu, někdy vymizí ještě v graviditě, nejdéle však do 12 týdnů po porodu. (13) Tato hypertenze většinou nepřesahuje 160 mmHg, není provázena proteinurií, otoky ani zhoršením laboratorních hodnot, které by mohly svědčit pro preeklampsii. Většinu žen s pouhou gestační hypertenzí lze zachytit až po 36. týdnu gestace. Gestační hypertenze se v následující graviditě vrací z 80 – 88 %. (14)

#### c) Preeklampsie

- **Mírná** – hypertenze s proteinurií a edémy po 20. týdnu těhotenství. Hodnoty TK 140/90 – 159/109mmHg a hodnoty proteinurie 0,3 – 5 g/l za 24 hodin
- **Těžká** – krevní tlak je více než 160/110 mmHg, proteinurie více než 5g/24 hodin, oligurie 400 ml/24 hodin. Z klinických příznaků se u těžké formy nachází epigastrická bolest či bolest v pravém hypochondriu, cefalea, poruchy visu nebo HELLP syndrom

**d) Eklampsie** – záchvat tonicko – klonických křečí navazující na těžkou nebo superponovanou preeklampsii, které nemají etiologický původ v jiné mozkové patologii.

**e) Superponovaná preeklampsie** vzniká u žen s chronickou hypertenzí, u kterých se rozvíjí typické známky preeklampsie (edémy, proteinurie, akcelerace hypertenze). Preeklampsie se může superponovat na jakýkoliv druh preexistující hypertenze. Nejčastěji se udává superpozice na arteriální hypertenzi, méně často na hypertenzi nefrogenní. U těhotných žen s arteriální hypertenzí je riziko superpozice preeklampsie až 20 %. (4) Rizikové faktory, které zvyšují možnost superpozice preeklampsie, jsou vyšší věk matky,

vyšší parita, diastolický TK větší než 90 mmHg v I. trimestru, přidružený diabetes mellitus II. nebo porucha tolerance glukózy, obezita a kuřáci. (15)

**f) Neklasifikovaná hypertenze** je taková nosologická jednotka, kdy těhotná měla poprvé naměřen vyšší krevní tlak po 20. týdnu těhotenství a současně těhotná nezná hodnotu krevního tlaku před otěhotněním nebo chybí zcela údaje o krevním tlaku v první polovině gravidity. U této skupiny hypertenzní choroby je nutné ověření hodnoty krevního tlaku po 42. dnu po porodu. Pokud hypertenze vymizela, jednalo se o gestační hypertenzi, ale pokud hypertenze nevymizela a přetrvává, reklasifikuje se jako preexistující hypertenze. Doporučení pro léčbu hypertenze v graviditě vychází z multioborového konsenzu odborníků. Cílem léčby hypertenzních chorob je snížení rizika pro matku a současně musí být léčba bezpečná pro plod. (16)

Dlouhodobé kardiovaskulární důsledky hypertenzních chorob jako je gestační hypertenze či preeklampsie v těhotenství jsou vyšší riziko vzniku hypertenze v pozdějším věku ženy či vznik cévní mozkové příhody v pozdějším věku ženy. Dle literatury existují důkazy, že ženy, které měly preeklampsii nebo intrauterinní růstovou retardaci plodu v těhotenství, mají vyšší morbiditu a mortalitu na ICHS. (17,18, 19, 20)

Z tohoto důvodu je velmi důležité, aby ženy s anamnézou nějakého typu hypertenzní choroby či preeklampsie v graviditě měly měřený krevní tlak 1x ročně. Z důvodu toho, že u jinak zdravých žen s pouhou anamnézou gestační hypertenze byla zjištěna endoteliální dysfunkce a časně poruchy glukózového a lipidového metabolismu.

### 6.1.2 Preeklampsie

Preeklampsie je složitý patologický stav, charakterizovaný multiorgánovým onemocněním nejasné etiologie vyskytující se v graviditě. Definována je jako hypertenze projevující se po 20. týdnu těhotenství se signifikantní proteinurií nad 300 mg bílkovin za den. Preeklampsie se podílí na těhotenské, fetální a neonatální mortalitě a morbiditě. Toto onemocnění je podmíněno abnormální placencí, endoteliální dysfunkcí a charakterizováno generalizovanou vasokonstrikcí, rostoucí periferní rezistencí, aktivací destiček, redukcí plasmatického volumu a orgánovou hypoperfuzí.

Dle nejnovějších doporučení týkajících se preeklampsie řadíme do této skupiny onemocnění ženy s hypertenzí a alespoň jedním z dalších níže vyjmenovaných faktorů: signifikantní proteinurií > 300 mg/den nebo postižením ledvin > 0,09 mmol/l nebo oligurií, postižením jater se zvýšením transamináz, epigastrickou bolestí nebo bolestí pravého horního kvadrantu břicha, neurologickými problémy jako jsou křeče, těžká cefalea, hyperreflexie, skotomy, a nebo hematologické změny jako je trombocytopenie, hemolýza, známky DIC a nebo závažná intrauterinní růstová retardace plodu. (1)

#### 6.1.2.1 Typy preeklampsie

V současné klinické praxi dokážeme dělit preeklampsii podle doby nástupu na časnou a pozdní formu.

**Časná forma preeklampsie** progreduje před 34. týdnem gravidity. Vzhledem ke stadiu gravidity v oblasti prematurity je spojena s vyšší morbiditou matek a vyšším rizikem

intrauterinního úmrtí plodu v dalším průběhu gravidity. V této formě dochází k dysfunkci placenty a je provázána s intrauterinní růstovou restrikcí plodu, sníženým objemem placentární tkáně a abnormální dopplerometrii při ultrazukovém vyšetření. Výše jmenované dysfunkce a poruchy jsou vysvětlovány poruchou uteroplacentární jednotky. Riziko opakovaného výskytu je tím vyšší, čím dříve se preeklampsie v předchozí graviditě objevila. (2) (Příloha 1)

**Pozdní forma preeklampsie** většinou vzniká na podkladě chronického onemocnění matky. Mezi chronická onemocnění, která mohou způsobovat pozdní formu preeklampsie, řadíme diabetes mellitus, obezitu, kardiovaskulární onemocnění nebo v rámci porodnické etiologie se jedná o vícečetnou graviditu. Tato forma je spojena s normálním nebo zvětšeným objemem placentární tkáně, fyziologickým růstem plodu, fyziologickým nebo lehce abnormálním dopplerometrickým nálezem při ultrazukovém vyšetření. Tato forma je s příznivou prognózou pro matku i plod. (2)

Dělení na časnou a pozdní formu preeklampsie je užitečné jak z hlediska klinického, tak z hlediska odlišné etiopatogeneze a patofyziologie onemocnění. (Příloha 1)

### 6.1.2.2 Incidence preeklampsie

Incidence preeklampsie je ovlivněna několika faktory. Ve střední Evropě je incidence udávaná mezi 4-8 %.(3)

V současné době lze rozdělit preeklampsii na časnou a pozdní formu, existují data o incidenci jednotlivých forem. Pozdní forma se vyskytuje asi u 4 % gravidních žen a časná forma asi u 1 – 1,5 %. (2)

### 6.1.2.3 Etiologie preeklampsie

Etiologie není zcela známá a jednoznačná. Jedná se o multifaktoriální příčiny. Rozvíjejí se pouze v přítomnosti placenty a nikoliv v přítomnosti plodu. Existuje mnoho rizikových faktorů, u kterých je častější rozvoj tohoto onemocnění, což lze využít v klinické praxi v rámci screeningu preeklampsie. Na základě přítomnosti těchto rizikových faktorů lze cíleně vytipovat pacientky s vyšším rizikem rozvoje preeklampsie.

- **Dvoustupňový proces etiologie preeklampsie**

V současné literatuře je preeklampsie popisována jako dvoustupňový proces, který se skládá z preklinické (placentární) fáze a maternální fáze. (21)

**a) Preklinická neboli placentární fáze** je etiologicky tvořena abnormální placentací s nedostatečnou invazí cytotrofoblastu do mateřských cév. Spirální arterie jsou nízkokapacitní a vysokorezistentní, a proto dochází k nedostatečné uteroplacentární cirkulaci a následně k placentární ischemii. Na základě těchto cévních změn se produkují biologicky aktivní látky vstupující do mateřské cirkulace, kde způsobují endoteliální dysfunkci. Na základě endoteliální dysfunkce vznikají klinické symptomy preeklampsie. (2) K biologicky aktivním cirkulujícím látkám vstupujícím do mateřské cirkulace patří proangiogenní faktory (růstové faktory VEGF, PlGF) a faktory antiangiogenní (solubilní faktor sFlt-1, sEng). Hladiny těchto cirkulujících látek jsou odlišné u fyziologicky

probíhajícího těhotenství a u těhotenství s počínající či budoucí preeklampií. Tyto cirkulující látky v krevním oběhu těhotné lze využít v predikci preeklampsie.

**b) Maternální fáze** je charakterizována rozvojem klinických příznaků u těhotné. (Příloha 2a)

Propojení mezi placentární a maternální fází preeklampsie zajišťují toxiny, které vznikají v placentě, a reaktivní metabolity kyslíku a volných radikálů z oxidativního stresu.

Na základě všech zmíněných změn v průběhu placentární fáze vyplývá, že základním patofyziologickým dějem preeklampsie je endoteliální dysfunkce doprovázená systémovou zánětlivou odpovědí. To znamená, že změny vznikající již v době implantace vedou v průběhu gravidity k rozvoji preeklampsie.

### • **Funkce endotelu ve fyziologické graviditě**

Fyziologická funkce endotelu je zajištěna tvorbou biologicky aktivních látek. Endotel tvoří bariéru mezi krví a buňkami hladké svaloviny cév. Dále má všeobecné schopnosti cévní výstelky a má i určité specifické vlastnosti v závislosti na jeho lokalizaci. Endotelové buňky se podílejí na regulaci cévního tonu a funkci trombocytů. Mají vliv na hemostázu, fibrinolytický systém, obsahují vlastnosti antikoagulační i prokoagulační a podílejí se na regulaci zánětu a remodelaci cév. (2)

K metabolicky aktivním látkám endotelových buněk patří vasodilatátor oxid dusnatý, trombomodulin a prostacyklin se svým antitrombotickým efektem, od endotelu odvozený hyperpolarizační faktor (EDHF) a inhibitor cesty tkáňového faktoru. Tyto aktivní metabolity s dalšími látkami uvolňovanými endotelem jako je vasokonstriktor endotelin 1, von Willebrandův faktor a tromboxan s protrombotickým efektem, adhezivní molekuly s prozánětlivým efektem nebo cirkulujícími látkami v krvi zajišťují optimální perfúzi tkání.

Fyziologické těhotenství je charakterizováno sníženou periferní vaskulární rezistencí a na relaxaci cév se nejvíce uplatňuje od endotelu odvozený hyperpolarizační faktor (EDHF). Naproti tomu u netěhotných žen se na relaxaci cév nejvíce podílí oxid dusnatý. (Příloha 2b)

### • **Funkce endotelu u gravidity s preeklampií**

U preeklampsie dochází k endoteliální dysfunkci nebo k neadekvátní aktivaci endotelu, ke zvýšené buněčné propustnosti a agregaci destiček (22). Aktivace endotelu je součástí intravaskulární zánětlivé reakce. (21) Tato mateřská zánětlivá odpověď byla prokázána i u zdravých gravidit ve III. trimestru pouze v menším rozsahu. (23)

Endoteliální dysfunkce způsobuje sníženou produkci a pokles aktivity vasodilatačních prostaglandinů zejména prostacyklinu a oxidu dusnatého. Na základě toho vyplývá, že zvýšený poměr tromboxanu A<sub>2</sub> k prostacyklinu může zhoršovat uteroplacentární průtok, který je následkem trombózy spirálních arterií a placentárních infarktů. (24) V průběhu preeklampsie dochází vlivem změny funkce endotelu ke strukturální přestavbě myometrálních radiálních arterií.



U preeklampsie je typicky zvýšená cévní rezistence a snižená vazodilatační kapacita závislá na endotelu. Dále je snížena tvorba EDHF a citlivost k jeho účinkům. Klinické projevy onemocnění vznikají na podkladě generalizované alterace endotelových buněk, genetické predispozici matky a vlivu cirkulujících látek v krvi. (Příloha 2c)

## • Cirkulující látky v krvi matky

V současné literatuře existují nové poznatky o cirkulujících látkách v krevním oběhu těhotné. Na základě těchto informací se můžeme domnívat, že klinický obraz preeklampsie je výsledkem dysbalance cirkulujících proangiogenních a antiangiogenních faktorů v mateřské cirkulaci.

### 1. Antiangiogenní faktory

Do skupiny antiangiogenních faktorů patří solubilní fms-like tyrosinkinasa faktor (sFlt-1) a solubilní endoglin (sEng) patřící do skupiny faktorů TGF-beta.

#### a) solubilní faktor sFlt-1

Sérové hladiny solubilního faktoru sFlt-1 ve fyziologické graviditě zůstávají stabilní během I. a II. trimestru těhotenství a narůstají rovnoměrně až do porodu.

V průběhu aktivní fáze preeklampsie dochází k nárůstu těchto faktorů ve srovnání s fyziologickým těhotenstvím. U žen s fyziologickým průběhem těhotenství jsou hladiny sFlt-1 v rozmezí  $1,5 \pm 0,22$  ng/ml a naopak u těžké preeklampsie dochází ke zvýšení hladiny sFlt-1 až na  $7,64 \pm 1,5$  ng/ml. (25) Dle některých studií (25) byla prokázána souvislost mezi sérovou hladinou sFlt-1 a gestačním stářím. Každá těhotná má stabilní hodnoty proteinu sFlt-1 do 20. týdne gestace. Po 20. týdnu těhotenství se zvyšují hladiny tohoto proteinu pouze u žen, u kterých se v pozdější graviditě projeví preeklampsie. Z toho vyplývá, že čím vyšší naměříme hodnotu sFlt-1, tím vyšší je pravděpodobnost výskytu preeklampsie v průběhu těhotenství. (25)

Zvýšené hladiny antiangiogenních faktorů jsou diagnostikovatelné v mateřské krvi již 5 - 6 týdnů před klinickou manifestací onemocnění. (26) Zvýšené hladiny sFlt-1 se vyskytují i u vícečetného těhotenství, u hydatiformní moly nebo u trisomie chromozomu 13.

#### b) solubilní endoglin (sEng)

V průběhu fyziologické gravidity dochází k postupnému poklesu sérových hladin solubilního endoglinu (sEng) koncem I. trimestru a počátkem II. trimestru. (2)

U těhotných s preeklampsií je tento faktor v průběhu celé gravidity zvýšený a uvolňuje se v rozpustné formě do mateřského oběhu.

Zvýšené hladiny tohoto faktoru byly prokázány i u gravidit s růstovou restrikcí plodu bez mateřské klinické symptomatologie. Z tohoto důvodu nelze využít tento solubilní placentární endoglin samostatně jako specifický faktor v predikci preeklampsie. K predikci preeklampsie lze ale využít kombinaci zvýšených hladin solubilního faktoru a zvýšeného poměru sFlt-1/PlGF. (2)

## 2. Proangiogenní faktory

Do skupiny proangiogenních faktorů patří vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) a placentární růstový faktor (PlGF).

### a) placentární růstový faktor (PlGF)

Sérová hladina placentárního růstového faktoru (PlGF) ve fyziologickém těhotenství postupně stoupá během prvních dvou trimestrů a klesá k termínu porodu.

U žen s preeklampsií je hladina tohoto růstového faktoru snížena z důvodu navázání na solubilní cirkulující faktor sFlt-1. K výraznému poklesu tohoto cirkulujícího faktoru dochází 5 - 6 týdnů před nástupem klinických symptomů onemocnění. (25) Velké riziko vzniku a rozvoje preeklampsie je u nízké hodnoty růstového placentárního faktoru v kombinaci se sníženou hodnotou SHBG, což je indikátor inzulínové rezistence.

Zvýšené hladiny placentárního růstového faktoru mohou být detekovány i u netěhotných pacientů. Jedná se o pacienty s kardiovaskulárním onemocněním. U těchto pacientů je růstový faktor považován za indikátor mikro- a makrovaskulární aterosklerozy a patologické angiogeneze. Zvýšené hladiny růstového faktoru u pacientů s cukrovkou 1. a 2. typu lze považovat za prediktor kardiovaskulární morbidity a mortality. (27)

### b) vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF)

U preeklampsie dochází opět k poklesu sérových hladin vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) z důvodu jeho navázání na sFlt-1 s vyšší afinitou než u růstového placentárního faktoru.

V průběhu fyziologické gravidity k zajištění správné a dlouhodobé funkce endoteliálních buněk jsou důležité kontinuálně nízké hladiny VEGF naopak prostředníkem angiogeneze jsou vysoké hladiny tohoto faktoru.

## 3. Poměr koncentrací PlGF/sFlt-1

Vzhledem k tomu, že u těhotných s preeklampsií jsou diagnostikovány vyšší hladiny sFlt-1 a nižší hladiny PlGF oproti fyziologické graviditě, je z toho důvodu lepší indikátor preeklampsie poměr sFlt-1 k PlGF než hladiny jednotlivých faktorů zvlášť. (2)

Na základě studie PROGNOSIS byla zjištěna hraniční hodnota poměru sFlt-1/PlGF v predikci rozvoje preeklampsie u těhotných s jednočetnou graviditou v rozmezí 24. týdne až 34. týdne těhotenství. Výsledky této studie udávají klinicky použitelnou cut-off hodnotu 38. Při hodnotě poměru sFlt-1/PlGF < 38 je negativní prediktivní hodnota 99,3 %, se senzitivitou 80 % a specificitou 78,3 %. Pozitivní prediktivní hodnota při hodnotě poměru sFlt-1/PlGF > 38 je 36,7 %, se senzitivitou 66,2 % a specificitou 83,1 %. (28) Hodnoty poměru PlGF/sFlt-1 pod hodnotu 38 nám ukazují snížené riziko vzniku preeklampsie. Hodnoty poměru PlGF/sFlt-1 nad 85 u gravidit pod 34. týden a hodnoty více než 110 u gravidit po 34. týdnu ukazují na zvýšené riziko preeklampsie. Hodnoty

v intervalu 38 – 85 (110) tvoří hraniční riziko preeklampsie a pacientka by měla být nadále pravidelně sledovaná. (28,29,30,31)

Na základě zavedení poměru koncentrací cirkulujících faktorů a správné interpretaci získaných výsledků můžeme bezpečně prodloužit délku těhotenství rizikových gravidit a snížit zdravotní rizika jak pro matku, tak i pro dítě. (Příloha 3) Z tohoto důvodu by poměr sFlt-1/PlGF neměl být používán celoplošně, ale pouze u vysoce rizikových těhotných s hrozícím rozvojem preeklampsie. Za rizikové těhotné lze považovat symptomatické těhotné s opakovanými hodnotami TK nad 140/90 mm Hg nebo proteinurií nad 300 mg/24 hod nebo přítomností alespoň jedné z následujících známek: nově vzniklá cefalea a/nebo poruchy vize, nausea, zvracení a epigastrická bolest, trombocytopenie  $< 100 \times 10^9/l$ , elevace JT, progredující jaterní selhání, oligurie  $< 400 \text{ ml}/24 \text{ hod}$  a plicní edém nebo asymptomatické těhotné s pozitivním screeningem na preeklampsii v I. trimestru gravidity. (28,32,33)

#### **4. Neurokinin B**

Neurokinin B patří mezi cirkulující aktivní látky. Vzniká v nervové tkáni a v periférii účinkuje přes své receptory.

V průběhu fyziologické gravidity dochází ke zvýšené produkci této aktivní cirkulující látky ve III. trimestru gravidity.

U těhotných s preeklampií je plasmatická hladina tohoto peptidu zvýšená. Zvýšené plasmatické hladiny tohoto peptidu lze detekovat opět několik týdnů před manifestací klinických symptomů onemocnění. (2) Klinické symptomy preeklampsie jako je zvýšení krevního tlaku, poškození jater a ledvin a vznik abdominální bolesti u HELLP syndromu lze vysvětlit díky fyziologickým vlastnostem neurokininu B. (34,35)

#### **• Další etiopatogenetické faktory vzniku preeklampsie**

Do etiopatogenetických faktorů kromě cirkulujících látek řadíme další vlivy podílející se na rozvoji onemocnění. Je jím oxidativní stres, genetické faktory, preeklampsie v osobní anamnéze, partner, jehož partnerka měla v těhotenství preeklampsii, trombofilní stavy, lipoproteinová lipáza, imunologická maladaptace, věk, renální onemocnění, interval mezi jednotlivými těhotenstvími, obezita, diabetes mellitus, autoimunitní onemocnění, malnutrice, vícečetné těhotenství, postižení plodu, molární těhotenství a kouření.

##### **a) Oxidativní stres**

Oxidativní stres je stav, kdy dochází v buňce k vyšší tvorbě volných kyslíkových radikálů nad kapacitu antioxidantní obrany nebo kdy dochází k inhibici antioxidantních látek. Oxidativní stres způsobuje generalizovanou poruchu endoteliálních funkcí a poškození proteinů, lipidů a DNA. Tato poškození vedou k apoptóze nebo k nekróze buněk a na základě těchto změn dochází ke vzniku a rozvoji onemocnění.

## **b) Genetická příčina**

Tento etiopatogenetický faktor je založen na familiárním výskytu preeklampsie. Vyskytuje se v prvních těhotenstvích. Prvorodičky ve srovnání s vícerodičkami mají 2,5 – 3 násobně vyšší riziko vzniku preeklampsie. Riziko vzniku tohoto onemocnění v běžné populaci prvorodiček je asi 5 %, u dcer preeklamptických matek je riziko 4 - 5x vyšší (cca 25 %) a u sester je až 8 - 9x větší. (37 %) (36)

## **c) Partner, jehož partnerka měla v těhotenství preeklampsii**

Na rozvoji hypertenze v graviditě se podílejí i mužské faktory. To znamená, že stoupá riziko rozvoje onemocnění u nové partnerky. (37) Vyskytne-li se u těhotné preeklampsie v první graviditě, stoupá riziko opakování tohoto onemocnění až sedmkrát v graviditě následující.

## **d) Hyperhomocysteinemie**

U preeklampsie dochází k trombóze spirálních arterií a tím vzniká nedostatečná placentární perfuze. Hyperhomocysteinemie je významný rizikový faktor preeklampsie. Tento stav je spojen s vyšší tvorbou lipidové peroxidázy, omezením relaxace cév závislé na endotelu a s hyperkoagulačním stavem.

## **e) Hypercholesterolemie**

Detekujeme-li zvýšené hladiny cholesterolu v prekoncepčním období, zvyšuje se riziko vzniku preeklampsie v graviditě až dvakrát. Zvýšené hladiny cirkulujících mastných kyselin lze detekovat cca 15 - 20 týdnů před klinicky aktivní fází onemocnění.

## **f) Imunologický faktor**

Fyziologické těhotenství je charakterizováno imunologickou tolerancí vůči cizím fetálním genům zděděných z otcovské strany. V případě těhotných s preeklampsií dochází k narušení této imunologické tolerance na fetální antigeny otcovského původu.

Dle literatury je popisován zvýšený výskyt preeklampsie u těhotenství s větším objemem placentární masy (vícečetná gravidita, molární těhotenství) a tudíž s větším podílem fetálních antigenů otcovského původu.

## **g) Nechráněný pohlavní styk**

V souvislosti s rozvojem preeklampsie je dalším důležitým etiopatogenetickým faktorem délka trvání nechráněného pohlavního styku mezi partnery. Čím delší období nechráněného pohlavního styku je mezi partnery, tím více klesá riziko rozvoje preeklampsie. Prekoncepční období nechráněného pohlavního styku kratší než 4 měsíce je spojeno s vyšším rizikem vzniku preeklampsie. (37)

## **h) Věk**

Zvýšený výskyt preeklampsie je popisován u hraničních věkových skupin. U mladistvých do 18 let a u žen starších nad 40 let. Těhotná nad 40 let má dvojnásobné riziko vzniku preeklampsie než 30 letá těhotná.

## **i) Multiparita**

Multiparita je uváděna jako protektivní faktor. Čím dříve žena po předchozím těhotenství bez preeklampsie otěhotní, tím menší riziko onemocnění má.

## **j) Renální onemocnění**

Z hlediska renálního onemocnění se udává zvýšené riziko vzniku preeklampsie pouze u oboustranného postižení ledvin.

## **k) Obezita**

Významný rizikový faktor různých těhotenských komplikací je samotná obezita či obezita provázená inzulínovou rezistencí. Při obezitě je zvýšený oxidativní stres, který je spojený s hyperdynamickou cirkulací a dyslipidemií. (38)

Pacientky s BMI nad 30 kg/m<sup>2</sup> mají častější výskyt preeklampsie, gestačního diabetu a komplikací v druhé době porodní. Jejich plody vykazují známky distresu, mají horší skóre dle Apgarové a vyžadují častější hospitalizaci na novorozenecké jednotce intenzivní péče. Úměrně s hodnotou BMI stoupá riziko rozvoje preeklampsie. Pacientky s hodnotou BMI před otěhotněním nad 35 kg/m<sup>2</sup> mají čtyřnásobné riziko vzniku onemocnění ve srovnání s ženami s BMI 19 – 27kg/ m<sup>2</sup>. (38,39)

## **l) Diabetes mellitus**

U diabetu mellitu dochází k častějšímu rozvoji preeklampsie ve srovnání s běžnou zdravou populací. Vyšší riziko vzniku preeklampsie je u žen s preexistujícím diabetem oproti ženám s diabetem gestačním, toto riziko je cca 20 %. Vlastní porucha inzulínové rezistence vede k hyperinzulinemii, která je spojená s poruchou placentace. (40)

## **m) Chronická autoimunitní onemocnění**

Autoimunitní onemocnění jsou prokázaným rizikovým faktorem vzniku gestační hypertenze a preeklampsie. U žen s prokázanými antifosfolipidovými protilátkami je zvýšené riziko rozvoje preeklampsie.

## **n) Proteinová karence, nedostatek vitamínu B6, kalcia a zinku**

Dle některých studií na rozvoji preeklampsie má vliv i proteinová karence, zejména nedostatek vitamínu B6, kalcia a zinku.

## **o) Kouření**

Tento etiopatogenetický faktor je považován za protektivní ve smyslu preeklampsie. Při pravidelné inhalaci se snižuje riziko rozvoje preeklampsie až o 30 – 40 %.

## **p) Infekce močového traktu**

Existují některé studie, které ukazují na vztah mezi vznikem mateřské infekce močového traktu vyvolané chlamydiemi, cytomegaloviry a rozvojem preeklampsie. (41,42,43) Chronické zánětlivé změny jsou přítomny zejména u žen s vysokým BMI. (44)

### **6.1.2.4 Patofyziologie preeklampsie**

V rámci patofyziologie preeklampsie můžeme zaznamenat změny v jednotlivých systémech.

K hemodynamickým změnám dochází již v I. trimestru těhotenství. Zvyšuje se cirkulující objem krve o 40 %, klesá periferní cévní rezistence a stoupá srdeční výdej, který je podmíněn zvýšením tepové frekvence a zvýšením tepového objemu. Důsledkem zvýšené systémové cévní rezistence a úniku plasmy dochází ke vzniku edémů, zejména dolních končetin. V průběhu gravidity dochází k většímu poklesu diastolického tlaku více než tlaku systolického. Nejvýraznější pokles krevního tlaku v průběhu gravidity je mezi 20. - 24.týdnem gravidity.

#### **• Hemodynamické modely změn u preeklamptických pacientek**

Podle současné literatury existují dva modely hemodynamických změn u pacientek s preeklampsií.

##### **a) První model**

Tento model se zabývá snížením plasmatickým volem a reaktivní vasokonstrikcí. Důsledkem těchto mechanismů dochází k hypoperfuzi placenty a ledvin matky. Hypoperfuze placenty způsobuje ischemii a následné uvolňování cirkulujících faktorů.

##### **b) Druhý model**

Druhý model charakterizuje hyperdynamická teorie vzniku preeklampsie. Dochází ke zvýšení srdečního výdeje a následně ke kompenzatorní vasodilataci systémových terminálních a renálních aferentních arteriol. Rozvíjí se nefyziologické adaptační mechanismy, v jejichž důsledku dochází ke zvýšení cévní rezistence a snížení srdečního výdeje. (45)

#### **• Změny v oblasti koagulačního systému**

V oblasti koagulačního systému dochází zejména k hormonálním změnám hemostázy. Mění se počet a aktivita některých krevních elementů a faktorů koagulační kaskády a v důsledku toho se zvyšuje riziko tromboembolické příhody.

V průběhu gravidity dochází k nárůstu celkového objemu erytrocytů asi o 18 %, ale přírůstek objemu plasmy je výrazně vyšší. Z toho důvodu můžeme ve III. trimestru častěji diagnostikovat těhotenskou anemii. Celkový počet leukocytů v průběhu gravidity se

zvyšuje důsledkem rostoucí hladiny neutrofilů. Hemostatický a fibrinolytický systém je graviditou ovlivněn prokoagulačně. Fibrinolytická aktivita plasmy je snížena o více než 50 %. Dochází k nárůstu některých koagulačních faktorů, zejména faktoru II, VII, VIII a X a fibrinogenu a to o 20 – 200 % normy. (2)

Další patofyziologickou změnou je trombocytopenie a hemolýza. Trombocytopenie vzniká aktivací destiček, jejich agregací a konzumpcí. V rámci preeklampsie dochází ke zvýšené aktivaci trombocytů. V periferní krvi u těhotné s preeklampsií nalezneme známky hemolýzy ve formě schistocytózy, sférocytózy a retikulocytózy, za laboratorní parametr hemolýzy lze považovat zvýšení sérové hladiny laktátdehydrogenázy. (46)

- **Změny v endokrinním systému**

V průběhu fyziologického těhotenství se zvyšují plasmatické hladiny reninu, angiotenzinu II a aldosteronu. Systém renin-angiotenzin-aldosteron má silný vasokonstrikční účinek, a tudíž se podílí na řízení krevního tlaku. U těhotných s preeklampsií byla zjištěna zvýšená reaktivita na stimulaci angiotenzinem II. (47)

- **Inzulinová rezistence**

V průběhu fyziologického těhotenství se zvyšuje sekrece inzulínu beta buňkami pankreatu, po které následuje počáteční zvýšená inzulinová sensitivita a vzrůstající inzulinová rezistence během II. a III. trimestru.

SHBG (sex hormon binding globulin) je enzym, který váže cirkulující estrogény a testosteron. Jaterní syntéza tohoto enzymu je inhibována inzulínem. Z toho vyplývá, že snížené hladiny SHBG jsou provázeny zvýšenými hladinami inzulínu, což je faktor přispívající k inzulinové rezistenci. Z toho důvodu lze nízké hodnoty SHBG využít jako marker inzulinové rezistence, a tudíž v predikci preeklampsie. (48,49)

- **Histopatologický obraz postižení cév ve fetoplacentárním řečišti**

Podobné histopatologické nálezy v placentě se nacházejí u preeklampsie, intrauterinní růstové restrikce plodu, abrupce placenty nebo intrauterinní smrti plodu. U zmiňovaných stavů lze v některé části fetoplacentárního řečiště nalézt přítomnost infarktu a trombotizace.

U preeklampsie, intrauterinní růstové restrikce či u některých typů předčasných porodů dochází k poruše cévní struktury v oblasti spirálních arterií a k ateroskleróze cév placenty. Ateroskleróza je přítomnost pěnových buněk v cévním lumen, který mohou obliterovat a způsobit trombózu mateřských cév. Díky omezenému průtoku ve spirálních arteriích dochází k infarktu určité části placenty. Z tohoto důvodu je velice vhodné histopatologické vyšetření placenty po porodu u všech těhotných s preeklampsií či růstovou restrikcí plodu. (2)

- **Změny v oblasti jater, ledvin, plic a mozku**

- a) Játra**

Ve fyziologické graviditě dochází k minimálním změnám ve funkci jaterních buněk. Z toho důvodu lze elevaci jaterních testů považovat za nepříznivé prognostické znamení.

- b) Uropoetický trakt**

V oblasti uropoetického traktu dochází ve fyziologické graviditě ke zvýšení krevního průtoku ledvinami. V časných stádiích gravidity stoupá glomerulární filtrace až o 50 % a částečně klesá až v posledním měsíci těhotenství. (2)

Tubulární resorpce se výrazně nemění. Dochází ke zvýšení clearance mnoha látek, zejména glukózy, proteinů a ve vodě rozpustných vitamínů. Vzhledem ke zvýšené glomerulární filtraci se snižují hladiny sérového kreatininu a močoviny.

Při preeklampsii klesá glomerulární filtrace i průtok krve ledvinami. V patofyziologii preeklampsie se uplatňují ledvinné glomeruly proteinurií. Hodnota proteinurie je v přímé souvislosti se stupněm závažnosti poškození ledvin a závažnosti preeklampsie. Nej přesnější způsob měření ztrát bílkovin močí je 24 hodinové vyšetření kvantitativní proteinurie. Možnou alternativou vyšetření ztrát bílkovin je poměr albumin /kreatinin (ACR), které je pozitivní nad 30 g/mol. (2)

- c) Respirační systém**

Těhotenství nepředstavuje pro respirační systém těhotné velkou zátěž. Dochází k postupné adaptaci ventilace, která je důležitá pro nárůst požadavků na kyslík pro matku a plod. Díky hormonálním změnám v těhotenství zejména zvýšené hladině progesteronu dochází k relaxaci hladké svaloviny dýchacích cest, těhotná má tendenci k hypoventilaci a respirační alkalóze, která vzniká na podkladě zvýšení citlivosti dýchacího centra na CO<sub>2</sub>. Respirační alkalóza je důležitá pro správnou funkci placentární bariery. Dechový objem narůstá až o 30 – 40 %, dechová frekvence se nemění. Funkční reziduální kapacita plic se sníží o cca 20 %. (2) U pacientek s preeklampsii se vyskytují respirační komplikace zřídka. Plicní edém je v literatuře popisován cca u 5 % případů závažné preeklampsie a to zejména v postpartálním období.

Pro oběh ženy s preeklampsii je typická vasokonstrikce, redukce intravaskulárního objemu a retence tekutin extravaskulárně. (2)

- d) CNS**

V oblastí centrálního nervového systému se objevují změny u žen s těžkou preeklampsii. V klinickém obraze dominují bolesti hlavy a vzácně poruchy vizu. Klinicky nejzávažnějším následkem postižení CNS jsou eklamptické křeče. Primární změnou CNS při eklampsii je vazospasmus, který vede k fokální ischemii a krvácení.



### 6.1.2.5 Predikce preeklampsie

V současné době je snaha o predikci preeklampsie již koncem I. trimestru, z důvodu zahájení preventivní léčby kyselinou acetylsalicylovou před 16. týdnem těhotenství.

- **Screening preeklampsie**

Na základě informací o antiangiogenních a proangiogenních faktorech můžeme odlišit fyziologickou a rizikovou graviditu s preeklampsií již před vznikem klinických příznaků. Na základě těchto informací byl zaveden kombinovaný screening preeklampsie v I. trimestru. (50) Screening zahrnuje krevní odběr matky na PAPP-A a PlGF, změření středního arteriálního tlaku (MAP) těhotné a sonografické zobrazení pulzatilního indexu uterinních arterií u těhotné. Získané informace jsou zpracovány v softwarovém programu a výsledkem je hodnota, která nám určuje riziko rozvoje tohoto onemocnění. V rámci tohoto kombinovaného screeningu je sensitivita 93 % a specifická 95 % při 5 % falešné pozitivitě. (50)

- **USG vyšetření a poměr sFlt-1/PlGF ve II. trimestru**

Ve druhém trimestru těhotenství lze provádět ultrazvukové vyšetření pulzatilního indexu uterinních arterií a laboratorní vyšetření poměru sFlt-1/PlGF. Tyto testy nám pomohou rozlišit prostou a izolovanou hypertenzi od počínající preeklampsie.

Ultrazvukovým vyšetřením uterinních arterií při preeklampsii můžeme zobrazit abnormální tvar vln jako následek vysoké vaskulární rezistence v těchto cévách. U netěhotných žen či u žen v I. trimestru gravidity jsou typické nízké enddiastolické toky a pokles toku v časně diastole – přítomnost zářezu tzv. notche. Ve druhém trimestru je dokončena trofoblastická invaze tím dochází ke snížení odporu v periferním uteroplacentárním řečišti. Notch již většinou nezobrazíme. Přetrvává-li notch a zvyšuje-li se pulzatilní index uterinních arterií (UtA-PI) v průběhu druhého trimestru zejména po 24. týdnu těhotenství, je to většinou způsobeno abnormální trofoblastickou invazí a perzistencí vysokoodporového řečiště. (51) Z toho důvodu v rámci predikce preeklampsie je vhodný screeningový test v druhém trimestru gravidity. Tento screeningový test je ultrazvukové vyšetření, při kterém zjišťujeme zvýšení pulzatilního indexu uterinních arterií (UtA-PI). (52)

### 6.1.2.6 Prevence preeklampsie

V prevenci preeklampsie bylo v minulosti zkoušeno mnoho léčebných prostředků či režimových opatření jako je např. užití magnezia, česneku, kalcia, progesteronu, antioxidantů, heparinu či rybího tuku. U většiny z výše jmenovaných léčebných prostředků nebyl provedenými studiemi prokázán příznivý efekt.

- a) **Kalcium**

Pozitivní vliv léčby v rámci prevence preeklampsie byl popsán pouze u pacientek s primárně nízkou hladinou kalcia v krvi. U těchto těhotných by měla být minimální dávka 1g kalcia denně až do termínu porodu. Tento pozitivní vliv léčby kalcia u těhotných s nízkým příjmem kalcia byl potvrzen studií WHO, studií CSS. (53)

## **b) Kyselina acetylsalicylová (ASA)**

V současné době je jediná efektivní možnost prevence preeklampsie a to zahájení užívání kyseliny acetylsalicylové do 16. týdne gestace u žen se zvýšeným rizikem preeklampsie.

Kyselina acetylsalicylová má schopnost ovlivňovat agregaci trombocytů, čímž lze vysvětlit mechanismus jejího účinku. (Příloha 4a) (54) Funkce trombocytů a změny cévní stěny kapilár jsou regulovány činností lokálně působících prostaglandinů (prostacyklinu a tromboxanu). Dysbalance mezi hladinami těchto dvou prostaglandinů je považována za základní laboratorní parametr preeklampsie. Na základě tohoto zjištění vedou nízké dávky kyseliny acetylsalicylové k inhibici aktivity enzymu cyklooxygenázy, a tím ke snížení tvorby tromboxanu a ke zvýšení tvorby prostacyklinu, který má velké antiagregační a vazodilatační účinky. Z tohoto důvodu dochází ke snížení tvorby drobných intravaskulárních trombů a poškození endotelu typického pro preeklampsii. (Příloha 4b) (54)

V minulosti proběhly studie s nízkými dávkami ASA, jejichž závěry popisují nižší incidenci preeklampsie a vyšší porodní váhu narozených dětí. Na základě těchto studií byly provedeny další multicentrické randomizované studie. (55,56,57,58) V roce 2007 byla provedena v Cochranově databázi aktualizace dat, která zhodnotila 59 studií s celkovým počtem 37 560 těhotných žen. Závěry této aktualizace popisují redukcii výskytu preeklampsie o 19 %, snížení předčasného porodu před 37. týdnem těhotenství o 8 % a snížený výskyt hypotrofických plodů o 10 %. Dle těchto závěrů také vyplývá, že přínosnější efekt léčby ASA je ve skupině žen s primárně vysokým rozvojem preeklampsie. (2,59, 60) Další metaanalýza dat publikovaná v roce 2007 popisuje 10 % snížení výskytu závažné preeklampsie a intrauterinní růstové restrikce, pokud je léčba ASA zahájena u rizikové skupiny těhotných žen již koncem prvního trimestru. (59, 60)

Za rizikovou skupinu těhotných žen považujeme pacientky s anamnestickými informacemi o chronické hypertenzi, diabetu mellitu, autoimunitních chorobách jako je SLE a sklerodermie, extrémní obezitě, závažných trombofiliích či preeklampsii v osobní anamnéze. Nebo rizikovou pacientku určíme na základě kombinovaného screeningového testu v I. trimestru (měření středního arteriálního tlaku, odběrem biochemických markerů – např. PIGF, PAPP-A a ultrazvukovým vyšetřením uterinních arterií).

Časná aplikace ASA, do 16. týdne gestace, vede k významné redukci výskytu těžké preeklampsie a méně i prosté gestační hypertenze. Z těchto závěrů vyplývá, že ovlivnit placentaci můžeme pouze do 16. týdne gestace a po 16. týdnu je podávání ASA málo efektivní a nebyl prokázán snížený výskyt preeklampsie. (56,60,61)

Vzhledem k pozitivnímu efektu ASA u rizikových gravidních žen, většina autorů v současné době doporučuje podávání 150 mg denně ve večerních hodinách. Léčbu je vhodné ukončit mezi 34. – 36. týdnem gestace.

Podávání kyseliny acetylsalicylové se plošně nedoporučuje, protože u nerizikové populace nezlepšuje perinatální výsledky.

### 6.1.2.7 Diagnostika preeklampsie

Primárním cílem diagnostiky z hlediska těhotné s hypertenzí je zařazení do správné skupiny hypertenzních chorob. Na základě závažnosti hypertenze je důležité rozhodnutí o terapii, hospitalizaci či případném ukončení gravidity.

V případě správného zařazení těhotné do jedné ze skupiny hypertenzních chorob a pravidelného prenatalního sledování by mělo dojít k zabránění rozvoje těžké hypertenze a vzniku orgánových komplikací, které by mohly vyústit k ireverzibilnímu poškození orgánů. Z hlediska plodu je hlavním cílem prenatalního sledování zabránění akutní či chronické hypoxie a zabránění intrauterinního odumření plodu.

Základním vyšetřením při každé návštěvě v prenatalní poradně je vyšetření moči, změření krevního tlaku a zjištění hmotnosti pacientky. Tato vyšetření jsou základem pro ambulantní sledování k časnému zachytu preeklampsie. (2) Na anamnestická data navazuje fyzikální vyšetření a zhodnocení klinických symptomů onemocnění. Diagnostika je doplněna vhodnými laboratorními metodami a vyšetřením plodu pomocí zobrazovacích metod.

#### • **Základní diagnostická kritéria**

Lehkou preeklampsii charakterizuje systolický krevní tlak 140 – 159 mmHg, diastolický krevní tlak 90 – 109 mmHg a kvantitativní proteinurie 0,3 – 5,0 g/24 hod. (7)

Těžkou preeklampsii charakterizuje systolický tlak více než 160 mmHg, diastolický tlak více než 110 mmHg, proteinurie více než 5g/24 hod. Edémy na končetinách, obličeji či anasarka, přírůstek hmotnosti více jak 1kg za týden. Z klinických symptomů dominují bolesti hlavy, poruchy vize, epigastrická bolest, nauzea, zvracení, oligurie méně jak 400 ml/24 hod. (7) Velmi těžké formy preeklampsie mohou vygradovat v plicní edém a cyanózu.

#### • **Klinické příznaky**

Mezi závažné klinické příznaky preeklampsie patří hypertenze, proteinurie, edémy, přírůstek hmotnosti – retence tekutin, nauzea, cefalea, poruchy vize, epigastrická bolest, hyperreflexie a oligurie.

##### **a) Hypertenze**

Dle WHO a ISH z roku 1999 za hypertenzi považujeme krevní tlak (TK) 140/90 a vyšší při dvou měřeních v rozmezí 6 hodin nebo zvýší-li se systolický TK o 30 mm Hg a diastolický TK o 15 mm Hg. Naměříme-li jednou hodnotu diastolického tlaku > 110 mmHg, je to jasné kritérium hypertenze a není třeba dalších kontrolních měření. (7,8)

##### **b) Proteinurie**

V těhotenství lze považovat 300 mg za 24 hod za fyziologickou proteinurii. U preeklampsie je proteinurie zvýšená z důvodu poškození bazální membrány glomerulů a snížením zpětné resorpce proteinů v tubulech. Lehká proteinurie je udáváná jako odpad

bílkovin 0,3 – 5,0 g/24 hod a těžká proteinurie je definována jako odpad bílkovin vyšší než 5 g/24 hod.

K vyšetření moči můžeme využít dvě základní metody a to kvantitativní proteinurii (sběr moči za 24 hodin) nebo patologickou přítomnost albuminu v moči tzv. mikroalbuminurii. Mikroalbuminurie se udává jako poměr koncentrace albuminu ke kreatininu, tzv. ACR (albumin/creatinine ratio), přičemž hodnoty ACR > 30 jsou považovány za signifikantní proteinurii. (2)

Dle studie Schiffa a Friedmana se proteinurie u těžké preeklampsie zvyšuje na podkladě patofyziologických změn, které preeklampsii doprovázejí. Dále tato studie uvádí, že množství ztrát bílkovin močí není prognostický faktor závažnosti preeklampsie. (62)

### **c) Nausea**

Nauzea je častý, ale nespecifický těhotenský symptom. Vznikne-li po 20. týdnu těhotenství měla by být těhotná interně vyšetřena z důvodu vyloučení HELLP syndromu.

### **d) Cefalea**

Cefalea se u preeklampsie klinicky manifestuje ve frontální krajině a za očima. Je důsledkem systémového poškození endotelií projevující se vazospasmem. Těžká cefalea bývá nepříznivý prognostický faktor díky zvýšené riziku vzniku eklamptického záchvatu. (63)

### **e) Poruchy vizu**

Objevují se nejčastěji u těžké formy preeklampsie. Vznikají důsledkem lokálního vazospasmu a zvýšené periferní cévní rezistence. Poruchy vizu se projevují vznikem skotomů, rozostřeným viděním, diplopií, fotofobií či přítomností modro-červeného vidění.

### **f) Epigastrická bolest**

Epigastrická bolest je většinou tupá, bez propagace do okolních struktur. Nejčastěji vzniká na podkladě zvýšeného napětí jaterního pouzdra, které je většinou způsobeno subkapsulárními petechiemi, periportálními hemoragiemi, ischemickými infarkty, vznikem fibrinových trombů v kapilárách, arteriolách a periportálních vénách a následným perivaskulárním edémem. Vzácně se může vytvořit subkapsulární hematom s rizikem jeho ruptury.

### **g) Hypereflexie**

Patří mezi časté symptomy preeklampsie. Vzniká v důsledku zvýšené neuromuskulární dráždivosti.

### **h) Edémy**

Jsou způsobeny hromaděním tekutin ve tkáních na podkladě vazospasmu, ischemie a přesunu tekutin do tkání při snížené sérové koncentraci bílkovin.

### **i) Přírůstek hmotnosti – retence tekutin**

Průměrný váhový přírůstek za těhotenství bývá 12 - 15kg. Dle světových doporučení (ACOG, IOM – Institute of Medicine) (64) je ideální váhový přírůstek za těhotenství takový, který je vypočítán na základě věku těhotné, parity a prekoncepční hodnoty BMI. Za rizikový váhový přírůstek s možností vzniku komplikací z něho plynoucích je považován váhový přírůstek více než 20 % tělesné hmotnosti. (64)

### **• Laboratorní parametry**

V důsledku etiopatofyziologických preeklampsie dochází ke změnám některých laboratorních parametrů. Mezi tyto změny patří hyperurikemie, zvýšená hladina kreatininu v séru, hypoalbuminemie, elevace aminotransferáz, trombocytopenie a hemokoncentrace.

#### **a) Hyperurikemie**

Ke zvýšení kyseliny močové v séru dochází při zhoršené funkci ledvin díky její snížené clearance. Za patologickou hodnotu lze považovat hladinu více než 300  $\mu\text{mol/l}$ . Sérová hladina kyseliny močové slouží ke sledování dynamiky preeklampsie. Vysoké hodnoty kyseliny močové korelují s progresí preeklampsie. (65)

#### **b) Hladina kreatininu v séru**

Hladina kreatininu v séru určuje stav ledvin. Kreatinin je z krevní cirkulace vylučován především glomerulární filtrací, která je při preeklampsii snížena. Hodnota více než 97  $\mu\text{mol/l}$  svědčí pro poškození ledvin. (2)

#### **c) Hypalbuminemie**

Při preeklampsii dochází k poklesu albuminu, ale hladina globulinů se nemění.

#### **d) Elevace aminotransamináz**

Zvýšení aminotransferáz je důsledkem hepatocelulárního poškození při poruchách mikrocirkulace. Za prognosticky nepříznivé lze považovat zvýšení Ritisova kvocientu (poměr AST/ALT) nad 1. (2)

#### **e) Trombocytopenie**

K trombocytopenii dochází v důsledku zvýšené aglutinace u poškozeného cévního endotelu. Klinicky významná trombocytopenie je považována hodnota trombocytů menší než  $100 \times 10^9 / \text{l}$ . (2)

#### **f) Zvýšení hematokritu a hemoglobinu**

Vzestup hematokritu nad 40 % a hemoglobinu nad 145 g/l vzniká v důsledku hemokoncentrace, která je charakterizována sníženým objemem a zvýšenou viskozitou plasmy. (66)

- **Zobrazovací metody**

Dle posledních studií je růstová restrikce plodu až z 80 % spojena s placentární insuficiencí a tudíž i s preeklampsií. Zvýšeným rizikem preeklampsie je kombinace gestační hypertenze s intrauterinní růstovou restrikcí a to i v případě, kdy ještě není vyjádřena proteinurie.

V rámci sledování stavu plodu můžeme využít **kardiotokografii ve III. trimestru** těhotenství a **ultrazvukové vyšetření** v průběhu celé gravidity. Ultrazvukové vyšetření je zlatým standardem ke stanovení diagnózy růstové restrikce a ke sledování fetálních rezerv dopplerovským vyšetřením fetální cirkulace.

- **Intrauterinní růstová restrikce plodu**

V současné době existuje dělení růstové restrikce dle diagnostického, léčebného a prognostického hlediska dle ACOG 2010 a dle časového hlediska vzniku a rozvoje růstové restrikce.

- **Rozdělení dle ACOG**

Dělení dle diagnostického, léčebného a prognostického hlediska na FGR (fetal growth restriction), SGA (small for gestational age) a IUGR (intrauterine growth restriction). (67)

- **FGR** označujeme takové plody, které mají hmotnost pod 10. percentil pro dané gestační stáří.
- **SGA** jsou plody konstitučně malé s fyziologickou uteroplacentární cirkulací a dobrou prognózou. Tato skupina tvoří 70 % všech plodů ze skupiny FGR.
- **IUGR** jsou označovány plody, které jsou nedostatečného růstu se zhoršenou uteroplacentární cirkulací. Tyto plody mají zvýšenou perinatální mortalitu a morbiditu. Tvoří 30 % všech plodů ze skupiny FGR.

- **Dělení dle časového hlediska vzniku a rozvoje prvních změn ultrazvukových parametrů v uteroplacentární cirkulaci**

- **Časná forma růstové restrikce**

U této formy růstové restrikce dochází k nástupu před 34. týdnem gravidity. Nejčastěji mezi 24. – 32. týdnem a je z 60 - 80 % spojena s preeklampsií matky. (2) Dle sonografického vyšetření typicky dochází k zaostávání břicha plodu (AC) a rozvíjí se asymetrická růstová restrikce plodu. Tato forma je typicky provázena změnami ultrazvukových dopplerovských parametrů. (68) Časná forma intrauterinní růstové restrikce je zatížena vysokou mortalitou a morbiditou novorozenců. (69,70)

- **Pozdní forma růstové restrikce**

Vzniká po 34. týdnu těhotenství. Diagnostika je ztížena vyšším výskytem SGA po 34. týdnu. V rámci ultrazvukového dopplerometrického vyšetření nenalezneme typické změny charakterizující časnou formu. Mortalita dětí je nízká, ale stoupá riziko neurologických komplikací v dětském věku. (68,70)

- **Etiopatogeneze intrauterinní restrikce plodu**

Nejčastější příčina růstové restrikce plodu je placentárního původu. Důsledkem placentární poruchy vznikají patologie v uteroplacentární cirkulaci a následně i v cirkulaci fetální. Zpočátku dokáže plod placentární dysfunkci kompenzovat, ale později může vést až k pozdní multiorgánové dekompenzaci.

- **Ultrazvukové vyšetření fetomaternální cirkulace**

Při prenatalní ultrazvukové diagnostice pomocí dopplerometrie dokážeme zhodnotit patofyziologické mechanismy fetomaternální cirkulace, změny v kardiovaskulárním a centrálním nervovém systému plodu, a tudíž na základě těchto vyšetření dokážeme zhodnotit nutriční stav plodu.

Typické patologické změny v uteroplacentární a fetální cirkulaci, které můžeme zobrazit, jsou redukovaný tok a zvýšená pulzilita v arteria umbilicalis, v aortě a v renálních arteriích, bifázický nebo reverzní tok přes isthmus aorty a naopak nízkou rezistenci v arteria cerebri media, ductus venosus a v koronárních arteriích. (70)

- **Ukončení těhotenství s růstovou restrikcí plodu**

Zdiagnostikujeme-li pomocí ultrasonografického vyšetření růstovou restrikci plodu a pomocí dopplerometrie zjistíme ohrožení plodu intrauterinní hypoxií, jedinou kauzální terapií je ukončení těhotenství. V případě, že se rozhodneme ukončit těhotenství je nutné zohlednit gestační stáří plodu, zhodnotit dosavadní léčbu, současný stav plodu a matky a rozhodnout se ve srovnání s konzervativním postupem. Dle ACOG je doporučeno zvážit konzervativní management u všech pacientek s preeklampsií do 34. týdne těhotenství a u pacientek s lehkou formou preeklampsie mezi 34. - 37. týdnem gestace. O dalším průběhu těhotenství pak rozhoduje stav matky i plodu. Ukončení těhotenství je u pacientek s preeklampsií doporučeno po 37. týdnu těhotenství. (67,68)

### **6.1.2.8 Terapie preeklampsie**

Cílem terapie preeklampsie je bezpečné prodloužení gravidity. V současné době není léčba preeklampsie zcela známá a spočívá pouze v terapii jednotlivých symptomů. To znamená podání antihypertenzivních a antikonvulzivních preparátů, které zabraňují vzniku křečí a snižují riziko vzniku eklampsie nebo opakování záchvatu. Další skupinou léčiv jsou kortikosteroidy, kterými podpoříme indukci plicní zralosti plodu při riziku předčasného porodu.

Těhotné s mírnou preeklampsií stabilizujeme do stavu, který umožní bezpečné prodloužení gravidity a ukončení těhotenství by mělo být provedeno nejpozději termínem porodu.

Těhotné s těžkou preeklampsií by měly být hospitalizovány, monitorovány jejich základní životní funkce a monitorování vitálních funkcí plodu. Ukončení těhotenství u těžké formy preeklampsie je hlavní kauzální terapií. U akutních forem a těžkých preeklampsií je nutno ukončit těhotenství císařským řezem. Není-li ukončení akutní, je možno porod indukovat vaginální cestou.

## • Antihypertenzní terapie

V konzervativní léčbě preeklampsie je primárním cílem úprava hypertenze. Léčbu gestační hypertenze zahajujeme při systolickém tlaku > 150 mmHg nebo diastolickém tlaku 100 mmHg a více. Vzhledem k rychlé progresi choroby a riziku vzniku eklamptického záchvatu, je doporučováno zahájení antihypertenzní terapie u gravidních pacientek při jakékoliv formě preeklampsie. Cílem antihypertenzní terapie u lehké preeklampsie je dosažení diastolického tlaku kolem 90mmHg a u těžké preeklampsie je snaha o dosažení diastolického tlaku 95 - 105 mmHg. Při nižším diastolickém tlaku by mohlo dojít k hypotenzii, jejímž následkem je omezení prokrvení placenty a následně hypoxie plodu.

V rámci antihypertenzní terapie existuje několik kategorií léčiv, která se liší místem působení a mechanismem účinku.

### a) Sympatoplegika

Tato skupina antihypertenzních léků ovlivňuje krevní tlak snížením periferní cévní rezistence a inhibicí srdečního výdeje. Lékem první volby je Metyldopa (Dopegyt). Dalšími léky této skupiny jsou betablokátory, které způsobují pokles tlaku, redukují minutový srdeční výdej a snižují tepovou frekvenci.

### b) Přímé vasodilatátory

Účinkují přímo na relaxaci hladké svaloviny cév (hydralaziny).

### c) Diuretika

Redukují množství sodíku v organismu a tím snižují objem krve. Diuretika jsou v těhotenství podávána velmi zřídka z důvodu snížení uteroplacentární perfúze a tím zvýšením rizika rozvoje růstové restrikce plodu.

### d) Blokátory kalciových kanálů

Tato skupina léčiv by měla být používána pouze krátkodobě, protože dlouhodobé užívání zvyšuje kardiovaskulární mortalitu těhotných. Díky vysokému riziku náhlé hypotenze může mít tato skupina léčiv potencionální vliv na plod. Z toho důvodu je nutné aplikaci těchto léčiv podávat za hospitalizace těhotné a za zvýšené monitorace životních funkcí plodu.

### e) Kontraindikovaná antihypertenziva

V rámci gravidity jsou některá antihypertenziva zcela kontraindikovaná pro své nežádoucí účinky na plod. Patří sem ACE inhibitory, AT1-blokátory (sartany), blokátory receptorů pro angiotenzin II a chlorthiazidy.



- **Antikonvulzivní terapie**

Snižují riziko vzniku křečového stavu - eklampsie. V případě rozvoje eklamptického záchvatu pomáhají antikonvulziva zvládnout tento stav a snížit riziko recidivy.

- a) **Magnesium sulfát (MgSO<sub>4</sub>)**

K pozitivním účinkům tohoto léku patří vasodilatace způsobující zlepšení průtoku dělohou a ledvinami. Nemá velký tokolytický účinek. Účinek tohoto léku je na principu vytvoření periferní neuromuskulární blokády.

Tento lék by měl být indikován u těžké preeklampsie se zvýšeným rizikem eklamptického záchvatu. Naopak by neměl být indikován dohromady s blokátory kalciových kanálů z důvodu kumulace hypotenzního účinku.

- b) **Benzodiazepiny**

V případě neadekvátního efektu magnesium sulfátu je vhodná aplikace benzodiazepinů, které mají antikonvulzivní, myorelaxační a hypnotické účinky.

- **Kortikosteroidy**

Jsou hormony produkované kůrou nadledvin. Mají metabolické, protizánětlivé a imunosupresivní účinky zprostředkované přímým vlivem na buňky jednotlivých orgánů. V klinické praxi se využívají syntetické kortikoidy bez mineralokortikoidního účinku. Při podání této skupiny léčiv, díky pozitivnímu efektu na indukci surfaktantu a maturaci plic plodu, se snižuje riziko výskytu syndromu dechové tísně (RDS), výskytu nitrokomorového krvácení (IVH) a úmrtí novorozence v peripartálním období. Další příznivý efekt mají kortikosteroidy na oběhovou stabilitu plodu a snížení incidence nekrotizující enterokolitidy. Vzhledem k tomu, že tato skupina léčiv má velké množství příznivých účinků, je léčba těmito preparáty doporučována u těhotenství, kde je vysoké riziko předčasného porodu mezi 24. a 35. týdnem gestace.

### **6.1.2.9 Komplikace preeklampsie**

Součástí léčby preeklampsie je předcházení komplikací vyplývajících z nesprávné či nedostatečné léčby či z dlouhodobé prodlevy v rámci ukončení gravidity. Těžká forma preeklampsie je spojována s velkou mateřskou morbiditou.

Mezi nejzávažnější komplikace můžeme zařadit rozvoj eklampsie či HELLP syndromu, diseminovanou intravaskulární koagulopatii (DIC) nebo subkapsulární hematom s rupturou jater.

Méně častěji můžeme diagnostikovat závažné postižení ledvin (akutní renální onemocnění), plic (plicní edém), srdce (peripartální kardiomyopatie), CNS (edém mozku, intracerebelární krvácení, encefalopatie) či trvalou poruchu vizu (retinální či kortikální slepota).

Nejčastější porodnickou komplikací preeklampsie je abrupce placenty, ke které dochází asi u 10 % těhotných se závažnou formou preeklampsie. (2)

### 6.1.2.10 Krátkodobé i dlouhodobé následky preeklampsie dětí a matek

#### a) Následky preeklampsie dětí

Krátkodobá i dlouhodobá rizika dětí ovlivňují dva faktory. Prvním faktorem je nezralost plodu při předčasném porodu a druhým faktorem je intrauterinní růstová restrikce plodu. Perinatální mortalita dětí při preeklampsii se dle literatury pohybuje mezi 4 až 28 % . (71) Morbidita dětí je dána hmotnostní kategorií. Morbidita dětí stoupá pod hmotnostní kategorii 1500g a u hmotnostní kategorie pod 1000g stoupá výrazně morbidita i mortalita těchto dětí.

V případě narození nezralého plodu předčasným porodem jsou z krátkodobého hlediska takové děti ohroženy zejména respiračními komplikacemi ve smyslu chronického plicního onemocnění, infekcemi, krvácením do CNS a nekrotizující enterokolitidou.

V případě přítomnosti intrauterinní růstové restrikce plodu jsou tyto děti dále ohroženy horší poporodní adaptací, hypoxickým stresem, perinatální acidózou, hypoglykemií, hypotermií, abnormální krevní koagulací a imunologickou nedostatečností.

Z dlouhodobého hlediska se důsledky intrauterinní růstové restrikce plodu ve spojení s předčasným porodem mohou projevit zvýšeným rizikem neurologických abnormalit včetně dětské mozkové obrny, zhoršenými senzoryckými poruchami (hluchota, slepota), zhoršeným psychomotorickým vývojem, poruchami vzpřimování, poruchami soustředění a sníženým IQ v 5 letech věku. (72)

Za dlouhodobé následky nízké porodní hmotnosti plodu považujeme riziko vzniku metabolických poruch jako je rozvoj diabetu mellitu 2. typu, kardiovaskulárních chorob a cévních mozkových příhod v dospělosti. (73,74)

#### b) Následky preeklampsie matek

Všechny pacientky s gestační hypertenzí či preeklampsii mají zvýšené riziko opakování hypertenze i preeklampsie v průběhu dalších těhotenství. (2) K potvrzení zvýšeného rizika opakování preeklampsie v průběhu dalších těhotenství byla provedena švédská prospektivní kohortová studie z let 1987 – 2004, která hodnotila 763 795 prvorodiček. Závěr této studie shrnuje, že těhotné, které měly preeklampsii v první graviditě, mají riziko preeklampsie ve druhém těhotenství 14,7 % a ženy, které měly preeklampsii v předchozích dvou graviditách mají riziko výskytu 31,9 %. (75)

Dle několika dalších studií vyplývá, že matky s anamnézou preeklampsie mají zvýšené riziko vzniku kardiovaskulárních chorob (hlavně u žen s rozvinutými mateřskými a fetálními komplikacemi manifestovanými abnormální placencí a předčasným porodem) (76), 4 x vyšší riziko vzniku cévní mozkové příhody (77), 4x vyšší riziko onemocnění ledvin (78), vyšší riziko výskytu diabetu mellitu 2. typu a zvýšené riziko výskytu některých endokrinopatií v pozdějším věku oproti ženám bez anamnézy preeklampsie v graviditě. (2) Z výše popsaného můžeme preeklampsii v současné době považovat za důležitý faktor vzniku kardiovaskulárních onemocnění. Úmrtí ženy na kardiovaskulární onemocnění je u žen s anamnézou preeklampsie až 8x vyšší oproti ženám s fyziologickým průběhem gravidity (79), i když se vyskytne pouze v prvním či

jediném těhotenství. Riziko úmrtí žen před menopauzou je vyšší u žen s nástupem preeklampsie před 37. týdnem.

Dalším rizikovým faktorem vzniku kardiovaskulárních onemocnění matky s preeklampií je faktor nízké porodní váhy novorozence. K potvrzení tohoto tvrzení byla provedena skotská retrospektivní kohortová studie publikovaná v roce 2001 Smithem et al. Závěr studie ukazuje na spojitost mezi nízkou porodní váhou novorozenců a rizikem ischemické choroby srdeční u žen, které měly v těhotenství preeklampií. V této studii bylo hodnoceno 129 920 porodů z let 1981 – 1985. Ženy, které měly preeklampií a zároveň porodily předčasně dítě s nízkou porodní hmotností, která byla v oblasti nejnižšího percentilu pro dané gestační stáří měly sedmkrát vyšší riziko rozvoje ICHS nebo úmrtí z této příčiny. (80) Kromě skotských autorů se předčasným porodem novorozence s nízkou porodní hmotností, která byla pod 3. percentil pro dané gestační stáří u těhotných s preeklampií zabývala i skupina norských autorů kolem Irgense. Závěrem této studie bylo opět potvrzení zvýšeného rizika kardiovaskulárních onemocnění u těhotných s preeklampií, které předčasně porodily novorozence s nízkou porodní hmotností. (81)

K dalším rizikovým faktorům kardiovaskulárních chorob patří metabolický syndrom, který se projevuje spektrem metabolických abnormalit spojených s inzulinovou rezistencí. Myšlenkou metabolického syndromu jako rizikového faktoru kardiovaskulárních chorob se zabýval He a kol. V roce 1999 publikoval studii, v které zaznamenal po porodu vyšší hladinu inzulinu nalačno, vyšší koncentraci lipidů (cholesterolu, triacylglycerolů a VLDL) a koagulačních faktorů (vonWillebrand faktor, fibrinogen) u žen s preeklampií v anamnéze oproti kontrolní skupině žen se stejným BMI. (82)

Kromě rizik vzniku kardiovaskulárních chorob, renálních onemocnění, hyperlipidemie a diabetu mellitu se objevují i studie popisující souvislost mezi gestační hypertenzí a následným rozvojem hypotyreózy a endogenních depresí. (2) Tyto závěry lze pozorovat ve studii Levina et al. publikované roku 2009 a vyplývá z nich, že rostoucí hladina koncentrace solubilního faktoru fms-like tyrosinkinázy-1 (sFlt-1) během preeklampsie je asociována se subklinickou hypotyreózou během těhotenství. Z těchto závěrů je patrné, že preeklampsie může způsobovat predispozici ke snížené funkci štítné žlázy v pozdějších letech. (83)

Publikované práce na téma závislosti preeklampsie v těhotenství a zvýšeného výskytu endogenních depresí v pozdějším věku se vyskytují jen minimálně. Ale vyskytují se práce, které popisují vztah endogenních depresí a anxiózních syndromů v průběhu těhotenství se zvýšeným výskytem preeklampsie. Dle závěrů Teheránské studie publikované Kharaghanim v roce 2012 vyplývá, že je souvislost mezi výskytem deprese v těhotenství a zvýšeným rizikem výskytu preeklampsie v graviditě. (84)

Další prospektivní populační studie publikovaná roku 2000 Tapiem et al. potvrzuje vyšší riziko preeklampsie u žen s depresemi a anxiózitou v časném stádiu gravidity. (85)

Ženy, u kterých byla v průběhu těhotenství diagnostikována nějaká forma hypertenzní choroby, by měly být celý život sledovány a měly by mít pravidelné kontroly krevního tlaku kvůli výše zmíněných rizikům kardiovaskulárních chorob v pozdějším věku. Tyto závěry vyplývají ze studie Garovice et al. (86)

## 6.2 Poruchy dýchání ve spánku

### 6.2.1 Spánek

Spánek je klidový stav s minimální pohybovou aktivitou, sníženou produkcí tepla, stereotypní polohou těla, menší reaktivitou na smyslové podněty a útlumovou aktivitou mozku. (87)

Ve spánku probíhají důležité pochody zejména regenerace mozku a rozumových funkcí, dále dodání energie nutné pro endokrinní změny v organismu a obranyschopnost organismu. Důležitý je časový interval spánku a kvalita spánku. K rovnovážnému fungování výše zmíněných mechanismů je důležité, aby se spánek pohyboval mezi 6 - 9 hodinami denně, ale potřeba spánku je zcela individuální a mění se během života člověka. (88,89,90). Trpí-li pacient nedostatkem spánku, mohou se začít vyskytovat poruchy soustředění, problémy s učením, depresemi, emocionální výkyvy a zhoršení paměti. (91,92)

Ve spánku dochází k odlišnostem v řízení hlavních vegetativních funkcí jako je krevní tlak, srdeční frekvence, dýchání a tělesná teplota. Krevní tlak a srdeční frekvence stoupá v době probuzení. Během NREM spánku dochází naopak k poklesu krevního tlaku i srdeční frekvence, a dále krevní tlak ještě více klesá v REM fázi. Srdeční frekvence je během REM spánku značně variabilní. Řízení dýchání při bdělosti je složité. Při usínání dochází k aktivaci homeostatických hranic pro řízení dechu a v této době může dojít k opakovanému střídání hypoventilace a hyperventilace. Při NREM spánku se dýchání stabilizuje a klesá jeho frekvence. V rámci řízení termoregulace je během NREM spánku teplota stabilní a v REM spánku dochází ke snížení teploty, která má schopnost přizpůsobit se okolí. (93)

V průběhu nočního spánku se pravidelně opakují různá stadia spánku (bdělost, NREM a REM spánek). V době bdělosti je aktivován retikulární aktivační systém a naopak útlum tohoto aktivačního systému je v průběhu spánku. Po usnutí nastává fáze lehkého spánku neboli NREM spánku či spánku pomalých vln, který je charakterizovaný různou elektrofyziologickou aktivitou jednotlivých vln. Usnutí a NREM spánek je možný v případě inhibice retikulárního aktivačního systému a při útlumu serotoninergních oblastí a zadní části hypothalamu. Po NREM fázi následuje fáze hlubokého spánku neboli REM spánku či spánku rychlých pohybů, charakterizovaný desynchronizovanou EEG aktivitou, svalovou atonií a pohyby očí. V této fázi spánku probíhá snění. Opakují-li se jednotlivé fáze spánku několikrát během noci, může dojít k psychickému i fyzickému zregenerování. Při poruše tohoto mechanismu se mohou vyskytnout těžké funkční poruchy celého organismu.

Spánek může být ovlivněn různými vnějšími a vnitřními vlivy. Vnější vlivy, které ovlivňují kvalitu spánku jsou práce na směny, vydatná strava v pozdních hodinách, zvýšená konzumace alkoholu. Vnitřní vlivy jsou hlavně psychického charakteru.

Prvním příznakem dechových poruch ve spánku bývá většinou hlasité chrápání, které je důsledkem zúžení dýchacích cest. Typické zvuky při chrápání vznikají při úsilí protlačit vzduch zúženými dýchacími cestami. Ve většině případů přesto není léčba potřebná, neboť chrápání samo o sobě nepředstavuje žádné zdravotní nebezpečí. Ale na druhou

stranu hlasité a nepravidelné chrápání je zpravidla prvním upozorněním na obstrukční spánkovou apnoei, což je život ohrožující onemocnění, které se vyskytuje u cca 5% obyvatelstva a převážně se týká mužů ve středním věku a s nadváhou. Při hlasitém a nepravidelném chrápání, které se objevuje při jakékoliv poloze během spánku, by měl pacient navštívit lékaře, který pacienta odešle na specializované pracoviště zabývající se poruchami spánku. V současné době lze rozpoznat dechové poruchy již v brzkém stadiu a tudíž použitá léčba má velmi vysokou pravděpodobnost úspěchu. Při dostatečně brzkém ošetření lze často zamezit či zcela předejít potenciálním onemocněním navazujících na spánkovou apnoei, která by jinak mohla vážně ohrozit život.

### **6.2.1.1 Fyziologie dýchání**

K porozumění problematice syndromu spánkové apnoe je nutné znát základní informace o fyziologii spánku.

Proces dýchání je výsledek koordinace dýchací a oběhové soustavy. Dochází k výměně krevních plynů mezi tělem a zevním prostředím.

Při bdělosti se na regulaci dýchání podílí metabolická složka (z bulbárních center), volní složka (z telencefalických struktur) a vliv spinálních neuronů z jader mimo respirační centrum. (93)

V rámci usínání dochází ke změnám řízení ventilace, a tudíž může docházet k většímu výskytu poruch dýchání. Při usínání se může vyskytovat střídání hypoventilace a hyperventilace. Dýchání se stabilizuje a klesá frekvence dýchání při nonREM spánku, dále v této fázi převažuje metabolická složka dýchání a klesá sensitivita na CO<sub>2</sub>. Naopak v REM spánku se částečně potlačuje metabolická složka dýchání a z toho důvodu může docházet k většímu vyjádření poruch. (94,95,96)

### **6.2.1.2 Dělení poruch dýchání ve spánku**

Poruchy dýchání ve spánku a bdění rozdělujeme dle ICSD 3 (International Classification of Sleep Disorders) z roku 2014. (97,98)

#### **1. nespavost (insomnie)**

- chronická
- krátkodobá
- ostatní insomnie
- izolované symptomy a varianty normy

#### **2. poruchy dýchání vázané na spánek**

- Nemoci s obstrukční spánkovou apnoí (OSA)
  - Adultní
  - Pediatrická
- Syndromy s centrální spánkovou apnoí (CSAS)
  - s Cheyne-Stokesovým dýcháním
  - při jiných diagnozách bez Cheyne-Stokesova dýchání

- CSAS a periodické dýchání při pobytu ve vysoké nadmořské výšce
  - CSAS způsobený medikací či jinými látkami
  - primární CSAS
  - primární CSAS v dětském věku a u nedonošenců
- Nemoci s hypoventilací vázané na spánek
    - při obezitě
    - kongenitální centrální alveolární hypoventilační syndrom
    - centrální hypoventilace při dysfunkci hypotalamu
    - idiopatická centrální alveolární hypoventilace
    - hypoventilace způsobená medikací či jinými látkami
  - Nemoci s hypoxemií vázané na spánek
  - Samostatné syndromy a varianty normy – catathrenia, ronchopatie

### 3. Centrální poruchy s hypersomnolencí

- narkolepsie
- idiopatická hypersomnia
- Kleine – Levin syndrom
- hypersomnia při jiných dg.
- hypersomnia způsobená medikací
- při psychiatrických dg.
- Syndrom z insuficientního spánku

### 4. Poruchy cirkadiánního rytmu spánku a bdění

- porucha při směnném režimu
- syndrom změny časových pásem
- nepravidelný cyklus spánku a bdění
- syndrom zpožděné fáze
- syndrom předsunuté fáze
- rytmus odlišný od 24hodinového

### 5. Parasomnie

- se vztahem k nonREM spánku
  - spánková opilost
  - somnambulismus
  - pavornocturnus
  - poruchy příjmu potravy spojené se spánkem
- se vztahem k REM spánku
  - noční děsy
  - poruchy chování vázané na REM spánek
  - spánková obrna
- ostatní parasomnie
  - syndrom explodující hlavy

- halucinace spojené se spánkem
- noční pomočování
- parasomnie při jiných dg., při medikaci

## 6. Poruchy pohybu s periodickými pohyby končetin ve spánku

- rytmické pohyby spojené se spánkem
- periodické pohyby končetin ve spánku
- syndrom neklidných nohou
- bruxismus
- hypnagogické záškuby
- křeče DK spojené se spánkem
- benigní spánkový myoclonus u dětí
- propriospinální myoclonus při usínání

## 7. Somatické a neurologické nemoci spojené se spánkem

- Epilepsie
- Cephalaea
- noční gastroezofageální reflux
- ischemie myokardu
- fatální familiární insomnia

## 8. Kódování poruch spánku navozených látkami z MKN 10

### 6.2.1.3. Nejčastější poruchy spánku

Mezi nejčastější poruchy spánku patří ronchopatie (chrápání), syndrom zvýšeného odporu v horních dýchacích cestách (UARS) a syndrom spánkové apnoe (OSAS), který se vyskytuje ve formě obstrukční, centrální a smíšené.

#### a) Ronchopatie (chrápání, stridor nocturnus)

Chrápání se udává u 25 % mužů a 15 % žen a narůstá se zvyšujícím se věkem. Ve věku nad 40 let chrápe 60 % mužů a 40 % žen, ale jen malá část pacientů s každodenním chrápáním má OSAS. (93) Hlasité chrápání je způsobeno vibrací měkkých částí horních cest dýchacích. Predispozicí k rozkmitání měkkých cest je vyšší inspirační úsilí při zhoršené nosní průchodnosti nebo při zúžení lumen horních cest dýchacích. Ronchopatii lze dělit na ronchopatii pravidelnou a ronchopatii nepravidelnou (explozivní, tzv. apnoickou), která je projevem spánkových apnoí. Rizikem ronchopatie je riziko rozvoje spánkové apnoe. Pokud není chrápání doprovázeno mikroprobuzením či nedochází-li k fragmentaci spánku, což jsou projevy OSAS, jde pouze o kosmetickou záležitost a lze ji řešit ORL zákrokem. (90,99)

Dle studií je chrápání spojeno s vyšším výskytem kardiovaskulárních onemocnění a denní spavosti. (99)

#### b) Syndrom zvýšeného odporu v horních cestách dýchacích (UARS)

Tato porucha je charakterizována zvýšeným tonem v horních cestách dýchacích a je

provázena mikroprobuzeními. (90,100) UARS zdiagnostikujeme pomocí vyšetření jícnovou sondou a v rámci polysomnografického vyšetření zachytíme opakující se mikroprobuzení. (93) Nejčastěji se tento syndrom vyskytuje u žen s nízkým BMI, s vysokým a úzkým tvrdým patrem a vysokou průměrnou saturací arteriálního hemoglobinu kyslíkem ( $> 95\%$ ). Dominantní symptom u pacientů s tímto syndromem je úzkost, přítomnost chladných aker, posturální hypotenze a mdloby. (93)

### c) Poruchy dýchání ve spánku u chronických onemocněních

Jedná se o chronická onemocnění, která jsou ovlivněna hypoventilací, u kterých je zaznamenán pokles hladiny kyslíku a zvýšené hladiny kysličníku uhličitého. Desaturační úseky na rozdíl od spánkové apnoe jsou delší a s významnějším poklesem v REM spánku. Do této skupiny můžeme zařadit CHOPN, astma, restriční a neuromuskulární onemocnění. (99)

### d) Syndrom spánkové apnoe – obstrukční, centrální a smíšený

#### 6.2.1.4. Syndrom spánkové apnoe (OSAS)

Spánkovou apnoí trpí 4 – 8 % dospělé populace, z toho 3x častěji muži. Většina žen trpících OSAS z důvodu hormonálních změn je v období menopauzy a ventilační potíže bývají ve spánku v menší míře než u mužů. Postihuje nejčastěji osoby ve věku 40 - 60 let. Důvodem uzávěru dýchacích cest mohou být fyziologické překážky – ochabnutí svalů podílejících se na inspiru, redukce struktur vyvolávajících kolaps horních cest dýchacích a překážky anatomické – kostěnné (retrognatie a mikrognatie), hypertrofie měkkých tkání – adenotonsilární hypertorfie, zvětšení uvuly, prodloužení měkkého patra. (96)

OSAS přináší nemocným velké množství somatických, psychických a sociálních problémů. Z toho důvodu je v současné době velká snaha o rychlou diagnostiku a terapii poruch dýchání ve spánku. V případě optimální léčby OSAS pacientům vymizí subjektivní i objektivní potíže vyplývající z OSAS.

#### • Definice

Definice syndromu spánkové apnoe říká, že se jedná o zástavu dýchání trvající 10 s a více, omezení proudu vzduchu o  $> 90\%$  a pokles saturace  $O_2 > 3\%$ . (87)

#### • Typy

Syndrom spánkové apnoe můžeme rozdělit na 3 typy a to obstrukční, centrální a smíšený typ.

#### a) Obstrukční spánková apnoe

Tento typ spánkové apnoe je charakterizovaný epizodami obstrukce horních cest dýchacích, které se vyskytují během spánku ve spojení se sníženou saturací krve kyslíkem – hypopnoí. U této jednotky jsou zachovány dýchací pohyby i při apnoických pauzách, dochází k hyperkapnii a hypoxii. Dysbalance krevních plynů vede k aktivaci chemoreceptorů. Dochází k aktivaci svalů hltanu a ke snížení odporu v dýchacích cestách. Inspirační tlak překoná překážku a dostaví se zachránění při nádechu a následně se



kompenzačně vytvoří hyperventilace, která normalizuje saturaci O<sub>2</sub> a normokapnii. Charakteristickým příznakem je chrápání, které se v průběhu spánku střídá s epizodami ticha a následně další příznaky z toho vyplývající jako je bolest hlavy, suchost v ústech, deprese, nevraživost. (90,101)

### **b) Smíšená spánková apnoe**

Začíná jako centrální (bez dýchacího úsilí) a pokračuje obstrukční složkou. Fyziologicky je spojena s vymizením nádechového úsilí v počátku a následovaným obnovením dechového úsilí v další fázi. (94,101)

### **c) Centrální (neobstrukční) spánková apnoe**

U tohoto typu apnoe dochází k opakovanému omezení dýchání ve spánku způsobené abnormálním nebo chybějícím řízením dýchání z CNS a zároveň je při tomto typu apnoe absence dýchacích pohybů hrudníku a břicha. Symptomy u tohoto typu spánkové apnoe jsou podobné jako u obstrukčního typu.

Základní pojmy u centrální spánkové apnoe:

- **Centrální apnoe** je přerušování dýchání v délce 10 s a více bez projevů ventilačního úsilí.
- **Centrální hypopnoe** je omezení dýchání na 50 % a méně v délce 10 s a více bez projevů ventilačního úsilí. (87)
- **Periodické (Cheyneovo – Stokesovo) dýchání** je pravidelné kolísání amplitudy dechu.

### **• Rizikové faktory**

Mezi rizikové faktory OSAS patří kouření, nepravidelný spánek, užívání hypnotik, příjem alkoholu před spaním, pozitivní rodinná anamnéza, kde je 2x větší výskyt OSAS u příbuzných prvního stupně, nadváha a obezita. (94,96) V rámci nadváhy záleží na rozložení tělesného tuku. Obezita je významný a nezávislý prediktor OSAS. Obezita v horní části těla, především parafaryngeální depozita tuku, která mechanicky zužují hltan, jsou rizikovější pro spánkovou apnoe než obezita v abdominální oblasti. A dokonce existují studie, které potvrzují přímou úměru mezi intenzitou OSAS a objemem parafaryngeální tukové tkáně.

### **• Etiologie**

Na vzniku OSAS se podílí ochabnutí svalů horních dýchacích cest, zejména orofaryngeálních dilatátorů, které neudrží otevřené horní cesty dýchací. Dochází-li k částečnému uzavření, klinicky se projevuje hypopnoe a v případě apnoe dochází k úplnému uzavření horních cest dýchacích. (91) V době apnoe přestane proudit vzduch dýchacími cestami, aktivují se baroreceptory reagující na změnu tlaku a chemoreceptory, které reagují na pokles kyslíku vzestupem kysličníku uhličitého. (96) Výše jmenované receptory se aktivují a vysílají signál do centrální nervové soustavy a následkem toho mozek reaguje mikroprobuzením. Díky němuž dochází ke zvýšení tonu svalů horních cest dýchacích a otevření dýchacích cest. Po apnoe dochází k hyperventilaci s hlasitým chrápáním. Po této epizodě pacient usne a celá situace se opakuje s frekvencí více jak 100

respiračních událostí za hodinu spánku. (96).

- **Příznaky**

Příznaky OSAS se projevují i v bdělém stavu a tudíž příznaky můžeme rozdělit na noční a denní. (Příloha 5)

**a) Noční příznaky**

Z nočních příznaků je typické chrápání. Výskyt samotného chrápání progresivně narůstá se zvyšujícím se věkem. Ve věku nad 40 let chrápe 60 % mužů a 40 % žen, ale jen malá část pacientů s habituálním (silným každodenním) chrápáním má OSAS. (90,96). Další typický noční příznak je výskyt apnoických či hypopnoických pauz při spánku, následné probuzení se s pocitem nedostatku dechu a lapání po dechu při probuzení, neklidný spánek, noční polyurie, častá mikroprobuzení, noční pocení, srdeční arytmie a insomnie, která je navozena opakovaným nočním buzením ve spánku.

**b) Denní příznaky**

Typickým denním příznakem je nadměrná denní spavost a usínání při monotónní činnosti. Častěji se vyskytuje ranní únava s pocitem nevyspání, bolesti hlavy a pocit suchosti v ústech a krku. (90,101) V důsledku nedostatečné kvality spánku a fragmentaci spánku dochází ke snížení intelektuálních schopností, zhoršuje se paměť a koncentrace, zhoršuje se pracovní výkon. Pacienti bývají depresivní, s častějšími poruchami potence. (101) Sexuální dysfunkce, zejména erektilní dysfunkce a pokles libida, často patří dle americké literatury k základním příznakům OSAS.

- **Patofyziologie**

OSAS má negativní dopad na kardiovaskulární systém, na nitrohruční tlak a na hormonální hospodářství.

Na **kardiovaskulární systém** má negativní vliv prohloubení nitrohručního tlaku, hypoxie při apnoe a probouzení reakce. Při dlouhodobém působení výše zmiňovaných negativních vlivů vzniká predispozice ke vzniku komorových arytmií, srdečního selhání, arteriální hypertenze či alterace hemodynamiky vedoucí k cévním mozkovým příhodám. (87)

Z epidemiologických studií vyplývá, že je velmi vysoká koincidence **arteriální hypertenze** a OSAS. Bylo prokázáno, že hypertenze se vyskytuje u 50 – 60 % pacientů s OSAS a naopak přibližně 40 % pacientů s arteriální hypertenzí je postiženo OSAS. Naopak účinná terapie OSAS arteriální hypertenzi snižuje. OSAS zhoršuje srdeční selhání a naopak přetlaková terapie OSAS zmírňuje srdeční insuficienci. (104)

U pacientů s OSAS je vyšší predispozice k **cévní mozkové příhodě**. Naopak cévní mozková příhoda může OSAS vyvolat. (105)

V rámci **hormonálního hospodářství** mají hormony přímý vliv na regulaci dýchání, průsvit a elasticitu horních cest dýchacích. Změny hormonálního řízení a abnormality látkové výměny mohou podporovat vznik apnoe ve spánku a naopak OSAS vyvolává některé změny v endokrinním řízení. (93) Nejvíce ovlivněny jsou růstový hormon, testosteron, globulin vázající pohlavní hormony a katecholaminy.

**Růstový hormon (GH)** je pulzativně uvolňovaný z adenohypofýzy a jeho denní sekrece probíhá hlavně v NREM fázi spánku. Růstový faktor ovlivňuje sekreci IGF – I (insulin-like growth factor I), který je tvořen v játrech. U pacientů s prokázáním OSAS je sekrece GH a tudíž i sekrece IGF – I nižší, což je dáno fragmentovaným spánkem a redukcí NREM fáze. Při úspěšné léčbě OSAS přetlakem dochází k normalizaci sekrece obou zmínovaných hormonů. Porucha sekrece tohoto hormonu při OSAS může predikovat vznik obezity u dětí a poruchy růstu u dětí. (87)

U mužské populace s OSAS byla prokázána nižší hladina **testosteronu a globulinu vázajícího pohlavní hormonu**, která se zvýšila po zahájení přetlakové léčby. Nižší hladiny testosteronu můžeme vysvětlit opět fragmentací spánku a redukcí NREM fáze při OSAS. (87)

**Hormony štítné žlázy** nemají vliv na etiologii OSAS.

Souvislost mezi OSAS a produkcí **katecholaminů** je díky aktivaci sympatiku, a tudíž zvýšenému vylučování katecholaminů na konci apnoe. Katecholaminy zprostředkovávají probouzeckou reakci na konci apnoe. Následkem toho pacienti predisponují k hyperinzulinemii, ke zhoršení kompenzace diabetu a ke vzniku hypertenze. (93)

Dalším častým příznakem OSAS je **noční polyurie**, která vzniká na podkladě zvýšené sekrece síňového natriumuretického peptidu a potlačením aktivity systému renin – angiotensin – aldosteron. Důsledkem toho dochází ke zvýšení noční diurézy a vylučování natria, což opět přispívá ke vzniku hypertenze. Při zahájení léčby OSAS dochází k rychlé normalizaci sekrecí výše zmíněných hormonů a tudíž k ukončení přítomnosti nočních polyurií.

U pacientů s OSAS se často vyskytuje **diabetes mellitus II. typu**, který je pravděpodobně důsledkem obezity, která je u OSAS přítomna. (106)

**Obezita** u OSAS byla potvrzena mnoha epidemiologickými a klinickými studiemi. Většinou se jedná o centrální typ obezity. Bylo prokázáno, že u mužů je OSAS spojena s viscerálním typem obezity. Dle literatury je obezita největší prediktor poruch dýchání ve spánku a naopak obezita k OSAS velkou měrou přispívá. (Příloha 6)

Dle literatury existuje souvislost mezi **chromozomálním onemocněním** - trizomií 21. chromozomu (Downovým syndromem) a přítomností apnoí. U Downovy choroby byla prokázána apnoe smíšená, centrální i obstrukční. Na patofyziologii obstrukčních apnoí u Downovy choroby se podílí deformity orofaryngeální oblasti a porucha řízení dýchání ve spánku. (107)

OSAS dále podporuje výskyt epileptických záchvatů (108), vyskytuje se u neurodegenerativních onemocněních (109) a u nervosvalových chorob. (109)

## • Diagnostika

Komplexní diagnostiku OSAS by měl provést lékař ve spánkové laboratoři.

### a) Anamnéza

Diagnostika vychází z **anamnézy pacienta**. Zjišťujeme rodinnou a osobní anamnézu,

cílenou anamnézu zaměřenou na spánek a dýchání ve spánku, informace o kardiovaskulárních poruchách pacienta jako je ICHS, hypertenze a cévní mozkové příhody. Dominující symptom OSAS je chrápání a zástava dechu. Hypopnoe jsou popisovány od partnera jako krátké epizody namáhavého a zhoršeného dýchání a změna charakteru dýchacích zvuků. Dalšími typickými příznaky jsou noční polyurie a nadměrné noční pocení na podkladě aktivace sympatiku. Při podezření na OSAS zjišťujeme abuzus cigaret, alkoholu či farmak. Veškerá anamnestická data jsou zaznamenávána do dotazníků.

## b) Dotazníky a testy k potvrzení OSAS

Nejvíce je využíván dotazník - **Epworthská škála spavosti**. Tato škála zachycuje v průběhu dne tendenci ke spánku v osmi různých situacích jako je četba vsedě, sledování televize, nečinné sezení na veřejném místě, při hodinové jízdě v autě jako spolujezdec, při odpoledním ležení – když to okolnosti dovolí, při hovoru vsedě, vsedě po jídle v automobile stojícím několik minut v dopravní zácpě. Hodnota 10 a více udává nadměrnou denní spavost.

Dalším dotazníkem je **Standfordský protocol** (90), jehož cílem je zvolení optimálního léčebného plánu včetně navržení operačního řešení na základě anatomických dispozic pacienta a po kompletaci výsledků vyšetření. (93)

Denní spavost lze určit **testem mnohočetné latence usnutí (MSLT – multiple sleep latency test)**. Pomocí polysomnografie se měří latence usnutí ve čtyřech nebo pěti měřeních v denní době ve dvouhodinových intervalech, kdy se nemocný spánku neubrání. (110). Sleduje se průměrná latence usnutí a eventuální přítomnost REM spánku.

Další z testů, který nám pomáhá zobektivizovat tíži OSA je **Vigilanz test nebo-li test pozornosti**. Tento test zkoumá reakční dobu a její vývoj v průběhu třikrát destiminutového intervalu. Pacient v průběhu vyšetření reaguje mezerníkem na impulz. Impulzem je míněn světlý bod, který problikne na monitoru počítače. Výsledkem tohoto testu je zjištění reakční doby pacienta. (110)

## c) ORL vyšetření

Otorhinolaringologickým vyšetřením objektivně vyšetříme přítomnost či nepřítomnost obstrukce HCD, která by mohla zapříčinit vznik OSAS. Nejčastější místa obstrukce jsou chronická hypertrofická rýma, vybočení nosní přepážky, hypertrofie kořene jazyka, abnormity obličejového skeletu, hypertorfie nosní mandle, prodloužení měkkého patra anebo hypertrofie krčních mandlí.

V rámci diagnostiky spánkové apnoe by mělo být při otorhinolaryngologickém vyšetření provedeno vyšetření eventuálního zúžení v oblasti hltanové branky – **Mallampatiho score**. Při vyšetření se hodnotí velikost prostoru mezi horní hranou jazyka a měkkým patrem vyjádřena stupněm I - IV, kdy stadium I znamená fyziologický nále, hltanový prostor je přehledný a prostorný a ve stadiu IV je okraj patrových okrajů zakryt jazykem. (111,112)

## d) Stomatochirurgické vyšetření

V případě podezření na vrozené či získané abnormality obličejového skeletu je pacient

odeslán k dovyšetření eventuální příčiny OSAS na **stomatochirurgii**.

#### e) **Pneumologické vyšetření**

Pneumologické vyšetření provádíme u pacientů, u kterých zdiagnostikujeme těžký stupeň OSAS a nalezneme přidružené pneumologické komorbidity. Rutinně se provádí odběr krevního obrazu a laboratorní vyšetření. Z laboratorních parametrů zjišťujeme přítomnost hyperglykemie, hyperlipidemie, dysfunkce štítné žlázy a hypofýzy. V rámci pneumologického vyšetření provádíme vyšetření EKG, při kterém můžeme u těžké OSAS prokázat ischemické změny či arytmie. V případě patologického nálezu na EKG vyšetření ještě doplníme Holter monitoraci či ECHO srdce pacienta. Vzhledem k tomu, že pacienti s poruchami dýchání ve spánku bývají kuřáci, vyšetřujeme skiagram hrudníku jako základní screeningové vyšetření na vyloučení ložiskových patologií. K diagnostice ventilační poruchy provádíme vyšetření ventilace. U pacientů s těžkou OSAS je vhodné provedení laboratorního vyšetření tepenné krve na zhodnocení krevních plynů do hodiny od probuzení.

#### f) **Dietologické vyšetření**

U obézních pacientů s OSAS je nutné **vyšetření dietologické** s navrženým režimovým opatřením k redukci váhy.

K **potvrzení diagnózy OSAS** musí být splněny klinické příznaky (zejména zvýšená denní spavost při vyloučení jiné příčiny spavosti nebo lapání po dechu v průběhu spánku), opakující se buzení během spánku, neosvěživý spánek, únava v průběhu dne, zhoršení koncentrace a vždy musí být monitorací prokázáno průměrně pět a více obstrukcí dechu (obstrukčních apnoí nebo hypopnoí) za hodinu spánku. (101,111,113)

#### • **Typy vyšetření**

- a) **polysomnografie**
- b) **jednoduchá polygrafie**
- c) **screeningové metody**

#### a) **Polysomnografie (PSG)**

Zlatým standardem v rámci diagnostiky OSAS je plná polysomnografie, která dokáže současně zdokumentovat stadia spánku během dechových příhod i možnost odhalení dalších poruch v rámci spánku. (87)

Polysomnografie sleduje paralelní záznam elektroencefalografie (EEG), elektromyografie (EMG) bradových a bérceových (souvislost se syndromem neklidných nohou) svalů, očních pohybů - elektrookulografie (EOG), které napomáhají k určení fáze spánku. Současně jsou registrovány a nahrávány dýchací zvuky. Pacient je snímán ve spánku videokamerou v infračerveném osvětlení. Při plné polysomnografii je možnost zaznamenat mikroprobouzení. Tato vyšetření se provádějí přes noc ve spánkových laboratořích.

## **b) Jednoduchá polygrafie**

V rámci diagnostiky a kvantifikace OSAS je dalším vyšetřením limitovaná polygrafie, při které se zaznamenávají pouze parametry týkající se dýchání. (90). K těmto vyšetřovaným parametrům patří minimální saturace hemoglobinu kyslíkem, srdeční frekvence, průtok vzduchu před nosem a ústy, pohyby hrudníku, pohyby břicha, poloha pacienta a přítomnost chrápání. Z tohoto vyšetření jsou vyloučeny kanály EEG, EOG a EMG.

## **c) Screeningové metody**

V současné době je snaha o co nejrychlejší a co nejpohodlnější diagnostiku, která by mohla probíhat v domácím prostředí pacienta. Jedná se o různá screeningová zařízení.

V rámci screeningových programů existují dvě skupiny měřících metod. První skupina metod je založena na registraci saturace hemoglobinu kyslíkem a srdeční frekvence popřípadě ještě na záznamu dýchacích zvuků a polohy trupu. Tato screeningová metoda neumožňuje rozlišit typ apnoe. Do této skupiny screeningových přístrojů patří **MESAM 4**, který zaznamenává celonočně pouze samostatnou oxymetrii, ale z hlediska rozhodnutí o způsobu léčby je tato metoda nedostatečná. (93)

Další skupinou screeningových metod je samostatné zaznamenávání pravidelnosti dechu. Patří sem přístroj **SleepStrip**. Tento přístroj měří 5 hodin a závěr tohoto měření je hrubý počet apnoí a hypopnoí za hodinu spánku. Získaná hodnota se nazývá SScore. Hodnota SScore není ekvivalent s AHI, ale je s ním v dostatečné korelaci. Tato screeningová metoda je vhodná pro screening četností apnoí. (114)

Mezi další screeningová zařízení patří přístroj **RU Sleeping** a **Apnea Link** či **Mini screen 4**.

### **• Sledované polysomnografické parametry**

Při vyšetřování OSAS sledujeme základní polysomnografické parametry podle přesných kritérií a rozeznáváme tato spánková stadia: bdělost, 4 stadia NREM spánku, REM spánek a epizodu pohybových artefaktů. (93)

#### **a) Bdělost (W, wakefulness)**

V této fázi jsou zachovány bezprostřední a správné reakce.

#### **b) Spánek 1 NREM (somnolence, theta spánek)**

Tato fáze je charakterizována klidným ležením nebo sezením, při kterém je člověk schopen udržet labilní polohu, ale většinou z této polohy padá. Reakce na podněty bývají zpomalené, oči bývají většinou zavřené.

#### **c) Spánek 2 NREM (vřetenový spánek, sigma spánek)**

V této fázi převažuje spánek v relaxované poloze s motorickým klidem a reakcí pouze na silné podněty.

#### **d) Spánek 3 NREM a spánek 4 NREM (delta spánek, pomalovlnový spánek)**

V průběhu pomalovlného spánku je spánek klidný s minimální motorickou aktivitou a s vysokým prahem probuditelnosti.

#### **e) REM spánek (paradoxní spánek)**

Tuto fázi charakterizuje klidný spánek se sporadickými drobnými záškuby, které nemají pohybový význam, a s občasným nepravidelným dýcháním.

#### **f) Epoque pohybových artefaktů (MT, movement time)**

Je epizoda, která bezprostředně předchází jakémukoliv stadiu spánku, v kterém jsou zachytitelné artefakty více jak v polovině času trvání tohoto spánku, a tudíž nelze přesně určit spánkové stadium. (93)

### **• Hlavní sledované parametry**

#### **a) AHI (apnoe hypopnoe index)**

Tento index udává počty apnoí a hypopnoí za hodinu spánku. (87) Na základě tohoto parametru rozdělujeme tíži spánkové apnoe:

AHI 0 - 4 normální nález

AHI 5 - 14 lehká spánková apnoe

AHI 15 - 29 středně těžká spánková apnoe

AHI > 30 těžká spánková apnoe

#### **b) ODI (desaturační index)**

Tento index udává počet desaturací hemoglobinu kyslíkem za hodinu spánku. Normální hodnota je považována do hodnoty 5 za hodinu. (87, 112,115)

#### **c) t90 (čas v saturaci pod 90 %) (87)**

Tato hodnota udává procentuální zastoupení doby strávené v saturaci pod 90 % v průběhu celé doby spánku. Tato hodnota je udána i v minutách. (112)

#### **d) Hypopnoe**

Je definována minimálně 10 sekund trvajícím omezením proudu vzduchu o >30 % při současném poklesu saturace O<sub>2</sub> o > 4 %, nebo omezením proudu vzduchu o >50 % a poklesu saturace O<sub>2</sub> > 3 %. (87)

### **• Další sledované parametry (93)**

Z polysomnografického vyšetření lze zhodnotit architekturu spánku, což znamená střídání spánkových stadií tzv. **hypnogram**:

- a) Doba na lůžku (time in bed – TIB)** - tato doba udává čas mezi zhasnutím a ranním ukončením záznamu.

- b) **Trvání celé periody spánku (sleep period time – SPT)** - je to doba od usnutí do definitivního probuzení.
- c) **Celkové trvání spánku (total sleep time – TST)** - udává celkový součet trvání všech stadií spánku.
- d) **Latence usnutí (sleep onset latency)** - je to doba od zhasnutí do první části označované 2NREM. Norma je do 30 minut.
- e) **Efektivita spánku (sleep efficiency)** - udává poměr TSB/TIB. Norma je nad 90 %.
- f) **Latence jednotlivých spánkových stadií NREM** - tato doba je měřena od usnutí respektive od začátku 2 NREM spánku.
- g) **Latence REM spánku** - je měřena od začátku spánku. Norma je 60 – 120 minut.
- h) **Trvání jednotlivých stadií spánku** - je určováno v časových jednotkách nebo jako podíl SPT v procentech.
- i) **Trvání bdění v průběhu periody spánku (wakefulness after sleep onset)** - je určováno jako časová jednotka nebo podíl SPT v procentech. Normální hodnota u mladého jedince je menší než 1 %.
- j) **Počet probuzení za hodinu**
- k) **Počet probouzecích reakcí (arousals) za hodinu** - probouzecí reakce je charakterizována náhlou změnou EEG aktivity.
- l) **Cyklické uspořádání spánku** - normální spánek je uspořádán do nejméně 3 – 4 cyklů. Jednotlivé cykly jsou odděleny REM spánkem a opakují se cca po 90 – 110 minutách. V prvním cyklu převládá spánek 3 a 4 NREM a spánek REM je velmi krátký a v dalších cyklech spánku 3 a 4 NREM ubývá a převládá REM spánek.
- m) **AI (apnea index)** - tento index určuje počet apnoí za 1 hodinu spánku. Normální hodnota je udávána do 5 apnoí za hodinu spánku.
- n) **Počet desaturací** - tento pojem udává pokles saturace hemoglobinu O<sub>2</sub> o 3 % nebo více.
- o) **SaO<sub>2</sub>** - tento parametr určuje průměrnou saturaci hemoglobin O<sub>2</sub> během spánku.
- p) **Hypopnoe index** - tento index udává počet hypopnoí za hodinu spánku. Normální hodnota je udávána do 5 hypopnoí za hodinu spánku.
- q) **Index respiračních událostí (respiratory disturbance index – RDI)** - tento index udává počet apnoí, hypopnoí, desaturací a epizod se zvýšeným odporem v horních dýchacích cestách za hodinu spánku.
- r) **nejnižší desaturace**
- s) **Průměr minim saturací** (normální 90 – 98 %)
- t) **Základní hladina saturace** je základní úroveň, na jejímž základě probíhá následná detekce.
- u) **minimální, maximální a průměrná naměřená hodnota pulsu**
- v) **počty nádechů za minutu a celkem počet nádechů**
- w) **počty událostí chrápání** - kolikrát pacient chrápal.
- x) **časová souvislost ventilačních událostí s polohou nemocného**
- y) **zhodnocení EMG svalů bérce** - hodnotí přítomnost či nepřítomnost periodických pohybů končetinou. Intenzitu periodických pohybů lze vyjádřit **PLMI indexem**, který udává počet periodických pohybů končetinou či končetinami za hodinu spánku. Patologická hodnota tohoto indexu je udávána hodnotou 5 a vyšší.



Diagnózu OSAS a jeho tíži určíme na základě hodnot AHI, ODI, t90, RDI, SaO<sub>2</sub>, spánkových poloh a zhodnocení hypnogramu. Výsledky polysomnografických a klinických vyšetření a ostatních diagnostických testů se musí shodovat. Pokud se neshodují, je nutné polysomnografické vyšetření opakovat. (87)

Z polysomnografického vyšetření je vytvořen report, který obsahuje závěrečnou diagnózu, seznam komorbidit a návrh léčby či plán dalšího vyšetřování pacienta.

## • **Terapie**

Po zdiagnostikování syndromu spánkové apnoe u pacienta, určíme tíži OSAS a na základě toho správný terapeutický postup.

Terapii OSAS můžeme rozdělit na konzervativní a chirurgickou.

### **A) Konzervativní terapie**

Ke konzervativní terapii řadíme **režimová opatření**, což znamená řešení nadváhy či obezity ve spolupráci s dietologem či nutriční terapeutkou, upravení životosprávy, dodržování zásad spánkového desatera, upravení spánkové polohy (nejčastěji k apnoím dochází v poloze na zádech), úprava zavedené farmakoterapie omezením farmak jako jsou hypnotika (použit lze pouze hypnotika III. generace, která neovlivňují apnoe a dýchání ve spánku, patří sem zolpidem, zopiclon a zaleplon), myorelaxantia a benzodiazepinová sedativa.

Další metodou konzervativní terapie je **ortodontická terapie**, užití tzv. mandibulárních protraktorů během spánku a externích nosních dilatátorů sloužících k mechanickému rozšíření dýchacích cest.

U mírných OSAS a mírných ronchopatií lze terapii řešit pouze konzervativně cestou správných režimových opatření a úpravou životosprávy.

Zlatým standardem konzervativní terapie u třetího stupně OSAS je udržení přetlaku v dýchacích cestách pomocí **léčby přetlakovým dýcháním**. Dle klinických studií se jedná až o 95% účinnost při minimálních rizicích léčby. (116) Při správném používání a dobré compliance pacienta lze touto terapií snížit příznaky OSAS jako je vymizení apnoí, hypopnoí, dýchacích zvuků a probouzecích reakcí. Důsledkem toho dochází k obnově struktury spánku, vymizení denní ospalosti a denní únavy. Normalizují se kardiovaskulární funkce a rizika, dochází k vymizení sekundární erektilní dysfunkce a noční polyurie. Zlepšuje se kvalita života a dochází ke zlepšení pracovního výkonu.

Principem této metody je aplikace proudu vzduchu o určitém přetlaku pomocí nosní či celoobličejové masky. Vlastní dýchání pacienta je podpořeno pomocí přístroje tak, že dýchací cesty zůstanou stále průchodné a tudíž nedochází k poklesu obsahu kyslíku v krvi. Aplikace přetlaku udržuje otevřené dýchací cesty, a tím odstraňuje dýchací události a následná mikroprobuzení. (117) Nepříznivý faktor pro život pacienta je, že přístroj musí být používán celoživotně každou noc. Jediná možnost jak ukončit přetlakovou léčbu je, že pacient bude dodržovat striktně režimová opatření, desatero spánkové hygieny a výrazně zhubne, ale ani tak se této terapii nemusí zcela zbavit. (112,118)

Přetlaková léčba je dělena do pěti základních typů:

**a) CPAP<sub>SEP</sub> (Continuous positive airway pressure)**

Principem této metody je aplikace kontinuálního přetlaku či trvalý konstantní jednoúrovňový tlak. Tlak vzduchu nastavíme z průměrného tlaku stanoveného pomocí autoCPAP během tří nocí individuálně pro každého pacienta. Nebo tlak vzduchu můžeme natitrovat ručně ve spánkové laboratoři. (103) Tlakové rozmezí by se mělo pohybovat mezi 4 – 15 mbar. Individuálně pro každého pacienta musí být vybraná vhodná obličejová maska. Touto metodou lze léčit lehké formy spánkové apnoe. (111,113)

Kontraindikace použití CPAP jsou komunikace dýchacích cest s nitrolebním prostorem, pneumocefalus, likvorea, fraktura báze lební a nejasná zranění obličeje a dýchacích cest, dlouhá vlající epiglottis, alergie na masku, rekurentní sinusitidy a mediotitidy, některé formy emfyzému, neschopnost obsluhovat přístroj a neochota a nezájem pacienta o léčbu. (93)

Při léčbě CPAP se mohou vyskytovat i některé nežádoucí vedlejší účinky jako jsou častá probuzení, úniky vzduchu kolem masky a otlaky od masky, suchost v ústech, kongesce nosní sliznice, konjunktivitida a aerofagie. (93) (Příloha 7)

**b) BiPAP<sub>SEP</sub> (bilevel positive airway pressure)**

Je určen pro léčbu spánkové apnoe, při které je nutná aplikace vysokých tlaků. Doporučuje se u pacientů se středně těžkou až těžkou formou OSAS, u pacientů s kombinací OSAS a chronické plicní obstrukční nemoci nebo při selhání léčby CPAP nebo při špatné toleranci CPAP terapie u více obézních, kteří měli vyšší míru hyperkapnie a tudíž potřebovali vyšší přetlak. Při této metodě se využívá dvouúrovňový přetlak, při kterém se nastavuje expirační (EPAP) a inspirační tlak (IPAP). Expirační tlak odstraňuje apnoe, je nižší než inspirační tlak, který odstraňuje hypopnoe. Rozdíl mezi IPAP a EPAP by měl být minimálně 4mbar. (111,113) Tento typ terapie je vhodný u kardiaků, u kterých zvýšený nitrohruční tlak během expirační snižuje ejekční srdeční volum. (119)

**c) autotitrace v režimu CPAP (ACAP) a BPAP (ABPAP)**

Princip funkce tohoto přístroje je na podkladě pomalu zvyšujícího se přetlaku při informaci, že se opakují apnoe, hypopnoe nebo jiná omezení dýchání nebo chrápání. Naopak, když má přístroj informace o určité době bez známek abnormalit dýchání, tak tlak sníží. Tento typ přístroje se využívá k zajištění terapeutického tlaku CPAP, BPAP při domácím nastavení nebo při léčbě spánkové apnoe vázané na polohu pacienta či při léčbě poruch vázaných na REM spánek. Přístroj zaznamenává všechny respirační události a reaguje na ně zvýšením tlaku k jejich odstranění. (90) Využívá se k léčbě středně těžké až těžké formy OSAS nebo při selhání či intoleranci CPAP či BiPAP terapie.

**d) BiPAP s objemovou podporou**

Tento typ přetlakové léčby se využívá nejčastěji u obézních pacientů, u kterých dochází ke změně ventilace v závislosti na poloze bránice vleže či na boku. U těchto pacientů se projevuje hypoventilace zejména v poloze na zádech, kdy dochází k utlačení plic vysoko

postavenou bránicí. U tohoto přístroje lze nastavit maximální a minimální tlak, dechovou frekvenci, minutový dechový objem, který se pohybuje v hodnotách 250 – 800 ml. (103) Při těchto nastavení přístroj prodechne pacienta zvoleným objemem a nereaguje na každý nádech.

#### e) ASV (adaptivní servoventilace)

Tato metoda je určena k léčbě centrální apnoe či terapii Cheyne – Stokesova dýchání. Přístroj pracuje na základě vyhodnocení jednotlivých dechů a při poklesu dechového úsilí zvýší tlak a pacienta prodechne nebo naopak. Výsledkem je normální dýchání. (90) Efekt léčby přetlakovým dýcháním lze zjistit nejdříve po 3 měsících pravidelného užívání a to nejméně 4 hod/den.

### B) Chirurgická terapie

Chirurgická terapie v léčbě OSAS nemá zásadní význam, je to pouze podpůrná terapie konzervativní léčby a to hlavně v případě třetího stupně syndromu spánkové apnoe. U středně těžkého stupně OSAS se k chirurgické terapii přistupuje až při zjištění anatomických příčin jako je horší nosní neprůchodnost či překážky v horních cestách dýchacích. Při těchto strukturálních nálezech se mohou provádět klasické ORL výkony v dutině nosní a nosohltanu jako je tonzilektomie, adenotomie, etmoidektomie a septoplastika, výkony zaměřené na redukci měkkého patra jako je uvulopalatofaryngoplastika, která spočívá v resekcii části měkkého patra a uvuly k dosažení co nejprostornějšího hltanu nebo laserová uvulopalatofaryngoplastika, rekonstrukční výkony na dolní a horní čelisti, tracheostomie, radioablace kořene jazyka a měkkého patra a eventuelně výkony, které omezují retrozici jazyka translingvální ligaturou. (93)

Chirurgická terapie OSAS má větší efekt u neobézních pacientů s lehčí a středně těžkou formou OSAS bez přidružené CHOPN a jiných interních chorob. Důležitá je přesná indikace jednotlivých chirurgických výkonů.

#### • Možnosti monitorace v domácím prostředí

##### a) MiniScreen4

V domácím prostředí můžeme využít k monitoraci OSAS **screeningový diagnostický nástroj MiniScreen**. Tento přístroj je složen z několika částí, které pacient dostává domů v kufříku.

Mini Screen obsahuje hrudní pás k udržení přístroje na hrudi pacienta, saturační čidlo, samotný přístroj a kyslíkové brýle. (Příloha 8)

Signály, které přístroj snímá jsou proud vzduchu, chrápání, puls a saturace. Z těchto naměřených signalů v průběhu nočního měření lze zdiagnostikovat tíži syndromu spánkové apnoe. Další parametry, které přístroj umožňuje zaznamenat, je množství desaturací, apnoí a hypopnoí za hodinu spánku.

Závěrem vyšetření MiniScreenem získáme report, který obsahuje hlavičku (osobní údaje, identifikaci a antropometrické údaje pacienta), údaje o záznamu (datum, začátek a konec záznamu a parametry vztahující se k samotnému záznamu), hodnoty získané analýzou

záznamu s komentářem obsahujícím diagnózu a závěr hodnocený lékařem. (94) (Příloha 12, 13)

## **b) Apnealink**

Dalším screeningovým přístrojem využívaným v domácím prostředí je **Apnealink**. Tento přístroj lze využít i k diagnostice spánkové apnoe. Rozdíl oproti Mini Screenu je v chybění hrudního a břišního pásu, který snímá dýchací pohyby, a z toho důvodu není Apnealink schopen rozlišit centrální apnoi od obstrukční. (101,120)

Součástí přístroje Apnealinku je oxymetr umožňující neinvazivní měření nasycení krve kyslíkem na základě různé prostupnosti světla krví nasycenou a méně nasycenou kyslíkem. (90) Přesnost měření je závislá na procentu nasycení krve kyslíkem. U Apnealinku je hodnota SpO<sub>2</sub> udávána 2 %. (90) Další součástí přístroje jsou kyslíkové brýle k zaznamenávání proudu vzduchu.

Signály, které můžeme zaznamenat z Apnealinku jsou proud vzduchu (flow), chrápání, puls, saturace a anotace. (101,110)

Na závěr vyšetření získáme opět report, který obsahuje naměřené parametry a určuje tíži syndromu spánkové apnoe. Dále zaznamenává počet desaturací, apnoí a hypopnoí za hodinu spánku. Report obsahuje stejné části jako report u Miniscreenu.

### **• Výskyt u gravidních žen**

Poruchami dýchání ve spánku a chrápáním trpí asi 14 % těhotných, což je o 4 % více než u netěhotných žen. (121)

Dle celosvětové literatury existuje několik studií a článků, které se zabývají poruchou dýchání ve spánku u těhotných. (Příloha 9) V ČR zatím žádná studie zabývající se poruchami dýchání ve spánku v průběhu gravidity nebyla publikována.

Spánková apnoe v průběhu gravidity byla poprvé popsána v roce 1978 Joel-Cohenem a kolektivem a až do přelomu devatenáctého a dvacátého století se v literatuře objevovala tato problematika pouze formou kazuistik. Výzkumné studie byly pouze na malém počtu těhotných s absencí polysomnografického potvrzení OSAS. To znamená, že nebylo možné vyvodit z těchto malých počtů těhotných definitivní závěry. Mnohé studie byly založeny pouze na dotaznících, ale všechny tyto studie se shodly na tom, že v průběhu těhotenství je chrápání běžné a to zejména u obézních žen. I když chrápání je nejčastější specifický příznak OSAS, ze studií vyplynulo, že není tak specifický jako jsou apnoe během spánku či pocity lapání po dechu během spánku.

Poruchy dýchání ve spánku dle výsledků mnohých studií byly zhodnoceny jako nepříznivý faktor mateřských, perinatálních a novorozeneckých výsledků díky vlivu BMI těhotné pacientky. Ve studiích těhotných s OSAS byly nejčastěji popisovány nepříznivé výsledky v průběhu těhotenství a to například abnormality srdeční frekvence plodu u žen s apnoickými pauzami v průběhu spánku, zpomalení růstu plodu, úmrtí plodu, plicní hypertenze těhotných, gestační diabetes mellitus, preeklampsie a operativní způsob ukončení gravidity císařským řezem.

Nepříznivé výsledky těhotných s OSAS v průběhu těhotenství popisují některé studie.

Studie Franklina et al z roku 2000 (122) popisuje, že obvyklé chrápání je rizikovým faktorem pro zpomalení růstu plodu. Ve své studii, která obsahovala 502 vyšetřených gravidních žen zjistil, že výskyt gestační hypertenze, preeklampsie a fetální růstové retardace byl významně vyšší u žen s chrápáním než u žen bez chrápání v průběhu spánku. Na druhou stranu Loube et al z roku 1996 (123) nenašel žádné zvýšené riziko nežádoucích výsledků plodu u gravidních žen, které uvedly chrápání během spánku. Ze studie Lousie O'Brienové (125) vyplývá, že nutnost operativního ukončení gravidity císařským řezem se zvýšila o dvě třetiny u žen chrápajících oproti ženám bez chrápání. Další studie z roku 2008 publikované Sahinem FK et al (124) se zabývala vlivem chrápání na neonatální výsledky. Tato studie popisovala nižší Apgar score a porodní hmotnost novorozenců u žen s OSAS oproti ženám bez OSAS.

Mnoho dalších studií provedených u těhotných v průběhu spánku popisovaly OSAS jako rizikový faktor pro vznik gestační hypertenze a těhotenstvím indukované hypertenze. (Příloha 10)

Změny dýchání ve spánku u těhotných (chrápání, syndrom rezistence horních cest dýchacích, syndrom spánkové apnoe a hypoventilační syndrom způsobený obezitou) těhotných a jejich dopad na matku a plod a různé možnosti léčby zkoumala skupina tureckých vědců. (121)

#### ➤ Fyziologie a poruchy dýchání v průběhu gravidity

V průběhu těhotenství dochází k fyziologickým změnám v organismu ženy. Dochází k růstu těhotné dělohy, v důsledku toho se zvedá bránice, dochází ke zvětšení subkostálních úhlů a snižuje se celková kapacita plic a reziduálního objemu. Mění se hormonální hladiny estrogenů a progesteronů. Díky hormonálnímu působení progesteronu dochází ke stimulování centrálních chemoreceptorů a zvýšení dechového úsilí již při normokapnii. Estrogeny v graviditě jsou způsobují překrvení sliznic, nasofaryngeální slizniční edém a vasomotorickou rýmu. Tyto zmiňované mechanismy mohou vést ke zúžení horních cest dýchacích, a tudíž ke vzniku a rozvoji OSAS. Z tohoto důvodu je pravděpodobné, že přetížení horních cest dýchacích způsobené hormonálními estrogenovými mechanismy nebo fyziologická hypervolemie v graviditě, může být predisponující faktor vzniku poruch dýchání ve spánku. (93)

V prvním trimestru se u gravidních žen prodlužuje celková doba spánku, zvyšuje se denní ospalost a únava, dochází k častějšímu nočnímu buzení a ke zhoršení kvality spánku.

Ve druhém trimestru gravidity se celková doba spánku normalizuje, ale vyskytuje se zvýšené noční buzení.

Ve třetím trimestru se celková doba spánku opět snižuje, převládá denní ospalost a zkracuje se REM fáze spánku. Většina žen se v tomto období budí 3 – 5x za noc a častěji se objevuje chrápání. Při spánku na zádech zejména ve třetím trimestru se objevuje hypoxemie.

Hlavní vyvolávající příčinou chrápání a poruch dýchání ve spánku u těhotných je zvýšená rezistence horních cest dýchacích, snížený průměr laryngu a estrogeny indukovaná rinitida. Progesteron způsobuje hypokapnii a respirační alkalózu. Progesteron nepůsobí pouze negativně, ale i pozitivně jako ochranný faktor. Stimuluje dýchání a dilatuje

musculus genioglossus, který způsobuje otevření horních cest dýchacích. Chrápání v graviditě a delší apnoické pauzy se častěji objevují u obézních žen nebo u žen, které v průběhu gravidity příliš ztloustly. Chrápání a poruchy dýchání ve spánku v průběhu gravidity pak mohou být spojeny s gestační hypertenzí, preeklampsií, intrauterinní retardací růstu plodu a nízkým skóre Apgarové u novorozenců. (121, 126)

Z toho důvodu je nutné tyto poruchy v graviditě nebagatelizovat, ale diagnostikovat a nastavit adekvátní léčbu. Nejúčinnější metodou léčby je využití CPAP metody, která může být bez obav využita, aniž by ohrozila matku či plod. Pozitivum této metody je navíc snížení výskytu hypertenze a tudíž preeklampsie u těhotných a snížení počtu hypotrofičtých novorozenců.

- **Terapie v graviditě**

Všechny těhotné ženy by měly dodržovat režimová opatření jako prevence vzniku OSAS. Mezi tato režimová opatření patří dodržování zdravého životního stylu bez většího nárůstu tělesné hmotnosti. V české populaci je průměrný přírůstek hmotnosti v průběhu gravidity 12 kg, což je optimální přírůstek bez vedlejších negativních důsledků. Další režimová opatření se týkají spánku na levém boku se zvýšením hlavy a neuzívání alkoholu či jiných sedativ. Léčba OSAS v graviditě je stejná jako u netěhotné populace a to užitím CPAP. Bylo prokázáno, že CPAP terapie zlepšuje srdeční výkon při současném snížení celkové periferní rezistence u pacientek s preeklampsií, je dobře tolerován u gravidních hypertonicek s OSAS a nebyly při této léčbě hlášeny žádné nežádoucí účinky. Chirurgická terapie v graviditě není rutinně prováděna pro zvýšené operační riziko. (127) (Příloha 11)

- **Poporodní management**

OSAS vzniklá v průběhu těhotenství kvůli otokům nosohltanu a kvůli obezitě většinou po porodu odezní. Dle studie Edwardse a kol publikované v roce 2005 došlo ke spontánnímu zlepšení OSAS za 3 - 6 měsíců po porodu u žen, u kterých vznikla OSAS během těhotenství. U těchto pacientek byla CPAP terapie ukončena do 2 týdnů po porodu. V rámci zlepšení příznaků spánkové apnoe nebylo prokázáno, že by kojení během poporodního období mělo protektivní charakter. (127)

Všechny ženy s OSAS vzniklým v průběhu gravidity by měly být pečlivě sledovány pro případ opakování v dalších graviditách a eventuálnímu rychlému zahájení opakované CPAP terapie k vymizení nežádoucích příznaků OSAS.

- **Závěr**

Při spánkové apnoe je dýchání ve spánku nedokonalé, pacient je nedostatečně oxygenován a má porušenou architekturu spánku. Z toho důvodu syndrom spánkové apnoe může vést k problémům s nadměrnou denní spavostí a může zahájit řadu problémů zhoršující kvalitu života.

Poruchy dýchání ve spánku při OSAS jsou spojeny s poruchami kardiovaskulárního systému jako je infarkt myokardu, srdeční selhání, cévní mozkové příhody a též vyšší pravděpodobnost recidivy síňových fibrilací po úspěšné kardioverzi. Riziko

kardiovaskulární příhody u pacienta s neléčeným OSAS je 3x vyšší než u běžné populace. (87) Dále OSAS může způsobovat hypertenzi nebo její léčbu komplikovat. (104) Na druhou stranu výskyt OSAS je vyšší u pacientů s vysokým krevním tlakem (30 – 83 %), srdečním selháním (12 – 53 %), ischemickou chorobou srdeční (30 – 58 %), cévní mozkovou příhodou (43 – 91 %) a obezitou (50 %). (93) Dalšími známými symptomy a komplikacemi OSAS jsou potíže s pamětí, soustředěním, denní spavost, noční polyurie, zhoršená odpověď na léčbu diabetu. U pacientů s neléčeným těžkým OSAS můžeme díky sociálnímu dopadu na život mluvit o zhoršené kvalitě života.

Mezi méně známé symptomy OSAS patří endokrinní a metabolické morbidity. (93) Fragmentovaný spánek způsobuje nižší sekreci růstového hormonu (87), snižuje hladinu testosteronu (87) a některé epidemiologické studie ukazují, že snížení hladin progesteronu a estrogeneru po menopauze je přímo spojeno s vyšším rizikem OSAS.

Další rizikové faktory, které mohou dále komplikovat graviditu mohou vyplývat z fyziologických změn v graviditě jako je zvýšení tělesné hmotnosti, posunutí bránice kraniálně, překrvení sliznic nosních průchodů.

Z již provedených studií vyplývá, že OSAS je rizikem gestačních hypertenzních chorob a je spojen s nepříznivými maternálními a neonatálními výsledky. V současné době neexistuje žádný doporučený screening pro OSAS v graviditě. Lze předpokládat, že u žen s výskytem obezity před graviditou, u kterých se rozvíjí gestační hypertenze nebo preeklampsie, je důvodné podezření na vznik OSAS, a tudíž takové pacientky by měly být vyšetřované v rámci poruch dýchání ve spánku.

## **7. Speciální část**

### **7.1. Pracovní hypotéza**

#### **Hypotéza číslo 1 (hlavní):**

U rizikových těhotných pacientek se vyskytuje obstrukční syndrom spánkové apnoe minimálně v 30%.

#### **Hypotéza číslo 2 (vedlejší):**

Výskyt obstrukčního syndromu spánkové apnoe je spojen se zvýšeným výskytem obezity, gestačního diabetu mellitu a gestační hypertenze.

#### **Hypotéza číslo 3 (vedlejší):**

Výskyt obstrukčního syndromu spánkové apnoe je spojen se zvýšeným výskytem histomorfologických změn placenty, nízkého pH pupečnickové krve a snížené hladiny PIGF.

### **7.2. Cíle projektu**

#### **7.2.1. Krátkodobé cíle**

Za krátkodobé cíle jsme si vytyčili nalezení vztahů mezi rizikovou graviditou a přítomností OSAS.

#### **7.2.2. Dlouhodobé cíle**

Dlouhodobé cíle našeho projektu by měly vést ke zjištění, zda-li by bylo do budoucna vhodné upravit management péče o rizikové těhotné s přítomným OSAS a na základě těchto úprav navrhnout eventuální změnu současného schématu prenatální péče o rizikové těhotné, což by mělo vést ke zlepšení dlouhodobých výsledků prenatální a následné neonatální péče.



## 7.3. Materiál a metodika

### 7.3.1. Materiál

Pro účely naší studie byl použit soubor 480 gravidních pacientek sledovaných na oddělení rizikového a patologického těhotenství Gynekologicko-porodnické kliniky FN v Plzni v letech 3/2014 - 11/2016. Z nich bylo zařazeno do výzkumu 85 rizikově těhotných žen, 24 žen nesplnilo zařazovací kritéria a muselo být vyloučeno. Finálním studovaným souborem bylo 61 těhotných žen. (Tabulka 1,2) Z těchto gravidních žen bylo 21 těhotných (34,43 %) s prokázaným OSAS v průběhu gravidity a 40 těhotných (65,57 %) bez prokázaného OSAS.

**Tabulka 1 - Charakteristika studovaného souboru**

<b>Celkem rizikových gravidních těhotných</b>	<b>480</b>	<b>Průměrný věk</b>	
<b>Celkem zařazených rizikových těhotných</b>	85	30,88	
<b>Celkem použitý soubor rizikových těhotných</b>	61	31,09 ± 5,83	
<b>Soubor rizikových těhotných s OSAS</b>	21	33,0 ± 5,62	34,4%
<b>Soubor rizikových těhotných bez OSAS</b>	40	30,1 ± 5,77	65,6%

**Tabulka 2 - Popisné statistiky kvantitativních proměnných studovaného souboru**

Proměnná	Popisné statistiky (unikatni.sta)							
	N platných	Průměr	Medián	Minimum	Maximum	Dolní kvartil	Horní kvartil	Sm.odch.
věk v době snímání	61	31,0984	31,0000	19,00000	44,000	27,00000	35,0000	5,8387
BMI	61	32,2098	31,6000	19,70000	63,900	25,30000	36,5000	9,0590
pH pupeč.krve	36	7,3308	7,3250	7,18000	7,520	7,26500	7,3900	0,0750
AHI index	61	5,2344	3,1000	0,10000	41,000	1,30000	6,4000	6,8015
PIGf (pg/ml)	49	289,4857	117,0000	12,00000	3000,000	21,20000	293,0000	544,9988

## Souhlas se zařazením do studie

Do studie byly zařazeny těhotné, kterým byla podrobně a detailně vysvětlena celá problematika OSAS a gravidity a komplikací plynoucích z potvrzení OSAS. Pacientky mohly klást doplňující dotazy. Po podrobně provedeném pohovoru a zodpovězení všech otázek, daly pacientky ústní souhlas se zařazením do studie.

## Přístroj k měření změn ve spánku

K nočnímu screeningovému měření eventuálních poruch dýchání ve spánku u rizikových těhotných jsme použili screeningový přístroj MiniScreen 4.

## Soubor četnosti OSAS ve FN Plzeň za období 3/2014 – 11/2016

K zjištění četnosti výskytu OSAS u mužů a u žen jsme použili pacienty vyšetřené ze spánkové laboratoře Plicní kliniky FN Plzeň. Celkem bylo v této laboratoři v období 3/2014 do 11/2016 vyšetřeno 637 pacientů, z toho 150 žen (23,55 %) a 487 mužů (76,45 %).

Ze 150 žen bylo 11 žen (7,34 %) bylo ve fertilním věku (to znamená od 17 – 50 let) a 139 žen (92,66 %) bylo v postmenopausálním věku. (Tabulka 3)

**Tabulka 3 – Četnost výskytu OSAS**

		Muži	Ženy		
<b>Celkem počet pacientů vyšetřených ve spánkové laboratoři</b>	637	487	150		
		76,45%	23,55%		
			Ženy fertilní věk	11	7,34%
			Ženy postmenopausa	139	92,66%

### 7.3.2. Metodika

Cílem této práce byla monocentrická prospektivní kohortová skupina rizikových těhotných žen a následné statistické vyhodnocení naměřených výsledků. Naměřené údaje byly porovnávány mezi skupinou rizikových těhotných žen s přítomným OSAS a skupinou rizikových těhotných žen bez OSAS. Statistické hodnocení bylo provedeno u 61 rizikově těhotných zařazených do studie. K osobním datům těhotných zařazených do studie měl přístup pouze oprávněný zdravotnický personál a soubor těchto dat byl před finálním hodnocením zcela anonymní.

61 rizikových těhotných zařazených do studie bylo rozděleno na dvě skupiny.

1. skupina rizikových těhotných s přítomným OSAS dle definované hodnoty AHI  $\geq 5$ , která obsahovala 21 těhotných.
2. skupina rizikových těhotných bez prokázaného OSAS, což odpovídalo hodnotě AHI  $< 5$  a počtu 40 těhotných.

Hlavní sledované parametry mezi oběma skupinami byly změny krevního tlaku (normotenze, pregestační a gestační hypertenze), gestační diabetes mellitus a rozdíl hodnot BMI. Vedlejší sledované parametry bylo srovnání perinatálního a neonatálního outcome u obou skupin. (Tabulka 4)

**Tabulka 4 - Sledované parametry studie**

Hlavní sledované parametry	Vedlejší sledované parametry
Změny krevního tlaku (normotenze, pregestační a gestační hypertenze)	Perinatální outcome (způsob ukončení těhotenství, histomorfologické změny v placentě, nízká hodnota PlGF)
Gestační diabetes mellitus	Neонатální outcome (nízké pH pupečnickové krve)
Rozdíl hodnot BMI	

**Tabulka 5 – Zařazovací a vyřazovací kritéria studie**

<b>Zařazovací kritéria</b>	<b>Vyřazovací kritéria</b>
riziková gravidita	vícečetná gravidita
screeningový záznam nočního spánku	nevalidní screeningový záznam nočního spánku
kompletní záznam vstupních dat včetně BMI, změn krevního tlaku (normotenze, pregestační a gestační hypertenze), gestačního diabetu mellitu, perinatálního a neonatálního outcome	špatná spolupráce
	chybějící vstupní data

**Proměnné, které byly zaznamenány a analyzovány:**

- **Hypertenze** byla definována jako krevní tlak 140/90 mmHg a vyšší při dvou měřeních po sobě v rozmezí 6 hodin nebo zvýší-li se systolický TK o 30 mm Hg a diastolický TK o 15 mm Hg. (7)
- **BMI** (body mass index) byl definován jako podíl tělesné hmotnosti (v kg) a tělesné výšky (v m na druhou).
- **AHI** (apnea-hypopnea index) byl definován jako průměr počtu apnoí a hypopnoí za hodinu spánku. (87)
- **Histomorfologické (preeklamptické) změny placenty** byly definovány jako poruchy cévní struktury v oblasti spirálních arterií a tvorby aterózy cév placenty, která omezuje průtok cévního lumen a tím způsobuje trombózu mateřských cév a infarzaci určité části placenty.
- **Nízké pH pupečnickové krve** bylo definován jako  $X \leq 7,25$
- **Nízká hodnota PlGF** byla definována jako  $X < 12$
- **Gestační diabetes mellitus** je definován jako porucha metabolismu glukózy různého stupně, která se objeví v těhotenství a spontánně odezní v průběhu šestinedělí. (WHO 2013) (129) GDM v užším slova smyslu je nově definován jako diabetes zachycený ve II. až III. trimestru těhotenství u žen, u kterých nebyl přítomen zjevný diabetes před těhotenstvím. (ADA 2017) (130)

## Statistické metody

### Základní statistika

Shapiro-Wilkovův test ukazuje významně nepravidelné rozdělení většiny kvantitativních proměnných, pro následnou analýzu byly použity neparametrické testy. Testovaný vztah parametrů AHI versus věk, BMI, GDM, histomorfologické změny placenty, nízká hladina PIGF, nízká hladina pH byl porovnáván u rizikových skupin těhotných s  $AHI \geq 5$  a  $AHI < 5$  pomocí Mann-Whitney U testu. Vzájemné korelace mezi kvantitativními proměnnými byly analyzovány pomocí Spearmanova korelačního koeficientu. U všech uváděných hodnot p byla úroveň statistické významnosti nastavena na  $\alpha = 0,05$ .

Základní statistická analýza byla provedena v programu STATISTICA (StatSoft, Inc.2013. Version 12. [www.statsoft.com](http://www.statsoft.com)).

Etická komise Fakultní nemocnice Plzeň schválila analýzu dat.

## 7.4. Výsledky

### 7.4.1. Věk těhotných v době snímání a AHI index

Do studie bylo zařazeno 61 těhotných. Průměrný věk těhotných z obou skupin byl 31,0984 roku, median 31,0. Nejmladší těhotná zařazená do studie byla 19 letá a nejstarší těhotná 44 letá se směrodatnou odchylkou 5, 8387. (Tabulka 6)

**AHI index** byl hodnocen u všech 61 těhotných zařazených do studie. Průměrná hodnota AHI indexu byla 5, 2344, median 3,1. Minimum naměřené hodnoty bylo 0,1 a maximálně naměřené hodnoty AHI indexu 41 se směrodatnou odchylkou 6,8015. (Tabulka 6)

Průměrný věk v 1. skupině těhotných s OSAS (AHI  $\geq$  5) byl 33,0 let se směrodatnou odchylkou 5,621388. (Tabulka 7)

Průměrný věk ve 2. skupině těhotných bez OSAS (AHI < 5) byl 30,1 let se směrodatnou odchylkou 5,768171. (Tabulka 7)

Dle statistického vyhodnocení lze pozorovat mírnou (28 %) pozitivní korelaci mezi AHI a věkem. To znamená, že čím starší těhotné, tím vyšší AHI. (Graf 1, Tabulky 8 a 9).

**Tabulka 6 - Popisné statistiky kvantitativních proměnných studovaného souboru**

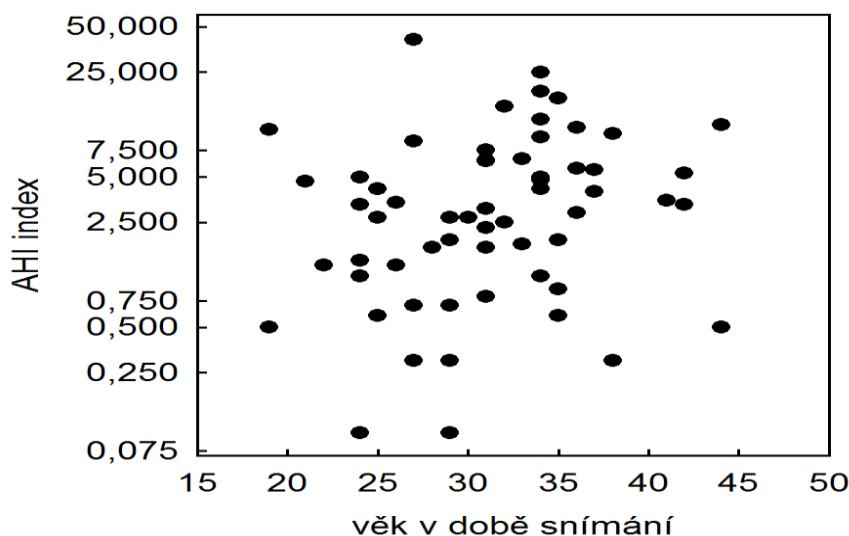
Proměnná	Popisné statistiky (unikatni.sta)							
	N platných	Průměr	Medián	Minimum	Maximum	Dolní kvartil	Horní kvartil	Sm.odch.
věk v době snímání	61	31,0984	31,0000	19,00000	44,000	27,00000	35,0000	5,8387
BMI	61	32,2098	31,6000	19,70000	63,900	25,30000	36,5000	9,0590
pH pupeč.krve	36	7,3308	7,3250	7,18000	7,520	7,26500	7,3900	0,0750
AHI index	61	5,2344	3,1000	0,10000	41,000	1,30000	6,4000	6,8015
PIGf (pg/ml)	49	289,4857	117,0000	12,00000	3000,000	21,20000	293,0000	544,9988

**Tabulka 7 – Vztah mezi věkem těhotných a skupinami s AHI  $\geq$  5 a AHI < 5**

(Metoda: t-test, Mann-Whitney U test)

Proměnná	t-testy; grupováno:AHI skupina (unikatni.sta)										
	Skup. 1: AHI < 5 Skup. 2: AHI $\geq$ 5										
	Průměr AHI < 5	Průměr AHI $\geq$ 5	t	sv	p	Poč.plat AHI < 5	Poč.plat AHI $\geq$ 5	Sm.odch. AHI < 5	Sm.odch. AHI $\geq$ 5	F-poměr Rozptyly	p Rozptyly
věk v době snímání	30,10000	33,00000	-1,88176	59	0,064804	40	21	5,768171	5,621388	1,052905	0,929055

**Graf 1 – Vztah mezi AHI indexem a věkem těhotných v době snímání**



**Tabulka 8– Vztah mezi AHI indexem a věkem těhotných v době snímání**

(Metoda: Spearmanův korelační koeficient)

Dvojice proměnných	Spearmanovy korelace (unikatni.sta) ChD vynechány párově Označ. korelace jsou významné na hl. $p < ,05000$			
	Počet plat.	Spearman R	t(N-2)	p-hodn.
AHI index & věk v době snímání	61	0,279255	2,233864	0,029296

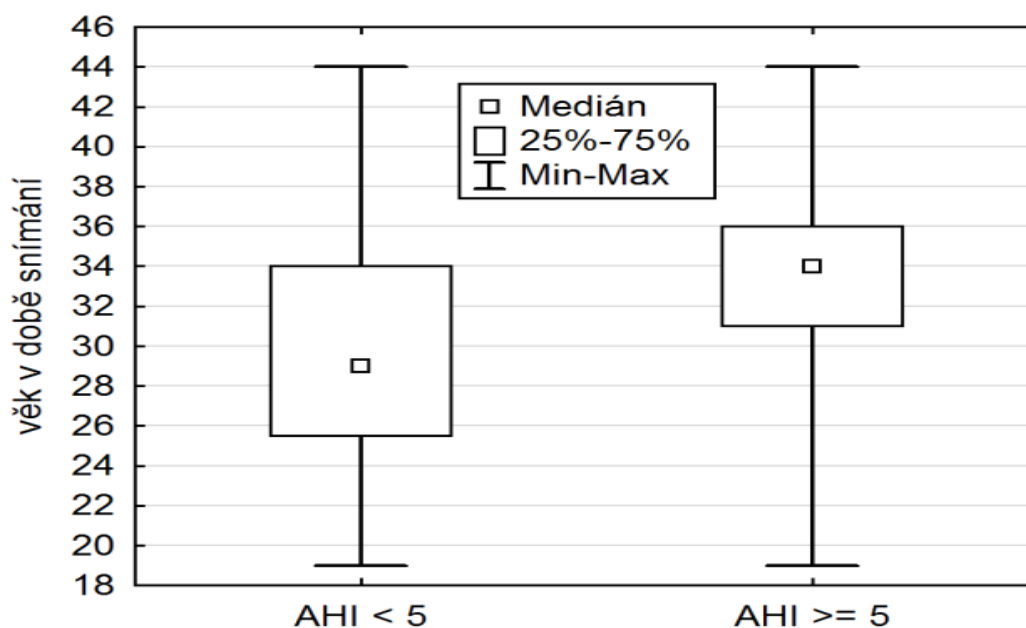
**Tabulka 9 - Vztah mezi věkem těhotných a skupinami s AHI  $\geq 5$  a AHI  $< 5$**

(Metoda: t-test, Mann-Whitney U test)

Proměnná	Mann-Whitneyův U Test (w/ oprava na spojitost) (unikatni.sta) Dle proměn. AHI skupina Označené testy jsou významné na hladině $p < ,05000$									
	Sčt poř. AHI $< 5$	Sčt poř. AHI $\geq 5$	U	Z	p-hodn.	Z upravené	p-hodn.	N platn. AHI $< 5$	N platn. AHI $\geq 5$	2*1str. přesné p
věk v době snímání	1103,500	787,5000	283,5000	-2,06440	0,038981	-2,07035	0,038420	40	21	0,037531

Z výše uvedených tabulek vyplývá, že těhotné s AHI  $\geq 5$  jsou statisticky významně starší než těhotné ze skupiny AHI  $< 5$ . To znamená, že 1.skupina těhotných s prokázaným OSAS obsahuje starší těhotné oproti 2.skupině těhotných bez prokázaného OSAS. (Graf 2)

**Graf 2 – Vztah mezi věkem těhotných a skupinami s AHI $\geq$ 5 a s AHI $<$ 5**



#### 7.4.2. Krevní tlak

Z 1. skupiny těhotných s prokázaným OSAS bylo 10 těhotných normotenzních, 8 těhotných s gestační hypertenzí a 3 těhotné s pregestační hypertenzí. (Tabulka 10, Graf 3)

Ve 2. skupině těhotných bez prokázaného OSAS bylo 25 těhotných normotenzních, 13 těhotných s gestační hypertenzí a 2 těhotné s pregestační hypertenzí. (Tabulka 10, Graf 3)

Při celkově pozorované četnosti jsme normotenzní v obou skupinách naměřili u 35 těhotných s relativní četností 57,38 %, gestační hypertenzí u 21 těhotných s relativní četností 34,43 % a pregestační hypertenzí u 5 těhotných s relativní četností 8,20 %. (Tabulka 12)

Dle statistického hlediska nejsou pozorovány žádné rozdíly u obou definovaných skupin.

**Tabulka 10 – Vztah mezi krevním tlakem a skupinami s AHI  $\geq$  5 a s AHI  $<$  5**  
(Metoda: Fisherův přesný test na kontingenční tabulce)

2-rozměrná tabulka: Pozorované četnosti (unikatni.sta) Četnost označených buněk > 10				
AHI skupina	nález TK normotenze	nález TK gestační hypertenze	nález TK pregest. hypertenze	Řádk. součty
AHI $\geq$ 5	10	8	3	21
AHI $<$ 5	25	13	2	40
Celk.	35	21	5	61

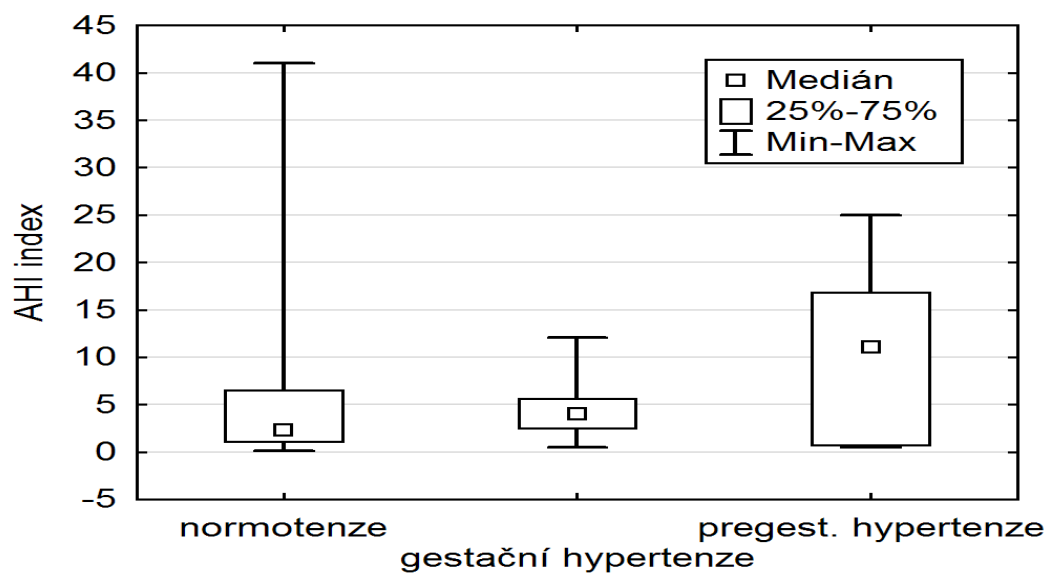


**Tabulka 11– Vztah hodnoty krevního tlaku a AHI indexu**

(Metoda: Kruskal-Wallis ANOVA)

	Vícenásobné porovnání p hodnot (oboustr.); AHI index (unikatni.sta) Nezávislá (grupovací) proměnná : nález TK Kruskal-Wallisův test: $H(2, N=61) = 1,751022$ $p = 0,4166$		
Závislá: AHI index	normotenze R:28,629	gestační hypertenze R:33,286	pregest. hypertenze R:38,000
normotenze		1,000000	0,808595
gestační hypertenze	1,000000		1,000000
pregest. hypertenze	0,808595	1,000000	

**Graf 3 – Vztah mezi AHI indexem a krevním tlakem**



**Tabulka 12 - Pozorované četnosti u krevního tlaku**

Kategorie	Tabulka četností:nález TK (	
	Četnost	Rel.četnost
normotenze	35	57,37705
gestační hypertenze	21	34,42623
pregest. hypertenze	5	8,19672
ChD	0	0,00000

### 7.4.3. Gestační diabetes mellitus

Z 1. skupiny těhotných s OSAS měly diagnostikovaný libovolný GDM (na dietě či na inzulinoterapii) 4 těhotné.

Z 2. skupiny těhotných bez OSAS mělo diagnostikovaný libovolný GDM 1 těhotná. Dle statistického hlediska se jedná o významnou závislost libovolného GDM na AHI. (Tabulky 13 a 14, Graf 4)

V rámci celkově pozorované četnosti v obou skupinách se libovolný GDM objevil u 5 těhotných s relativní četností 8,20 % a u 56 těhotných, s relativní četností 91,80 %, nebyl GDM v graviditě diagnostikován. (Tabulka 15)

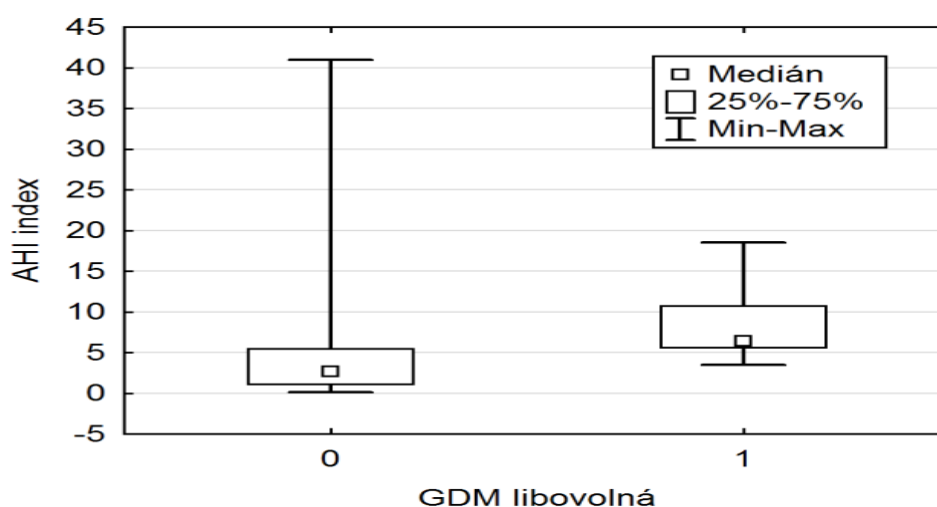
Dalším faktorem, který by mohl způsobovat závislost GDM na AHI je obezita. Z tohoto důvodu bylo statisticky testován vztah mezi BMI a GDM k ověření counfoundingu obezitou. Dle statistického hodnocení je pozorován vyšší BMI u těhotných s GDM, ale výsledek je na hraně statistické významnosti, z důvodu malého počtu těhotných s prokázaným GDM. (Tabulka 16, Graf 5)

**Tabulka 13 – Vztah mezi AHI indexem a libovolnou GDM**

(Metoda: Mann-Whitney U test)

Mann-Whitneyův U Test (w/ oprava na spojitost) (unikatni.sta)										
Dle proměn. GDM libovolná										
Označené testy jsou významné na hladině $p < ,05000$										
Proměnná	Sčt. poř. skup. 1	Sčt. poř. skup. 2	U	Z	p-hodn.	Z upravené	p-hodn.	N platn. skup. 1	N platn. skup. 2	2*1str. přesné p
AHI index	1653,000	238,0000	57,00000	-2,16905	0,030080	-2,16968	0,030032	56	5	0,026789

**Graf 4 - Vztah mezi AHI indexem a libovolnou GDM**



**Tabulky 14 – Vztah mezi libovolnou GDM a skupinami s AHI  $\geq 5$  a s AHI  $< 5$**   
(Metoda: Fisherův přesný test na kontingenční tabulce)

2-rozměrná tabulka: Pozorované četnosti (unikatní)			
Četnost označených buněk > 10			
AHI skupina	GDM libovolná 0	GDM libovolná 1	Řádk. součty
AHI $\geq 5$	17	4	21
AHI $< 5$	39	1	40
Celk.	56	5	61

Statist.	Statist. : AHI skupina(2) x GDM libov		
	Chí-kvadr.	sv	p
Yatesův chí-kv.	3,053177	df=1	p=,08058
Fisherův přesný, 1-str.			p=,04366
Fisherův přesný, 2-str.			p=,04366
McNemarův chí-kv. (A/D)	12,50000	df=1	p=,00041
McNemarův chí-kv. (B/C)	26,88372	df=1	p=,00000

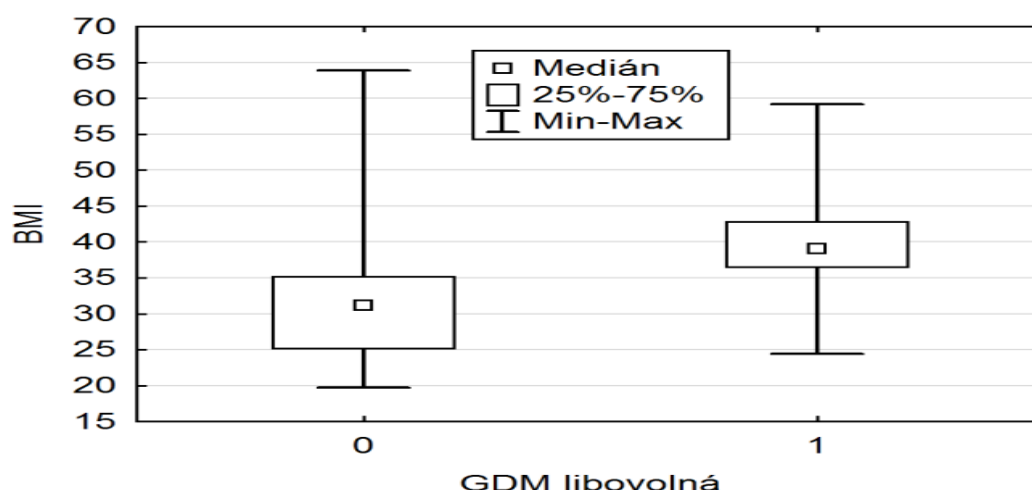
**Tabulka 15 – Pozorovaná četnost GDM (0 – nepřítomna, 1 – přítomna)**

Kategorie	Tabulka četností: GDM libovolná	
	Četnost	Rel. četnost
0	56	91,80328
1	5	8,19672
ChD	0	0,00000

**Tabulka 16 – Závislost BMI a libovolné GDM k ověření counfoundingu obezitou**

Mann-Whitneyův U Test (w/ oprava na spojitost) (unikatní sta)										
Dle proměn. GDM libovolná										
Označené testy jsou významné na hladině $p < ,05000$										
Proměnná	Sčt poř. skup. 1	Sčt poř. skup. 2	U	Z	p-hodn.	Z upravené	p-hodn.	N platn. skup. 1	N platn. skup. 2	2*1str. přesné p
BMI	1663,000	228,0000	67,00000	-1,90614	0,056634	-1,90636	0,056604	56	5	0,054832

**Graf 5 - Závislost BMI a libovolné GDM k ověření counfoundingu obezitou**



#### 7.4.4. BMI

Hodnota BMI byla hodnocena u všech 61 těhotných. Průměrné BMI pro obě skupiny bylo 32,2098, medián 31,6. Minimální hodnota BMI byla 19,7 a maximálně naměřená hodnota BMI ve studii byla 63,9 se směrodatnou odchylkou 9,0590. (Tabulka 17)

Ve vztahu BMI a AHI se statisticky prokázala významná korelace. (Tabulka 18,19,20). To znamená, že čím vyšší BMI, tím vyšší výskyt AHI  $\geq 5$  a tudíž vyšší výskyt OSAS. (Graf 6)

Z 1. skupiny těhotných s prokázaným OSAS bylo BMI > 30 u 16 těhotných a 5 těhotných mělo BMI < 30. (Tabulky 21, Graf 7)

Z 2. skupiny těhotných bez prokázaného OSAS bylo BMI > 30 u 19 těhotných a 21 těhotných mělo BMI < 30. (Tabulky 21, Graf 7)

Na celkové četnosti se BMI > 30 podílí u 35 těhotných s relativní četností 57,37 % a BMI < 30 bylo u 26 těhotných s relativní četností 42,62 %. (Tabulka 22)

**Tabulka 17 - Popisné statistiky kvantitativních proměnných studovaného souboru**

Proměnná	Popisné statistiky (unikatni.sta)							
	N platných	Průměr	Medián	Minimum	Maximum	Dolní kvartil	Horní kvartil	Sm.odch.
věk v době snímání	61	31,0984	31,0000	19,00000	44,000	27,00000	35,0000	5,8387
BMI	61	32,2098	31,6000	19,70000	63,900	25,30000	36,5000	9,0590
pH pupeč.krve	36	7,3308	7,3250	7,18000	7,520	7,26500	7,3900	0,0750
AHI index	61	5,2344	3,1000	0,10000	41,000	1,30000	6,4000	6,8015
PIGf (pg/ml)	49	289,4857	117,0000	12,00000	3000,000	21,20000	293,0000	544,9988

**Tabulka 18 – Vztah BMI a AHI indexu (Metoda: Spearmanova korelace)**

Spearmanovy korelace (unikatni.sta) ChD vynechány párově Označ. korelace jsou významné na hl. p <,05000				
Dvojice proměnných	Počet plat.	Spearman R	t(N-2)	p-hodn.
<b>AHI index &amp; BMI</b>	<b>61</b>	<b>0,379770</b>	<b>3,153308</b>	<b>0,002539</b>

**Tabulka 19 - Vztah mezi AHI indexem a BMI (Metoda: Mann-Whitney U test)**

Mann-Whitneyův U Test (w/ oprava na spojitost) (unikatni.sta) Dle proměn. BMI skupina Označené testy jsou významné na hladině p <,05000										
Proměnná	Sčet poř. BMI < 30	Sčet poř. BMI >= 30	U	Z	p-hodn.	Z upravené	p-hodn.	N platn. BMI < 30	N platn. BMI >= 30	2*1str. přesné p
<b>AHI index</b>	<b>626,0000</b>	<b>1265,000</b>	<b>275,0000</b>	<b>-2,61781</b>	<b>0,008850</b>	<b>-2,61857</b>	<b>0,008830</b>	<b>26</b>	<b>35</b>	<b>0,008160</b>

**Tabulka 20 – Vztah BMI a skupin s AHI >= 5 a s AHI < 5**

(Metoda: Mann-Whitney U test)

Mann-Whitneyův U Test (w/ oprava na spojitost) (unikatni.sta) Dle proměn. AHI skupina Označené testy jsou významné na hladině p <,05000										
Proměnná	Sčet poř. AHI < 5	Sčet poř. AHI >= 5	U	Z	p-hodn.	Z upravené	p-hodn.	N platn. AHI < 5	N platn. AHI >= 5	2*1str. přesné p
<b>BMI</b>	<b>1073,500</b>	<b>817,5000</b>	<b>253,5000</b>	<b>-2,51978</b>	<b>0,011743</b>	<b>-2,52008</b>	<b>0,011733</b>	<b>40</b>	<b>21</b>	<b>0,010668</b>

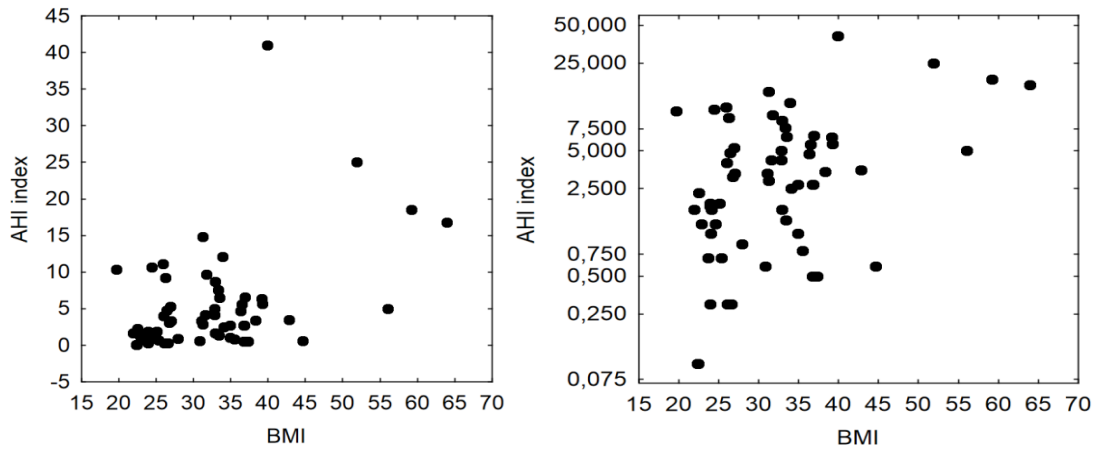
**Tabulky 21 – Vztah mezi BMI a skupinami s AHI >= 5 a s AHI < 5**

(Metoda: Fisherův přesný test na kontingenční tabulce)

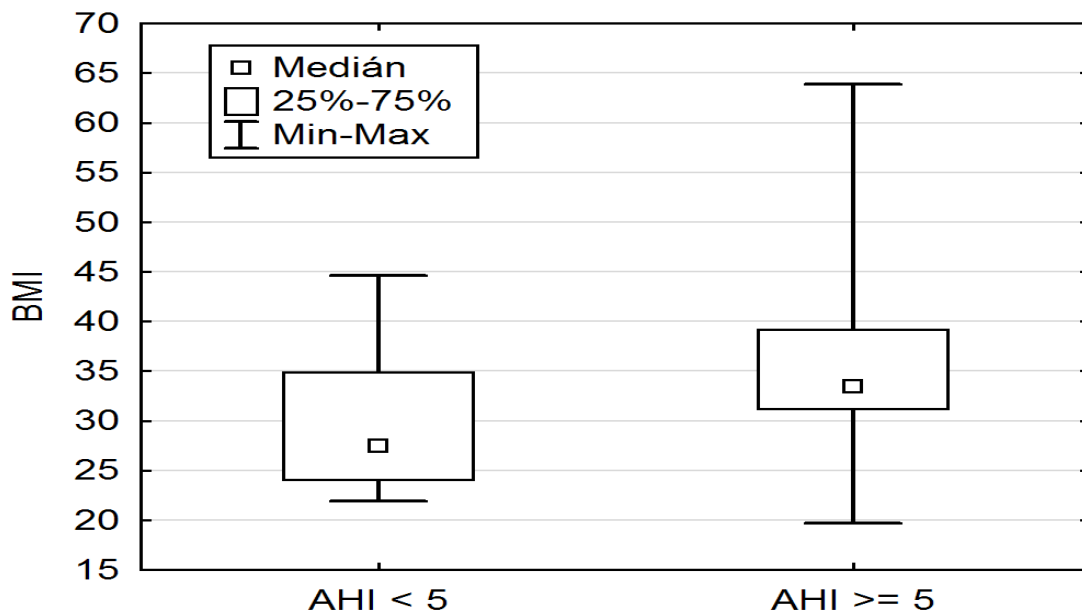
2-rozměrná tabulka: Pozorované četnosti (u Četnost označených buněk > 10			
BMI skupina	AHI skupina AHI >= 5	AHI skupina AHI < 5	Řádk. součty
<b>BMI &gt;= 30</b>	<b>16</b>	<b>19</b>	<b>35</b>
<b>BMI &lt; 30</b>	<b>5</b>	<b>21</b>	<b>26</b>
<b>Celk.</b>	<b>21</b>	<b>40</b>	<b>61</b>

Statist.	Statist. : BMI skupina(2) x AHI skupina(2)		
	Chí-kvadr.	sv	p
Yatesův chí-kv.	3,536009	df=1	p=,06005
Fisherův přesný, 1-str.			p=,02859
Fisherův přesný, 2-str.			p=,05521
McNemarův chí-kv. (A/D)	,4324324	df=1	p=,51080
McNemarův chí-kv. (B/C)	7,041667	df=1	p=,00796

Graf 6 – Vztah mezi BMI a AHI indexem



Graf 7 – Vztah BMI a skupin s AHI  $\geq 5$  a s AHI  $< 5$



**Tabulka 22 – Pozorovaná četnost BMI**

Kategorie	Tabulka četností: BMI skupina	
	Četnost	Rel. četnost
BMI $\geq$ 30	35	57,37705
BMI < 30	26	42,62295
ChD	0	0,00000

#### 7.4.5. Způsob ukončení gravidity

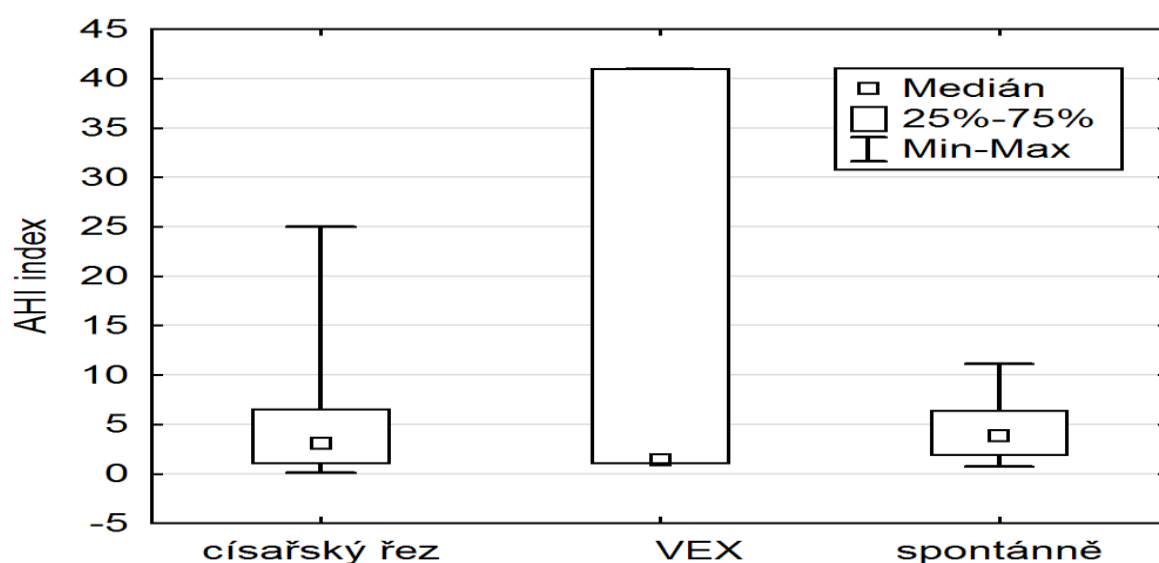
V obou skupinách gravidních žen jsme se zaměřili i na způsob ukončení gravidity.

V 1. skupině těhotných s prokázaným OSAS bylo provedeno ukončení gravidity 12x císařským řezem, 1x pomocí vacuumextraktoru a 7x porodily těhotné z této skupiny vaginálně. (Tabulka 23)

V 2. skupině těhotných bez prokázaného OSAS bylo provedeno ukončení gravidity 22x císařským řezem, 2x pomocí vacuumextraktoru a 11x porodily tyto těhotné vaginálně. (Tabulka 23) Dle statistického hlediska nebyl nalezen významný rozdíl v obou skupinách. (Graf 8)

V obou skupinách byl proveden císařský řez u 34 těhotných s relativní četností 55,73 %, vacuumextrakce u 3 těhotných s relativní četností 4,92 % a spontánně porodilo 18 těhotných s relativní četností 29,51 %. (Tabulka 24)

**Graf 8 – Vztah mezi AHI indexem a způsobem ukončení gravidity**



**Tabulka 23 – Vztah mezi způsobem ukončení gravidity a skupinou s AHI  $\geq 5$  a s AHI  $< 5$  (Metoda: Fisherův přesný test na kontingenční tabulce)**

AHI skupina	2-rozměrná tabulka: Pozorované četnosti (unikatni.sta) Četnost označených buněk > 10			Řádk. součty
	způsob porodu císařský řez	způsob porodu VEX	způsob porodu spontánně	
AHI $\geq 5$	12	1	7	20
AHI $< 5$	22	2	11	35
Celk.	34	3	18	55

**Tabulka 24 – Pozorovaná četnost způsobu ukončení gravidity**

Kategorie	Tabulka četností: způsob porodu (unikatni.sta)	
	Četnost	Rel. četnost
císařský řez	34	55,73770
VEX	3	4,91803
spontánně	18	29,50820
ChD	6	9,83607

#### 7.4.6. Přítomnost histologických preeklamptických změn

V 1. skupině těhotných s prokázaným OSAS byly zachyceny dvě placenty, které vykazovaly histologické změny přítomné u klinické diagnózy preeklampsie. (Tabulky 21)

V 2. skupině těhotných bez prokázaného OSAS byla zachycena pouze jedna placenta s těmito změnami. (Tabulky 25) Dle statistického hodnocení nebyl pro velmi malý počet takto postižených placent nalezen významný rozdíl v obou skupinách. (Graf 9)

Dle pozorované četnosti přítomnosti histologických preeklamptických změn byly v obou skupinách nalezeny pouze tři placenty, které tyto změny vykazovaly s relativní četností 4,92 %. (Tabulka 26)

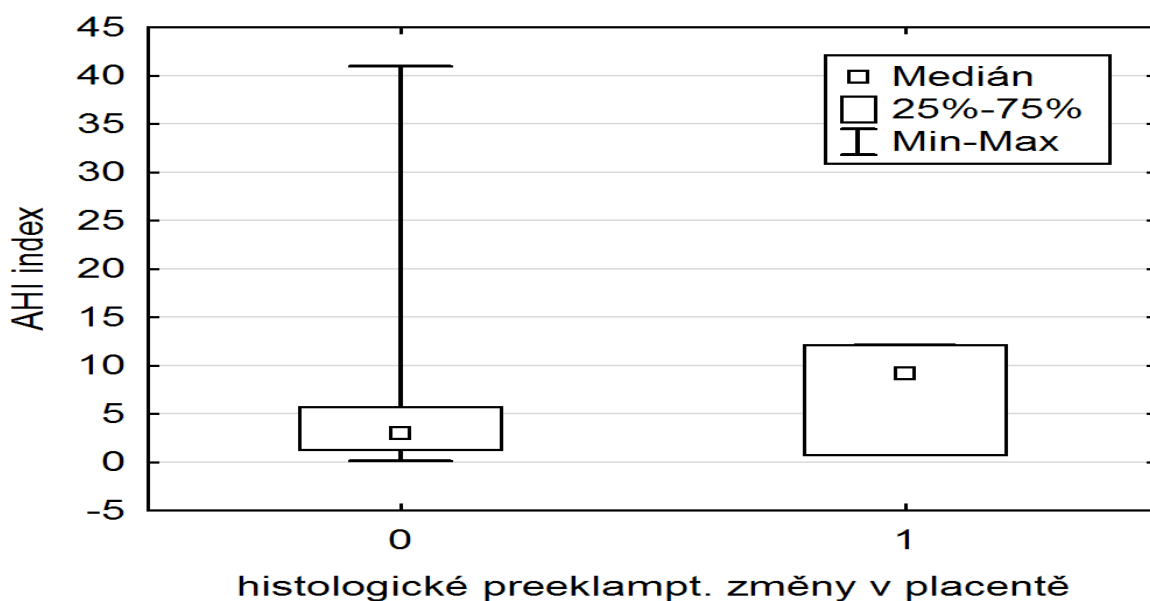
**Tabulky 25 – Vztah histologických preeklamptických změn a skupin s AHI  $\geq 5$  a s AHI  $< 5$  (Metoda: Fisherův přesný test na kontingenční tabulce)**

AHI skupina	2-rozměrná tabulka: Pozorované četnosti (unikatni.sta) Četnost označených buněk > 10		Řádk. součty
	histologické preeklamp. změny v placentě 0	histologické preeklamp. změny v placentě 1	
AHI $\geq 5$	19	2	21
AHI $< 5$	39	1	40
Celk.	58	3	61



Statist.	Statist. : AHI skupina(2) x histologic		
	Chí-kvadr.	sv	p
Yatesův chí-kv.	,3389932	df=1	p=,56041
Fisherův přesný, 1-str.			p=,27035
Fisherův přesný, 2-str.			p=,27035
McNemarův chí-kv. (A/D)	14,45000	df=1	p=,00014
McNemarův chí-kv. (B/C)	31,60976	df=1	p=,00000

Graf 9 – Vztah histologických preeklamptických změn a AHI indexu



Tabulka 26 – Pozorované četnosti histologických preeklamptických změn (0 - nepřítomno, 1 – přítomno)

Kategorie	Tabulka četností: histologické preeklamp. změny v placentě	
	Četnost	Rel. četnost
0	58	95,08197
1	3	4,91803
ChD	0	0,00000

#### 7.4.7. Přítomnost nízkého pH v pupečnickové krvi

Hodnotu pH pupečnickové krve jsme sledovali pouze u 36 těhotných z 61 zařazených do studie. U 25 těhotných nebyla hodnota pH vyšetřena.

V 1. skupině rizikových těhotných s prokázaným OSAS bylo nízké pH pupečnickové krve naměřeno u 4 těhotných a ve 2. skupině rizikových těhotných bez OSAS bylo nízké pH pupečnickové krve naměřeno u 2 těhotných. (Tabulky 27)

Průměrná hodnota pH pupečnickové krve v obou skupinách těhotných byla 7,3308, medián 7,325. Minimální hodnota pH pupečnickové krve byla zaznamenána 7,18 a maximální hodnota 7,52 se směrodatnou odchylkou 0,0750. (Tabulka 28)

Dle statistického hodnocení se nejedná o významnou závislost. (Graf 10)

Dle pozorované četnosti z obou skupin byla zachycena u 6 těhotných nízká hodnota pH pod 7,25 s relativní četností 9,83 %. (Tabulka 29)

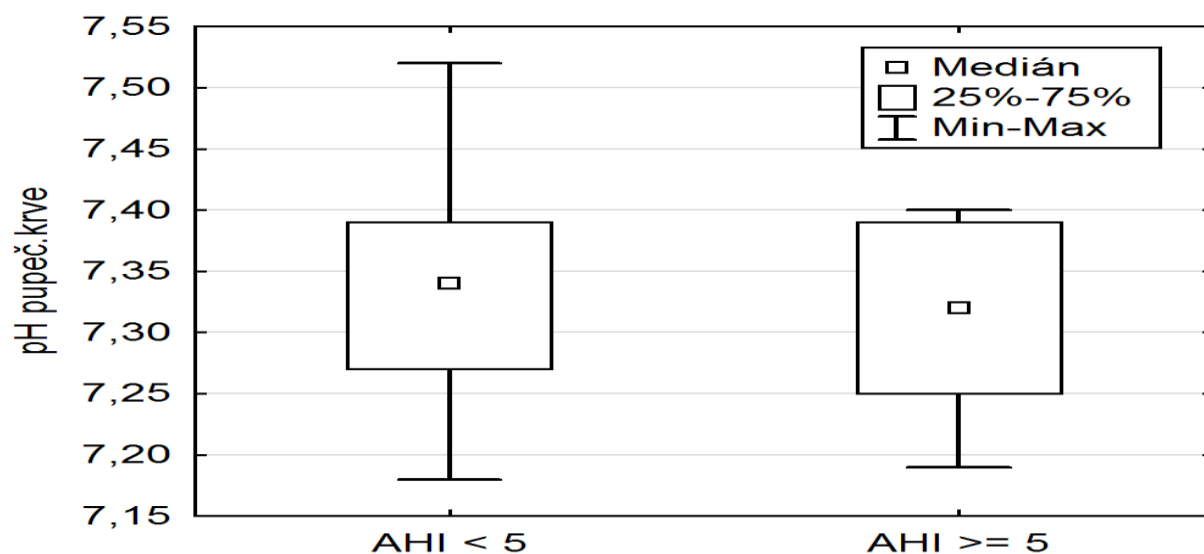
#### Tabulky 27 – Vztah mezi pH pupečnickové krve a skupinami s AHI $\geq 5$ a s AHI $< 5$

(Metoda: Fisherův přesný test na kontingenční tabulce)

2-rozměrná tabulka: Pozorované četnosti (u Četnost označených buněk > 10)			
pH skupina	AHI skupina AHI $\geq 5$	AHI skupina AHI $< 5$	Řádk. součty
pH > 7,25	11	19	30
pH $\leq 7,25$	4	2	6
Celk.	15	21	36

Statist.	Statist. : pH skupina(2) x AHI skupina(2)		
	Chí-kvadr.	sv	p
Yatesův chí-kv.	,8228571	df=1	p=,36435
Fisherův přesný, 1-str.			p=,18211
Fisherův přesný, 2-str.			p=,20997
McNemarův chí-kv. (A/D)	4,923077	df=1	p=,02650
McNemarův chí-kv. (B/C)	8,521739	df=1	p=,00351

**Graf 10 - Vztah mezi pH pupečníkové krve a skupin s AHI  $\geq 5$  a s AHI  $< 5$**



**Tabulka 28 - Popisné statistiky kvantitativních proměnných studovaného souboru**

Proměnná	Popisné statistiky (unikatni.sta)							
	N platných	Průměr	Medián	Minimum	Maximum	Dolní kvartil	Horní kvartil	Sm.odch.
věk v době snímání	61	31,0984	31,0000	19,00000	44,000	27,00000	35,0000	5,8387
BMI	61	32,2098	31,6000	19,70000	63,900	25,30000	36,5000	9,0590
pH pupeč.krve	36	7,3308	7,3250	7,18000	7,520	7,26500	7,3900	0,0750
AHI index	61	5,2344	3,1000	0,10000	41,000	1,30000	6,4000	6,8015
PIGf (pg/ml)	49	289,4857	117,0000	12,00000	3000,000	21,20000	293,0000	544,9988

**Tabulka 29 – Pozorované četnosti pH pupečníkové krve**

Kategorie	Tabulka četností:pH skupina	
	Četnost	Rel.četnost
pH > 7,25	30	49,18033
pH $\leq$ 7,25	6	9,83607
ChD	25	40,98361

#### 7.4.8. Hodnota PlGf

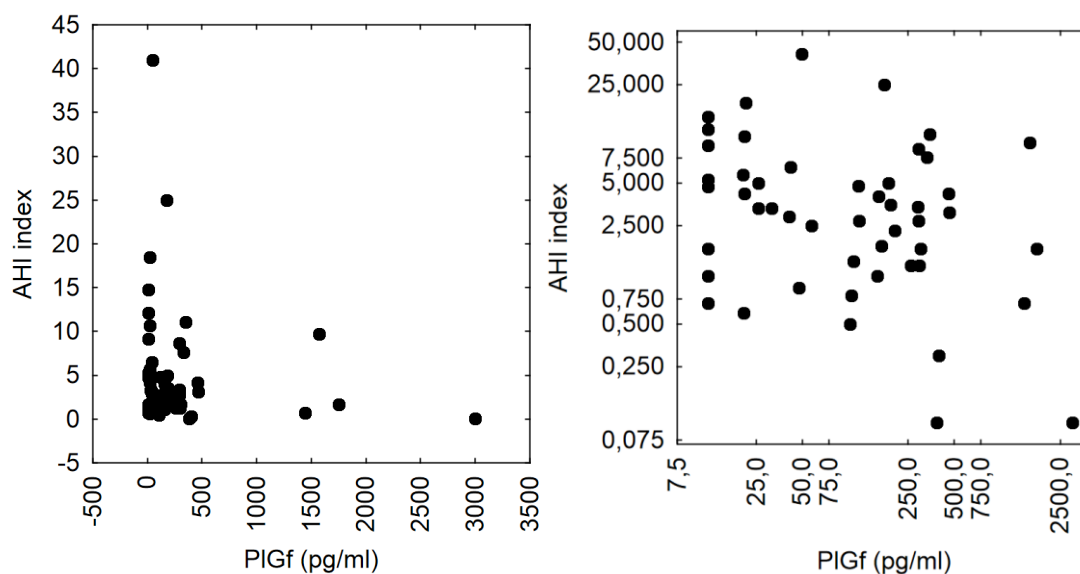
Hodnota PlGf byla vyšetřena u 49 těhotných z 61 zařazených do studie, zbylých 12 těhotných nemělo hodnotu PlGf vyšetřenou z technických důvodů. Hodnota PlGf více než 12 byla u 41 těhotných s relativní četností 67,21 % a hodnota PlGf nižší než 12 byla naměřena u 8 těhotných s relativní četností 13,11 %. (Tabulka 30)

V 1. skupině rizikových těhotných s prokázáním OSAS bylo nízké PlGf naměřeno u 4 těhotných a ve 2. skupině rizikových těhotných bez OSAS bylo naměřeno také u 4 těhotných. (Tabulky 31)

Průměrná hodnota PlGf byla 289,4857, medián 117. Nejnižší naměřená hodnota byla 12, což by odpovídalo rizikové graviditě predisponující ke vzniku preeklamptických změn v průběhu gravidity. Maximální naměřená hodnota byla 3000. Směrodatná odchylka 544,9988. (Tabulka 32)

Dle statistických dat nebyl tudíž neprokázán žádný významný rozdíl. (Graf 11)

**Graf 11 – Vztah mezi AHI indexem a hodnotou PlGf**



**Tabulka 30 – Pozorované četnosti hodnot PlGf**

Kategorie	Tabulka četnosti: PlGf skupina	
	Četnost	Rel. četnost
PlGf ≥ 12	41	67,21311
PlGf < 12	8	13,11475
ChD	12	19,67213

**Tabulky 31 – Vztah mezi hodnotou PIGf a skupinou s AHI  $\geq 5$  a s AHI  $< 5$**

(Metoda: Fisherův přesný test nad kontingenční tabulkou)

AHI skupina	2-rozměrná tabulka: Pozorované četnosti (uni Četnost označených buněk > 10		
	PIGf skupina PIGf $\geq 12$	PIGf skupina PIGf $< 12$	Řádk. součty
AHI $\geq 5$	12	4	16
AHI $< 5$	29	4	33
Celk.	41	8	49

Statist.	Statist. : AHI skupina(2) x PIGf skupina(2)		
	Chí-kvadr.	sv	p
Yatesův chí-kv.	,5353858	df=1	p=,46435
Fisherův přesný, 1-str.			p=,22823
Fisherův přesný, 2-str.			p=,41058
McNemarův chí-kv. (A/D)	3,062500	df=1	p=,08012
McNemarův chí-kv. (B/C)	17,45455	df=1	p=,00003

**Tabulka 32 - Popisné statistiky kvantitativních proměnných studovaného souboru**

Proměnná	Popisné statistiky (unikatni.sta)							
	N platných	Průměr	Medián	Minimum	Maximum	Dolní kvartil	Horní kvartil	Sm.odch.
věk v době snímání	61	31,0984	31,0000	19,00000	44,000	27,00000	35,0000	5,8387
BMI	61	32,2098	31,6000	19,70000	63,900	25,30000	36,5000	9,0590
pH pupeč.krve	36	7,3308	7,3250	7,18000	7,520	7,26500	7,3900	0,0750
AHI index	61	5,2344	3,1000	0,10000	41,000	1,30000	6,4000	6,8015
PIGf (pg/ml)	49	289,4857	117,0000	12,00000	3000,000	21,20000	293,0000	544,9988

## 7.5. Diskuze

Ze zahraničních studií vyplývá, že OSAS je asociován s vyšším výskytem hypertenzních chorob, gestačního diabetu mellitu, obezitou, preeklamsií. (131,132) Dále je asociován s vyšším výskytem komplikací v průběhu gravidity nejčastěji ve formě poruch uteroplacentární jednotky a tudíž poruchy růstu plodu a předčasného porodu a vyšším výskytem komplikací při ukončení gravidity, kde bylo zaznamenáno větší procento císařských řezů. (128)

V rámci neonatální morbidit byly u novorozenců matek s OSAS popisovány nízké pH pupečnickových krví, Apgar score v 5. minutě  $< 7$ , častější pobyt na neonatologických jednotkách intenzivní péče a častější perinatální úmrtí. (131) Z toho vyplývá, že mateřské poruchy dýchání ve spánku jsou asociovány s rostoucím rizikem intrapartálních a perinatálních morbidit matek i novorozenců.

Incidence rizikových těhotenství stoupá a tím i náročnost péče o tyto pacientky a následně tak i nepřímou stoupají finanční náklady na tuto péči. (133) Současně stoupá i výskyt OSAS v populaci gravidních žen. (134) Podle některých autorů OSAS postihuje přes 1/3 gravidních v 3. trimestru těhotenství (126), což koreluje se zjištěním z našeho souboru těhotných, kde se OSAS vyskytoval v 34,4 %. V posledních letech lze vysledovat též vzestupnou četnost výskytu rizikových faktorů v populaci těhotných vedoucích k preeklamsií. Včasné odhalení těchto rizikových faktorů a samotné preeklampsie a její léčba jsou nejen prevencí závažných komplikací typu orgánových postižení (např. jater, ledvin), ale i úmrtí matek či poškození plodu. (135) Dalším podstatným faktem je, že u matek s preeklamsií je i vyšší riziko kardiovaskulárních chorob v pozdějším životě ženy. (18,19, 20,136)

V současné době se zvyšuje věk rodiček, což samo o sobě může mít negativní vliv na vznik a rozvoj přidružených onemocnění. (133) Starší rodičky mohou vstupovat do gravidity již s preexistujícím onemocněním a tímto samotným faktem dochází k zhoršování mateřské a neonatální morbidit.

Přidruží-li se k věkovému parametru, ještě parametr další jako je gestační hypertenze, gestační diabetes, obezita, OSAS či jiná další onemocnění, zvyšuje se výrazně predispozice ke vzniku závažných nejen kardiovaskulárních onemocněních. (137) V našich dvou srovnávaných skupinách ( $AHI \geq 5$  versus  $AHI < 5$ ) byl zjištěn statisticky významný rozdíl věku respondentek, avšak po klinické korelaci je tento rozdíl nevýznamný ( $33,0 \pm 5,62$  versus  $30,1 \pm 5,77$ ) a validitu výsledků neovlivňuje.

Poruchy krevního tlaku postihují cca 10 % těhotných a jsou faktorem zvyšujícím riziko nežádoucích příhod během gravidity. (138) V našem souboru jsme překvapivě neprokázali rozdíl statistického výskytu hypertenze mezi rizikově těhotnými s prokázaným OSAS a bez OSAS. Naše závěry se liší od zjištění O'Briena a spol. roku 2012, kde v rozsáhlém souboru těhotných byla prokázána závislost výskytu OSAS a gestační hypertenze. K podobným závěrům jako O'Brien (139) došel i Reid a spol. 2011. (140) Výsledky O'Briena a spol. a Reida a spol. jsou odpovídající i jasně prokázané souvislosti OSAS s hypertenzí v běžné populaci. Předpokládáme, že rozdílnost statistických výsledků je dána větším počtem respondentek ve srovnávaném souboru.

V současné době existují důkazy o tom, že nedostatek spánku nebo jeho nízká kvalita mohou přispět i ke vzniku glukózové intolerance, inzulinové rezistence, diabetu mellitus a k metabolickému syndromu. (141, 142, 143) Z toho důvodu byl překvapivým závěrem výše srovnávané studie O'Briena výsledek statistické nezávislosti výskytu GDM a OSAS. Jejich výsledky nekorelují s výskytem DM a OSAS v běžné populaci. V naší práci jsme statistický významný vztah GDM a OSAS prokázali ve shodě s prací Reutrakula a spol. z roku 2013. (144)

Dle literatury je obezita největší prediktor poruch dýchání ve spánku a naopak obezita k OSAS velkou měrou přispívá. (145, 146, 147) Ve studovaném souboru jsme tudíž zkoumali v rámci kompletnosti výsledků i souvislost obezity (BMI nad 30) a výskytu OSAS. Prokázali jsme ve shodě s prací Olivareze a spol. (148) významnou statistickou závislost. V praxi to znamenalo, že čím vyšší hodnotu BMI jsme naměřili, tím vyšší byl výskyt AHI  $\geq 5$  a tudíž vyšší výskyt OSAS.

Závislost způsobu ukončení těhotenství na OSAS jsme v našem souboru rizikově těhotných neprokázali. Naše výsledky se liší od závěru Spence a spol. (149), který na souboru 305 gravidních žen prokázal vyšší pravděpodobnost indikace ukončení těhotenství císařským řezem. Nicméně rozdílnost výsledků může být dána tím, že v našem souboru byly srovnávány 2 skupiny rizikově těhotných s OSAS a bez OSAS, na rozdíl od práce Spence a spol., kde byl statisticky srovnáván běžný vzorek těhotenské populace s OSAS proti vzorku nerizikově těhotných pacientek.

Bohužel, do této chvíle žádná nám dostupná studie nezkoumala závislost výskytu histomorfologických změn, nízkého pH pupečnickové krve a nízkou hodnotu placentárního růstového faktoru PlGF v souvislosti s OSAS. V našem souboru byl záchyt těchto parametrů tak nízký, že statistické výsledky nelze brát jako validní.

## **7.6. Hodnocení hypotéz**

Hypotézu číslo 1, že u rizikových těhotných pacientek se vyskytuje obstrukční syndrom spánkové apnoe minimálně v 30 %, jsme potvrdili.

Hypotézu číslo 2, že výskyt obstrukčního syndromu spánkové apnoe je spojen se zvýšeným výskytem obezity, gestačního diabetu mellitu a gestační hypertenze, jsme potvrdili v části obezity a gestačního diabetu a nepotvrdili v části gestační hypertenze. V naší práci jsme prokázali významnou statistickou spojitost obezity a přítomnosti syndromu spánkové apnoe a významnou statistickou závislost mezi gestačním diabetem a přítomností OSAS. V našem souboru jsme neprokázali rozdíl statistického výskytu gestační hypertenze mezi rizikově těhotnými s přítomností syndromu spánkové apnoe a bez něj.

Hypotéza číslo 3, že výskyt obstrukčního syndromu spánkové apnoe je spojen se zvýšeným výskytem histomorfologických změn placenty, nízkého pH pupečnickové krve a snížené hladiny PlGF jsme nepotvrdili. V naší práci byl pro kvalitní statistický výstup nedostatečný počet respondentek s histomorfologickými změnami placenty, nízkého pH pupečnickové krve a nízké hodnoty PlGF.

## 7.7. Význam pro praxi

U žen ve fertilním období může dojít k rozvoji OSAS zejména v průběhu těhotenství, a to díky fyziologickým a hormonálním změnám, které v graviditě probíhají. Prvním příznakem OSAS je chrápání tak jako u netěhotné populace. Tento příznak by měl být signálem k dovyšetření těhotné a k vyloučení či potvrzení OSAS. Vzhledem k tomu, že v graviditě může OSAS zapříčinit zhoršení maternální i neonatální morbidity a při adekvátní léčbě OSAS v graviditě lze těmto morbiditám předejít, je velmi důležité odhalit tento syndrom včas a zahájit adekvátní léčbu.

Námi potvrzené spojitosti mezi rizikovou graviditou a přítomností OSAS prokazují, že je statisticky významná spojitost mezi obezitou, gestačním diabetem mellitem a přítomností OSAS. Proto je třeba zvýšené pozornosti u rizikových těhotných se symptomy jako je obezita, gestační diabetes, chrápání, gestační hypertenze. Tyto těhotné je třeba neprodleně otorhinolaringicky vyšetřit a provést spánkovou monitoraci. Pro tyto účely dostačuje screeningová monitorace, při které se vyselektují případy vyžadující polysomnografickou monitoraci a následně případnou léčbu CPAP, která by probíhala ve spolupráci s centrem spánkové medicíny.

Vzhledem k našim výsledkům bude nutné provedení multicentrické studie, zejména k vyjasnění souvislosti rizikového těhotenství, OSAS a histomorfologických změn placenty, nízkého pH pupečnickové krve a snížené hladiny PlGF. Následně pak bude nutné provedení další multicentrické studie k potvrzení pozitivního efektu terapie OSAS pomocí CPAPu u rizikových těhotných ke zlepšení maternální a neonatální morbidity.

Z výše napsaného vyplývá, že by nemělo docházet k bagatelizování poruch dýchání ve spánku a chrápání jako prvotního projevu těchto chorob. Při výskytu prvotních příznaků je vhodné navštívit specializovaného ORL lékaře k určení tíže poruchy a k zahájení adekvátní léčby, která má vysokou pravděpodobnost úspěchu a tudíž vysokou možnost předejití potencionálnímu onemocnění navazujícímu na spánkovou apnoe.

V rámci adekvátní terapie by všechny těhotné ženy měly dodržovat režimová opatření jako prevenci vzniku OSAS, to znamená dodržování zdravého životního stylu bez většího nárůstu tělesné hmotnosti v průběhu gravidity, spaní na levém boku se zvýšením hlavy, neužívání alkoholu či jiných sedativ.



## 7.8. Závěr

Poruchy dýchání ve spánku mají prokazatelně negativní vliv na kvalitu života pacientů a značně ovlivňují morbiditu a mortalitu těchto pacientů.

Závažný dopad mají tyto poruchy hlavně na kardiovaskulární systém. U pacientů s OSAS je evidováno 2,38 krát vyšší riziko srdečního selhání, vyšší výskyt infarktů myokardu, plicní hypertenze, cévních mozkových příhod a metabolických onemocnění jako je inzulinová rezistence, diabetes mellitus 2. typu, dyslipoproteinemie a urikemie (150), dále poruchy koncentrace, zapomětivost, roztržitost, úzkostné stavy a deprese. (151)

Riziková těhotenství zvyšují náklady na zdravotní péči o tyto pacientky a zvyšují i výskyt až život ohrožujících zdravotních komplikací pro matku i dítě. Podle dostupných pramenů trpí OSAS ve čtvrté dekádě života 1 – 5 % ženské populace a více než 90 % žen s OSAS o svém problému neví. (152,153,154)

Naše studie prokázala v populaci rizikově těhotných souvislost OSAS s výskytem obezity a GDM. Díky nízkému záchytu jsme souvislost s OSAS u histomorfologických změn placenty, nízkého pH pupečnickové krve a snížené hladiny PlGF v souboru našich respondentek neobjasnili. Z našich výsledků vyplývá důležitost edukace běžné populace v oblasti prevence obezity jako jasného kofaktoru vzniku OSAS a zvýšení pravděpodobnosti komplikací u rizikově těhotných.

## 8. Literatura

1. Australian society for the study of hypertension in pregnancy. Consensus statement:management of hypertension in pregnancy, executive summary. *Med J Aust.* 1993, 158:700-2)
2. Vlk R, a kol. Preeklampsie. Praha: Maxdorf; 2015 ISBN 978-80-7345-460-9
3. Měchurová A.Preeklampsie. In:Rizikové a patologické těhotenství.Praha: Grada, 2004
4. De Swiet M. Hypertension and pre-eclamptic toxemia. In: Oakley C, ed. *Heart disease in pregnancy.* London BMJ Publishing Group 1997: 293–306.
5. Chari RS, Frangieh AY, Sibai BM. Hypertension during pregnancy. Diagnosis pathophysiology, and management. In Elkayam U, Gleicher N. eds *New York Wiley-Liss 3rd ed.* 1998: 257– 273.
6. Král J, Hruda J, Janků K. Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu vybraných kardiovaskulárních onemocnění v těhotenství. In: *Doporučené postupy v kardiologii. ČKS II. část 2000:27–36*
7. WHO – International Society of Hypertension. Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens.* 1999, 17: 151-83
8. NICE clinical guidelines No 107. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy.London: NICE.2010
9. De Groot CJ, Visser W, Steegers EA. Pregnancy and chronic hypertension: risk and policy. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde.* 2003; 147: 2281–2284.
10. Chari RS, Frangieh AY, Sibai BM. Hypertension during pregnancy. Diagnosis pathophysiology, and management. In Elkayam U, Gleicher N. eds *New York Wiley-Liss 3rd ed.* 1998: 257– 273.
11. Janků P. Hypertenze v těhotenství., Brno, IDVPZ, 1998, s. 170.
12. Cífková R., Hypertenze v těhotenství, *Kardioforum* 2004, 3:39-43
13. Beevers G, Lip GYH, O'Brien E. *ABC of hypertension* London. BMJ Books 4th ed. 2001
14. Sibai BM. *Hypertensive disorders in women.* Philadelphia W.B.Saunders Comp. 2001; s.262
15. Hypertenze v těhotenství. Janků P, *Interní Med.* 2007; 2: 91–95
16. Hypertenze v těhotenství. Hřčková Y, Šarapatková H, *Med. praxi* 2013; 10(5): 191–193
17. Jonsdottir LS, Arngrimsson R, Geirsson RT., Sigvaldason,H., ,Sigfusson N. Death rates from ischemic heart disease in women with a history of hypertension in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*,1995,74,p.772-776.
18. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, Sunderland S, Campbell DM, Hannaford P, Smith WC. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *BMJ* 2003;326:845. 228.
19. Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ, Redelmeier DA. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2005;366:1797–1803. 229.
20. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J* 2008;156:918–930.

21. Redman CWG, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia, an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.*1999,180: 499-506
22. Wang Y, Gu Y, Zhang Y et al. Evidence of endothelial dysfunction in preeclampsia: decreased endothelial nitric oxide synthase expression is associated with increased cell permeability in endothelial cells from preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 817–24
23. Redman CWG, Sargent I L. Pre-eclampsia, the placenta, and the maternal systemic <sup>[1]</sup><sub>SEP</sub>inflammatory response- a review. *Placenta* 2003, 24: 21- 27.
24. Redman CW. Platelets and the beginnings of preeclampsia. *N Engl J Med* 1990; 323: 478–80.
25. Lam, Chun, Lee-Hak Lim, Karumanchi S.A. Circulating Angiogenic Factors in the Pathogenesis and Prediction of Preeclampsia. The American Heart Association [online]. 2005, roč. 46, č. 5, s. 1077-1085. ISSN 1524-4563.
26. Levine, R. J. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *The New England Journal of Medicine*, 2004, 350(7), 672–83.
27. PIGF. Lidský placentární růstový hormon. Elecsys 2010 MODULAR ANALYTICS E170 cobas e 411 cobas e 602 – příbalový leták firmy Roche. Diagnosis of Preeclampsia by means of the Elecsys sFlt-1 assay and the Elecsys PIGf assay (studie Roche č.CIM RD000556/X06P006)
28. Leahomschi S, Calda P. Klinické využití nových biomarkerů preeklampsie. *Actual Gyn.* 2016;8:29-33
29. Verlohren S, et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(2):161.e1-161.e11, doi: 10.1016/j.ajog.2009.09.016
30. Ohkuchi A, et al. Evaluation of a new and automated electrochemiluminescence immunoassay for plasma sFlt-1 and PIGF levels in women with preeclampsia. *Hypertens Res.* 2010;33(5):422-427, doi: 10.1038/hr.2010.15 20.
31. Schiettecatte J, et al. Multicenter evaluation of the first automated Elecsys sFlt-1 and PIGF assays in normal pregnancies and preeclampsia. *Clin Biochem.* 2010;43(9):768-770, doi: 10.1016/j.clinbiochem.2010.02.010
32. Akolekar R, et al. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31(1):66-74, doi: 10.1002/pd.2660
33. Poon LC, Nicolaides KH. First-trimester maternal factors and biomarker screening for preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2014;34(7):618-27, doi: 10.1002/pd.4397
34. Page NM, Woods RJ, Lowry PJ. A regulatory role for neurokinin B in placental physiology and preeclampsia. *Regul pept.* 2001, 98:97-104
35. Tjoa ML, Lomecky M, Martens F, et al. Neurokinin B levels in maternal circulation during early pregnancy. *Clin Chem Lab Med.* 2004,42:611-3
36. Chesley LC, Cooper DW: Genetics of hypertension in pregnancy: possible single gene control of preeclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986, 93:898-908
37. Esplin MS, Fausett MB, Fraser A et al. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. *N Engl J Med* 2001, 344 867 -72. <sup>[1]</sup><sub>SEP</sub>
38. Roberts J.M, Bodnar L.M, Patrick T.E, Powers R.W. The Role of Obesity in Preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2011; 1(1): 6–16. doi: 10.1016/j.preghy.2010.10.013

39. Thadhani R., Stampfer MJ, Hunter DJ, et al. High body mass index and hypercholesterolemia: risk of hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1999,94: 543-50
40. Dekker G, Sibai B. Primary , secondary and tertiary prevention of preeclampsia, *Lancet* 2001, 357: 209-15.
41. Wolfberg AJ, Lee-Paritz A, Peller A J et al. Association of rheumatic disease with preeclampsia. *Obstet Gynecol* 204: 103: 1190-93.
42. Von Dadelszen P, Magee LA. Could an infectious trigger explain the differential maternal response to shared placental pathology of preeclampsia and normotensive ntrauterine growth restriction? *Acta Obstet. Gynecol Scand* 2002, 81 :642-48.
43. Boggess KA, Lief S, Martha AP et al. Maternal periodontal disease is associated with an increased risk for preeclampsia. *Obstet. Gynecol* 2003, 101:227-31
44. Wolf M, Kettyle E, Sandler L et al. Obesity and preeclampsia: the potential role of inflammation <sup>[1]</sup> *Obstet. Gynecol.* 2001, 98:757-60.
45. Easterling TR, Benedetti TJ. Preeclampsia: a hyperdynamic disease model. *Am J Obstet Gynecol.* 1989, 160: 1447-53)
46. Binder T. Fyziologické změny v průběhu gravidity. In: *Hematologické nemoci a poruchy v porodnictví a gynekologii.* Praha: Triton, 2004.p.13-21
47. Merill DC, Karoly M, Chen K, et al. Angiotensin in normal and preeclamptic pregnancy. *Endocrine.* 2002,18:239-46
48. Carty, D. M., Delles, C., Dominiczak, A. F. Novel biomarkers for predicting preeclampsia. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 2008,18(5), 186–94.
49. Rahmanian, M., Salari, Z., Mirmohammadkhani, M., Ghorbani, R. Is the sex hormone binding globulin related to preeclampsia independent of insulin resistance? *JPMA*, 2014, 64(6), 640–3
50. Nicolaides K. Theoretical course in ultrasound examination at 18-23 weeks, cervical assessment in pregnancy, uterine and fetal doppler, fetal therapy. 2006
51. Olofsson P, Laurini RN, Marsal K. A high uterine artery pulsatility index reflects a defectivr development of placental bed spiral arteries in pregnancies complicated by hypertension and fetal growth retardation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*1993: 49:161-8
52. Chin PF. How useful is uterine artery doppler flow velocimetry in the prediction of preeclampsia, intrauterine growth retardation and perinatal death? An overview. *Br J Obstet Gynecol.* 2000,107:196-20
53. Atallah A, Hofmeyr G, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006, 1:CD001059
54. Schramm AM, Clowse ME, Aspirin for Prevention of Preeclampsia in Lupus Pregnancy, *Autoimmune Diseases*, vol. 2014, Article ID 920467, 8 pages, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/920467>
55. Ayala DE, Ucieda R, Hermida RC. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *Chronobiol Int.* 2013: 30(1-2):260-79. Doi: 10.3109/07420528.2012.717455
56. Meher S, Duley L, Hunter K, Askiel. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(2):121-128, doi: 10.1016/j.ajog.2016.10.016

57. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(2):110-120.e6, doi: 10.1016/j.ajog.2016.09.076
58. Tong S, Mol BW, Walker SP. Preventing preeclampsia with aspirin: does dose or timing matter? *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(2):95-97, doi: 10.1016/j.ajog.2016.12.003
59. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD004659. DOI: 10.1002/14651858.CD004659.pub2
60. Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, Senger CA, Thompson JH, Rowland MG. Low – Dose Aspirin for Prevention of Morbidity and Mortality from Preeclampsia: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* Published online 8 April 2014. doi: 10.7326/M13-2844
61. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2018 Mar;218(3):287-293.e1. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.561. Epub 2017 Nov 11.
62. Schiff E, Friedman SA, Kao L, Sibai BM. The importance of urinary protein excretion during conservative management of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175:1313-1316
63. Belfort MA, Saade GR, Grunewald C, et al. Association of cerebral perfusion pressure with headache in women with preeclampsia. *Br J Obstet Gynecol.* 1999;106:814-21
64. ACOG Committee Opinion No.548: weight gain during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013, 122(5):1122-31  
Institute of Medicine (IOM). *Weight gain during pregnancy: Reexamining the guidelines*, Washington DC: The National Academies Press. 2009
65. Hawkins TL, Roberts JM, Mangos GJ, et al. Plasma uric acid remains a marker of poor outcome in hypertensive pregnancy: a retrospective cohort study. *BJOG.* 2012;119:484-92
66. Čech E., Hájek Z., Maršál K, Srp B a kol. *Porodnictví, 2.přepřacované a doplněné vydání*, Grada Publishing, a.s. ,2006, ISBN 978-80-247-1303-8, s.259
67. ACOG, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologist. *Obstet Gynecol.* 2013, 122(5):1122-31
68. Chang TC, Robson SC, Spencer JA, Gallivan S. Identification of fetal growth retardation: comparison of Doppler waveform indices and serial ultrasound measurement of abdominal circumference and fetal weight. *Obstet Gynecol.* 1993;82:230-6
69. Sibai BM. Evaluation and management of severe preeclampsia before 34 week's gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011, 205:191-8
70. Vlk R, Hodík K, Calda P. Růstové poruchy plodu v těhotenství. In: *Ultrazvuková diagnostika v těhotenství a gynekologii*. Praha: Aprofema, 2010.p.363-76
71. Čech, E., Hájek, Z., Maršál, K., Srp, B.: *Porodnictví*, Grada Publishing, 1999,432

72. Pallotto EK., Kilbride, Howard W. Perinatal Outcome and Later Implications of Intrauterine Growth Restriction. *Clinical Obstetric & Gynecology* [online]. 2006, 2(49), 257-269 [cit. 2016-04-20]. ISSN: 0009- 00201.
73. Gaccioli, F., Lager S. Placental Nutrient Transport and Intrauterine Growth Restriction. *Frontiers in Physiology* [online]. 2016, 7, [cit. 2016-04-29]. DOI: 10.3389/fphys.2016.00040. ISSN 1664-042x.
74. Barker, D. Adult Consequences of Fetal Growth Restriction. *Clinical obstetric & Gynecology* [online]. 2006, 2(49), 270-283 [cit. 2016-04-28]. ISSN 0009-9201.
75. Hernández- Díaz S., Toh S, Cnattinguis S.. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *BMJ* [online]. 2009, 338(2255), 1213-1220 [cit. 2016-04-13]. DOI: 10.1136/bmj.b2255. ISSN 0959-8138.
76. Newstead J., Von Dadelszen P., Magee LA. Preeclampsia and future cardiovascular risk. *Expert Review of Cardiovascular Therapy* [online]. 2014, 5(2), 283-294 [cit. 2016-04-06]. DOI: 10.1586/14779072.5.2.283. ISSN 1477-9072.
77. Bushnell Ch., Chireau M. Preeclampsia and Stroke: Risks during and after Pregnancy. *Stroke Research and Treatment* [online]. 2011, 2011, 1-9 [cit. 2016-04-28]. DOI: 10.4061/2011/858134. ISSN 2042-0056.
78. Hildebrand ,Ainslie M, Hladunewich M., Garg AX. Preeclampsia and the Long-term Risk of Kidney Failure. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, ISSN: 1523-6838, 2017, Vol: 69, Issue: 4, Page: 487-48
79. Manten, Gwendolyn T. R. et al. Risk Factors for Cardiovascular Disease in Women with a History of Pregnancy Complicated by Preeclampsia or Intrauterine Growth Restriction. *Hypertension in Pregnancy* [online]. 2007, roč. 26, č. 1, s. 39-50 [cit. 2013-03-05]. ISSN 10641955.
80. Smith G., Pell JP, Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129 290 births. *The Lancet* [online]. 2001, 357(9273), 2002-2006 [cit. 2016-04-12]. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)05112-6. ISSN 01406736.
81. Irgens H. U, Reisaeter L., L. Irgens M, Lie RT, Roberts JM. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study Pre-eclampsia and cardiovascular disease later in life. *BMJ* [online]. 2001, 323(7323), 1213-1217 [cit. 2016-04-09]. DOI: 10.1136/bmj.323.7323.1213. ISSN 0959-8138.
82. He S., Silveira A, Hamsten A, Blomback M, Bremme K. Haemostatic, endothelial and lipoprotein parameters and blood pressure levels in women with history of preeclampsia. *Thrombosis and Haemostasis*. 1999, 4(81), 538-542. ISSN 1538-7836.

83. Levine RJ, Vatten JL, Horowitz LG, Qian C., Romundstad RP, Yu FK. et al. Pre-eclampsia, soluble fms-like tyrosine kinase 1, and the risk of reduced thyroid function: nested case-control and population based study. *BMJ* [online]. 2009, 339(4336), 238-241 [cit. 2016-04- 24]. DOI: 10.1136/bmj.b4336. ISSN 09598138.
84. Kharaghani R, Geranmaye M, Janani L, Hantooshzade S, Arbabi M, Rahmani Bilandi R, Bagheri F. Preeclampsia and depression: a case-control study in Tehran. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Jul;286(1):249-53. doi: 10.1007/s00404-012-2260-3.
85. Tapio K., Hiilesmaa V., Raitasalo R., Mattila H., Ylikorkala O. Depression and anxiety in early pregnancy and risk for preeclampsia, *Obstetrics & Gynecology*, ISSN: 0029-7844, 2000, Vol: 95, Issue: 4, Page: 487-490 [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(99\)00602-X](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(99)00602-X)
86. Garovic, Vesna D. et al. Hypertension in pregnancy as a risk factor for cardiovascular disease later in life. *Journal of Hypertension* [online]. 2010, roč. 28, č. 4, 826–833 [cit. 2013-03-08]. ISSN 0263-6352.
87. Slouka D. et al: Obstrukční syndrom spánkové apnoe, Plzeň, Euroverlag,s.r.o, 2016, ISBN 978-80-7177-953-7
88. Čechová V., Mellanová, A., Kučerová, H., *Psychologie a pedagogika II*, 1. vydání, Praha: Informatorium, 2004, 160 s
89. Nevšimalová S., Šonka K. et al. Poruchy spánku a bdění. Praha: Galén, 2007. 345 s). ISBN: 978-80-7262-500-0
90. Šonka, K., Nevšimalová, S., Trefný, M. et al., Syndrom spánkové apnoe. Základní diagnostické a terapeutické možnosti. *Časopis lékařů českých* 1993; 132: 164 – 168. ISSN: 0371-2222
91. Petránek S. Spánek a jeho poruchy. Praha: Ústav zdravotnické výchovy, 1987
92. Rozsypalová M., Čechová V., Mellanová A., *Psychologie a pedagogika I*, 1. vydání, Praha: Informatorium, 2003, 186 s., ISBN 80- 7333-014-8
93. Šonka K a kol.: Apnoe a další poruchy dýchání ve spánku. Grada Publishing. 2004. ISBN 8024704307, 978-80-2470-430-2
94. Hobzová M, Nakládalová M, Kolek V. Syndrom obstrukční spánkové apnoe a zdravotní způsobilost k práci. *Pracov. Léč.* 2008; 60(1): 17-21 ISSN: 0032-6291
95. Mucska, I., Syndrom spánkového apnoe, *Iatrike techne*, 2003, č.1, s. XLVI-XLVIII
96. Šonka K. P. M. Nespavost. Praha: Maxdorf, 2009. 102 s. ISBN 978-80- 7345-203-2.
97. Pretl M., Hobzová M., Honnerová M., Lněnička J., Novák V., Sedlák V., Vyskočilová J., Šonka K. Indikační kritéria pro léčbu poruch dýchání ve spánku pomocí přetlaku v horních cestách dýchacích. Praha: 2011. *Neurol. praxi* 2013; 14(1): 38-41
98. ŠONKA K. International Classification of Sleep Disorders – překlad ICSD 2014 [online] Dostupné z: [cit. 13.5.2015] [society.cz/csvssm/doc/Sonka%20ICSD3%202014%20pro%20kongres%20CVSSM%tisk.pdf](http://society.cz/csvssm/doc/Sonka%20ICSD3%202014%20pro%20kongres%20CVSSM%tisk.pdf)
99. Mucska I., Kardiovaskulárne prejavy syndrómu spánkového apnoe, *Neinvazívna kardiológia*, 1993, č.4(2), s. 240-250
100. Deegan P.C, McNicholas W.T., Pathophysiology of obstructive sleep apnoea, *Eur Respir J*, 1995, č. 8, s. 1161 – 1178

101. Vyskočilová J., Poruchy dýchání ve spánku, *Postgraduální medicína*, 2006, č. 8(6), s.664-667 ISSN: 1212-4184
102. Duran J., Esnaola S., Rubio R., Iztueta A., Obstructive sleep apnea hypopnea and related clinical features in a population- based sample of subjects aged 30 to 70 yr., *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, č. 163, s. 685 – 689
103. Erler T. *Schlaf medizin für MTA*. München: Dustruerverlag, 2001. 141 s. ISBN 3-87185-319-4.
104. Konecny T.,Kara T.,Virend K., Somers. Obstructive Sleep Apnea and Hypertension – an Update Hypertension. Published in final edited form as: Hypertension. 2014 Feb; 63(2): 203–209. Published online 2013 Dec 30. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00613
105. Sharma S, Culebras A. Sleep apnoea and stroke. *Stroke and Vascular Neurology*. 2016;1(4):185-191. doi:10.1136/svn-2016-000038.
106. Eastwood PR, Malhotra A, Palmer LJ, et al. Obstructive Sleep Apnoea: From pathogenesis to treatment: Current controversies and future directions. *Respirology*. 2010;15:587–595.
107. Ferri R, Curzi-Dascalova L, Del Gracco S, Elia M, Musumeci, SA, Stefanici MC. Respiratory patterns during sleep in Down's syndrome: importance of central apnoeas. *J Sleep Res* 1997;6:134–141.
108. Al-Abri M, Al-Asmi A, Al-Shukairi A, et al. Frequency of Obstructive Sleep Apnea Syndrome Among Patients with Epilepsy Attending a Tertiary Neurology Clinic. *Oman Medical Journal*. 2015;30(1):31-35. doi:10.5001/omj.2015.06.
109. Bahia CMC da S, Pereira JS. Obstructive sleep apnea and neurodegenerative diseases: A bidirectional relation. *Dementia and Neuropsychologia*. 2015;9(1):9-15. doi:10.1590/S1980-57642015DN91000003.
110. Tomori Z, Redhammer R., Donič V., eds. *Základy spánkovej medicíny*. Košice: Vojenská letecká akadémia gen. Milana Rastislava Štefánika v Košiciach 1999; 1-368.ISBN: 8071660337
111. Morán M., *Farmakologie nespavosti, Praktické lékárenství*, 2008, č.4, s. 166-171 ISSN: 1801-2423
112. Morán M., et al., Kvalita spánku pacientů se syndromem spánkové apnoe a její ovlivnění léčbou trvalým přetlakem, vztah k hypertenzní léčbě, 2000, *Čes. Neurol N*, č. 63/96, s. 209-214
113. Klozar J., Jak odstranit chrápání?, *Interní medicína pro praxi*, 2011, roč.13, č.1, s.51-53 ISSN: 1212-7299
114. Lavie P, Hadas N, Zomer J. The SleepStrip: A disposable sleep apnea screening device. *Sleep* 2000;23(Suppl 2):A7.
115. Guilleminault C., Tilkian A., Dement W.C., The sleep apnea syndromes, *Annu Rev Med*, 1976, č. 27, s. 465 – 484
116. Monasterio C.,Vidal S.,Duran J.,Ferrer M.,Carmona C.,Barbé F., Mayos M., Gonzalez – Mangado N.,Jucadella M., Navarro A, Barreira R.. Effectiveness of Continuous Positive Airway Pressure in Mild Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome. *AJRCCM*, Vol. 164, No. 6, 2001, doi.org/10.1164/ajrccm.164.6.2008010, PubMed: 11587974
117. Borzová C. a kol.: *Nespavost a jiné poruchy spánku*. Praha: Grada, 2009, s. 141 ISBN 978-80-247-2978-7
118. Klozar J., Zábrodský M., Plzák J., Chirurgická léčba chrápání a spánkového apnoického syndromu, *Postgraduální medicína* 2009, č.1, s. 43-47 ISSN: 1212-418



119. Donič V, Tomori Z. Metódy ventilačnej liečby OSAS. In: Tomori Z, Redhammer R, Donič V, Základy spánkovej medicíny. Poruchy spánku. Poruchy životných funkcií v spánku. Košice: Vojenská letecká akadémia gen. Milana Rastislava Štefánika 1999;309–320.
120. Ľurková M., Hobzová M., Kolek V., Panáková S., Poruchy dýchání ve spánku u restriktivních plicních onemocnění, *Via Practica*, 2010, č. 7(5), s. 3 ISSN:1336-930X Ursavas A. et al.: Sleep breathing disorders in pregnancy, *Tuberk Toraks*. 2009, 57 (2): 237-43
121. Ursavas A. et al.: Sleep breathing disorders in pregnancy, *Tuberk Toraks*. 2009, 57 (2): 237-43
122. Franklin KA, Holmgren PA., Jonsson F., Poromas N., Stenlund H., Svanborg E. Snoring, Pregnancy-Induced Hypertension, and Growth Retardation of the Fetus, ISSN: 0012-3692, 2000, Vol: 117, Issue: 1, Page:137-141
123. Loube DI, Poceta JS, Morales MC, Peacock MD, Mitler MM. Chest. Self – reported snoring in pregnancy association with fetal outcome. 1996 Apr;109(4):885-9. PMID:863536
124. Sahin FK, Koken G, Cosar E, Saylan F, Fidan F, Yilmazer M, Unlu M. Obstructive sleep apnea in pregnancy and fetal outcome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008 Feb;100(2):141-6. Epub 2007 Oct 31. PMID:17976624
125. O'Brien LM; Bullough AS; Owusu JT; Tremblay KA; Brincat CA; Chames MC; Kalbfleisch JD; Chervin RD. Snoring during pregnancy and delivery outcomes: a cohort study. *SLEEP* 2013;36(11):1625-1632.
126. Bourjeily G, Raker CA, Chalhoub M, Miller MA. Pregnancy and fetal outcomes of symptoms of sleep-disordered breathing. *Eur Respir J*. 2010;36(4):849–55.
127. Pien GW; Schwab RJ. Sleep disorders during pregnancy. *SLEEP* 2004;27(7):1405-17.
128. Louis J, Auckley D, Miladinovic B, Shepherd A, Mencin P, Kumar D, Mercer B, Redline S. Perinatal outcomes associated with obstructive sleep apnea in obese pregnant women. *Obstetrics and gynecology*. 2012;120(5):1085–92.
129. WHO 2013. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85975/1/WHO\\_NMH\\_MND\\_13.2\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85975/1/WHO_NMH_MND_13.2_eng.pdf)
130. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*, 2017, 40, Suppl 1, p S11-S24.
131. Bin YS., Cistulli PA., Ford JB. Population-Based Study of Sleep Apnea in Pregnancy and Maternal and Infant Outcomes. *J Clin Sleep Med*. 2016 Jun 15;12(6):871-7. doi: 10.5664/jcsm.5890
132. Bourjeily, Ghada et al. Obstructive sleep apnea in pregnancy is associated with adverse maternal outcomes: a national cohort. *Sleep Med*. 2017; Vol 38:50-57. doi: 10.1016/j.sleep.2017.06.035.
133. Liu A, Wen SW, Bottomley J, Walker MC, Smith G. Utilization of health care services of pregnant women complicated by preeclampsia in Ontario. *Hypertens Pregnancy*. 2009;28(1):76–84.
134. Pien GW, Fife D, Pack AI, Nkwuo JE, Schwab RJ. Changes in symptoms of sleep-disordered breathing during pregnancy. *Sleep*. 2005;28(10):1299–305.
135. World Health Report 2005: Make every mother and child count. Geneva: WHO; 2005

136. O'Brien LM, Bullough AS, Chames MC, Shelgikar VA., Armitage R, Guillemineault Ch., Sullivan CE., Johnson TRB., Chervin RD. Hypertension, Snoring, and Obstructive Sleep Apnea During Pregnancy: A Cohort Study *BJOG*. 2014. 121(13): 1685–1693. doi:10.1111/1471-0528.12885
137. Guidelines For The management of cardiovascular diseases during pregnancy-version 2011
138. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009;33(3):130–7
139. O'Brien LM, Bullough AS, Owusu JT, Tremblay KA, Brincat CA, Kalbfleisch JD, Chervin RD. Pregnancy-Onset Habitual Snoring, Gestational Hypertension, and Pre-eclampsia: Prospective Cohort Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 207(6):487, e1–9
140. Reid J, Skomro R, Cotton D, Ward H, Olatunbosun F, Gjevre J, Guillemineault C. Pregnant women with gestational hypertension may have a high frequency of sleep disordered breathing. *Sleep*. 2011; 34(8):1033–8.
141. Piskáčková Z., Bienertová-Vašků J. , Forejt M., Matějová H., Markytánová L. Spánek a jeho vliv na rozvoj obezity. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa*, 2010, roč. 13, č. 2, s. 77 – 81.
142. Adámková V., Hubáček J., Lánská V., Vráblík M., Králová-Lesná I., Suchánek P., Zimmelová P., Velemínský M. Association between duration of the sleep and body weight. *Physiological Research*, 2009, roč.58, suppl.1, s. S27-S31. ISSN 862-8408
143. Chaput JP., Despres JP., Bouchard C., et al. Short sleep duration is associated with reduced leptin levels and increased adiposity: results from the Quebec family study. *Obesity*, 2007, 15, p. 253-261
144. Reutrakul S, Zaidi N, Wroblewski K, Kay HH, Ismail M, Ehrmann DA, Van Cauter E. Interactions between pregnancy, obstructive sleep apnea, and gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Oct; 98(10):4195-202. doi: 10.1210/jc.2013-2348. Epub 2013 Aug 21.
145. Taheri S., Lin L., Austin D., et al. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med*, 2004, Dec;1(3):e62. Epub 2004 Dec 7.
146. Hasler G., Buysse DJ., Klaghofer R., et al. The association between short sleep duration and obesity in young adults: a 13-year prospective study. *Sleep*, 2004, 27, p. 661-666.
147. Gangwisch JE., Malaspina D., Boden - Albala B., et al. Inadequate sleep as a risk factor for obesity: analyses of the NHANES I. *Sleep*, 2005, 28, p. 1289-1296
148. Olivarez SA, Ferres M, Antony K, Mattewal A, Maheshwari B, Sangi-Haghpeykar H, Aagaard-Tillery K. Obstructive sleep apnea screening in pregnancy, perinatal outcomes, and impact of maternal obesity. *Am J Perinatol*. 2011 Sep;28(8):651-8. doi:10.1055/s-0031-1276740. Epub 8/2011
149. Spence DL, Allen RC, Lutgendorf MA, Gary VR, Richard JD, Gonzalez SC. Association of obstructive sleep apnea with adverse pregnancy-related outcomes in military hospitals. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Mar;210:166-172. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.12.013. Epub 2016 Dec 14.
150. Jo-Dee L., Lattimore D., Celermajer S., Wilcox I. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 2003, Vol: 41, Issue: 9, Page: 1429-37. ISSN: 0735-1097

151. Rezaeitalab F., Moharrari F., Saberi S, Asadpour H., Rezaeetalab F. The correlation of anxiety and depression with obstructive sleep apnea syndrome. *J Res Med Sci.* 2014 Mar; 19(3): 205–210. PMID: PMC4061640
152. Young T. Analytic epidemiology studies of sleep disordered breathing-what explains the gender difference in sleep disordered breathing? *Sleep.* 1993;16(8 Suppl):S1–2.
153. Redline S, Kump K, Tishler PV, Browner I, Ferrette V. Gender differences in sleep disordered breathing in a community-based sample. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(3 Pt 1):722–6
154. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(3)

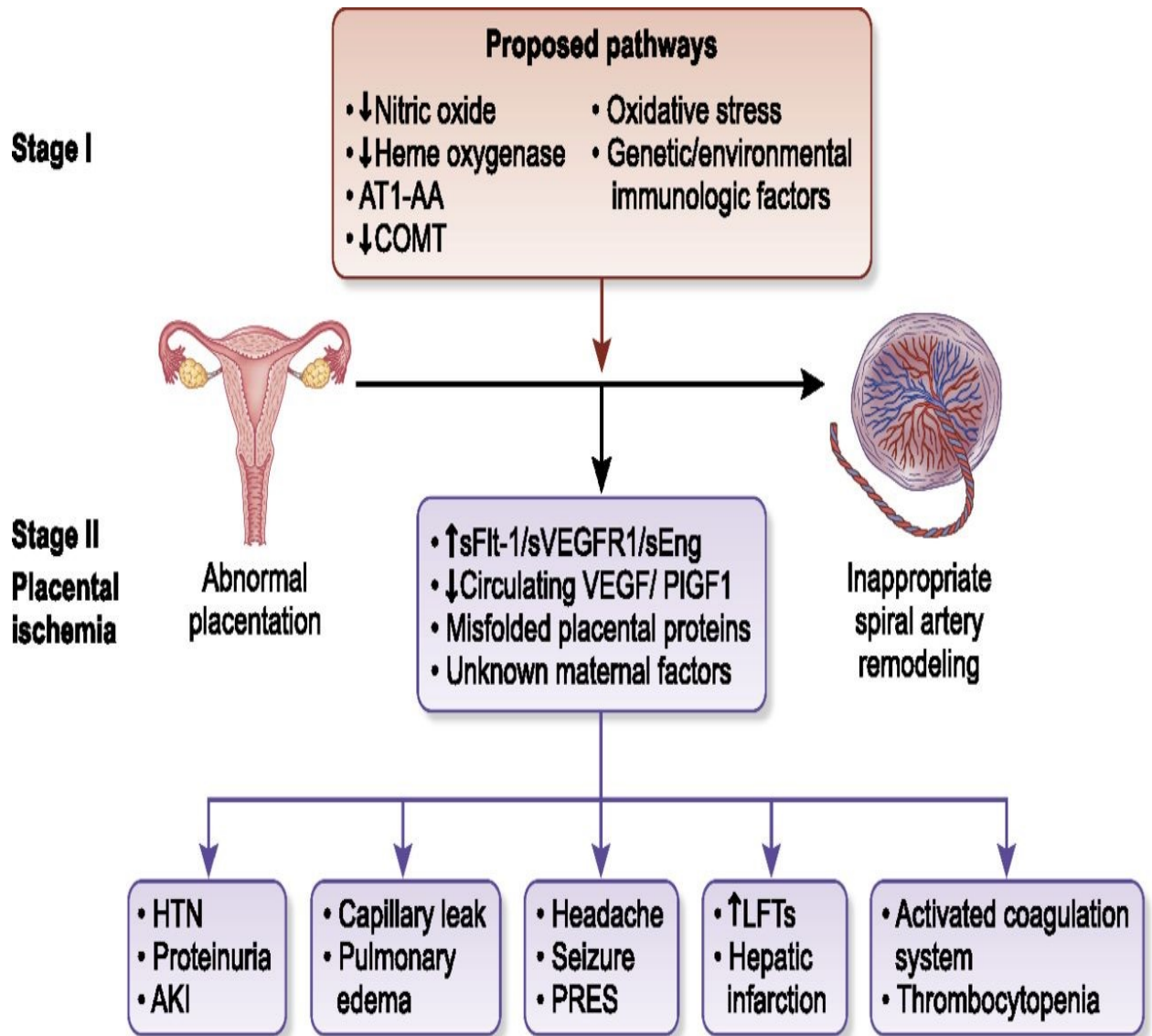
## 9. Přílohy

### Příloha 1: Dělení preeklampsie na časnou a pozdní

<b>Preeklampsie časná &lt; 34.týden gestace</b>	<b>Preeklampsie pozdní po 34. týdnu gestace</b>
Porucha fetoplacentární jednotky	na podkladě chronického onemocnění matky
Dysfunkce placenty	Normální objem placentární tkáně
Intrauterinní růstová retardace plodu, resp. nízká hmotnost plodu	Fyziologický růst plodu i normální porodní hmotnost novorozence
Snížený objem placentární tkáně	Normální objem placentární tkáně
Abnormální nález průtoků na uterinních umbilikálních tepnách při dopplerometrii	Fyziologický nález průtoku při dopplerometrii
Závažná mateřská a neonatální morbidita a mortalita	Příznivá prognóza pro matku i plod

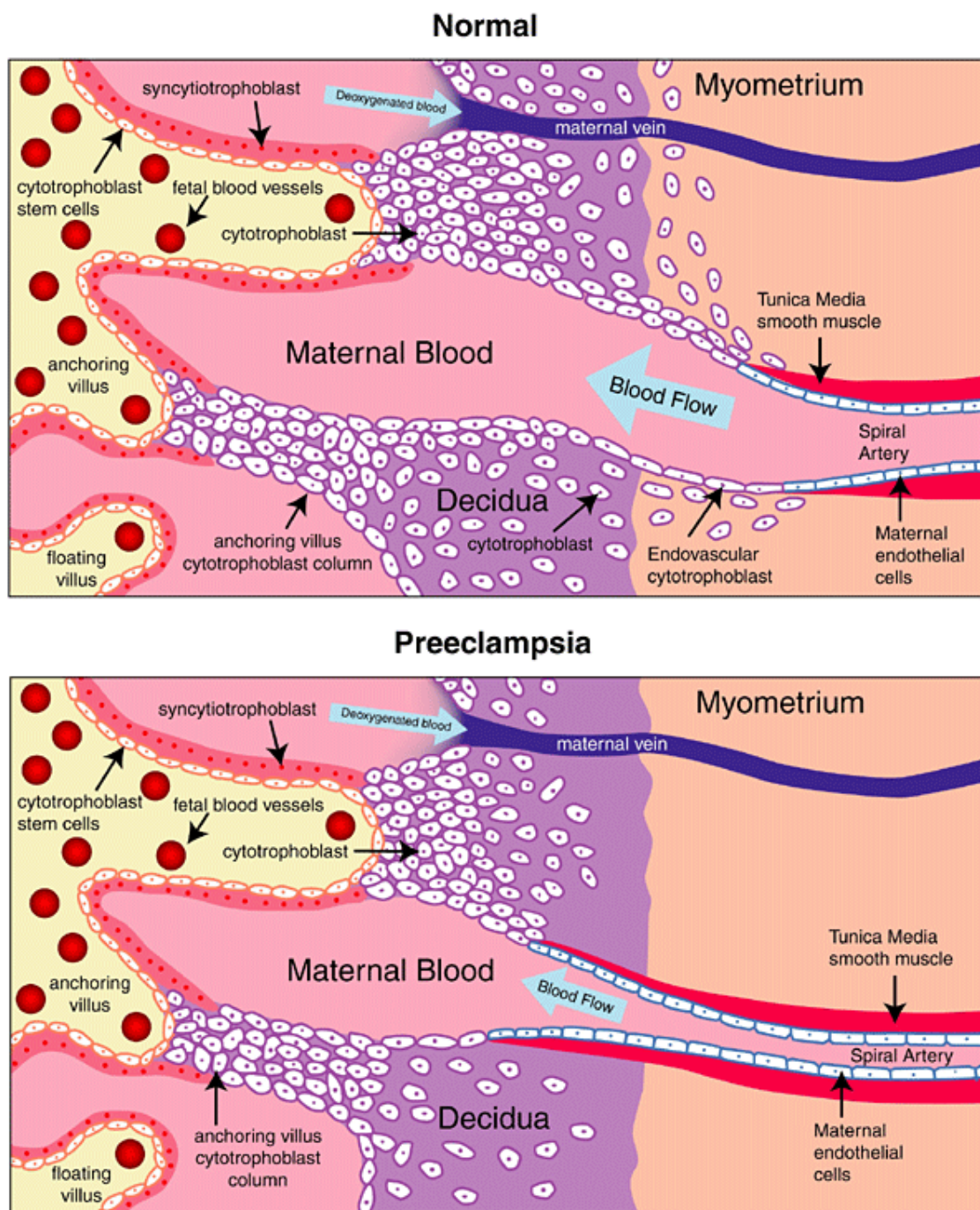
Vlk R, a kol. Preeklampsie. Praha: Maxdorf; 2015 ISBN 978-80-7345-460-9

## Příloha 2a: Etiopatogeneze preeklampsie



Phipps E., Prasanna D., Brima W., Jim B. Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines. Clin J Am Soc Nephrol 2016, 11: 1102–1113. doi: 10.2215/CJN.12081115

## Příloha 2b: Etiopatogeneze preeklampsie

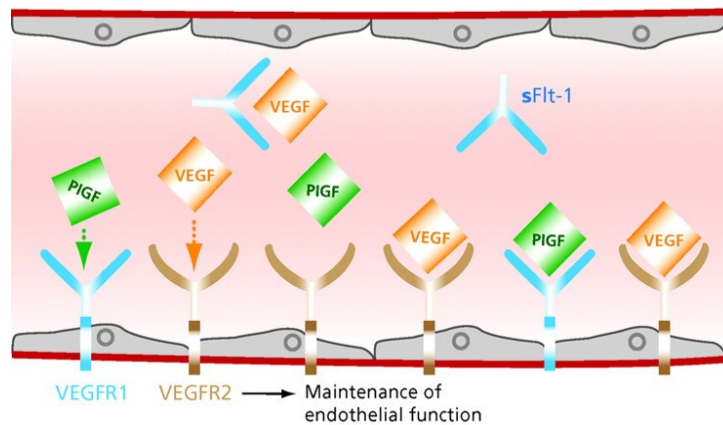


Kim DH. Maternal Preeclampsia and Bronchopulmonary Dysplasia. Korean J Perinatol. 2015 Sep;26(3):167-173. <https://doi.org/10.14734/kjp.2015.26.3.167>

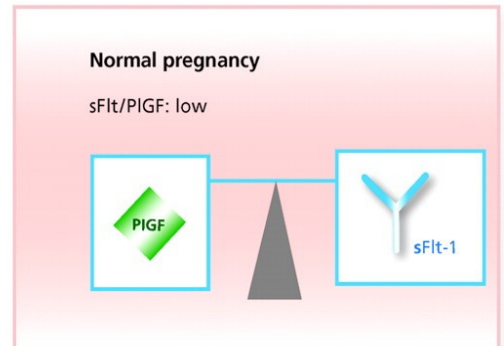


## Příloha 2c : Etiopatogeneze preeklampsie

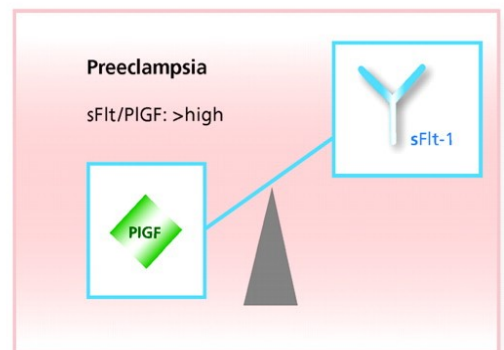
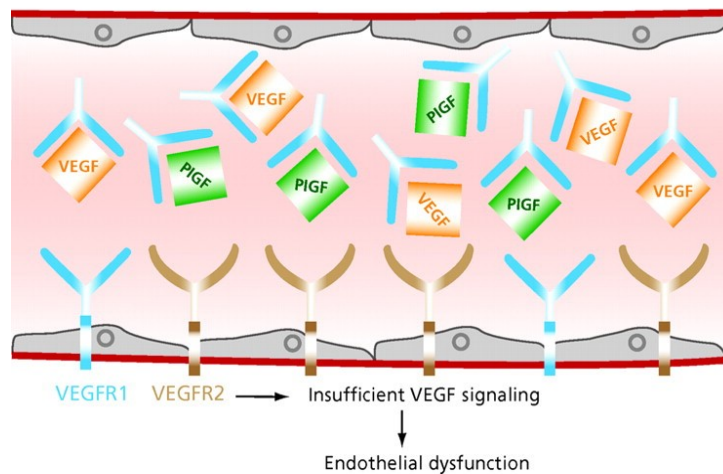
### Normal Pregnancy



### sFlt-1/PlGF ratio

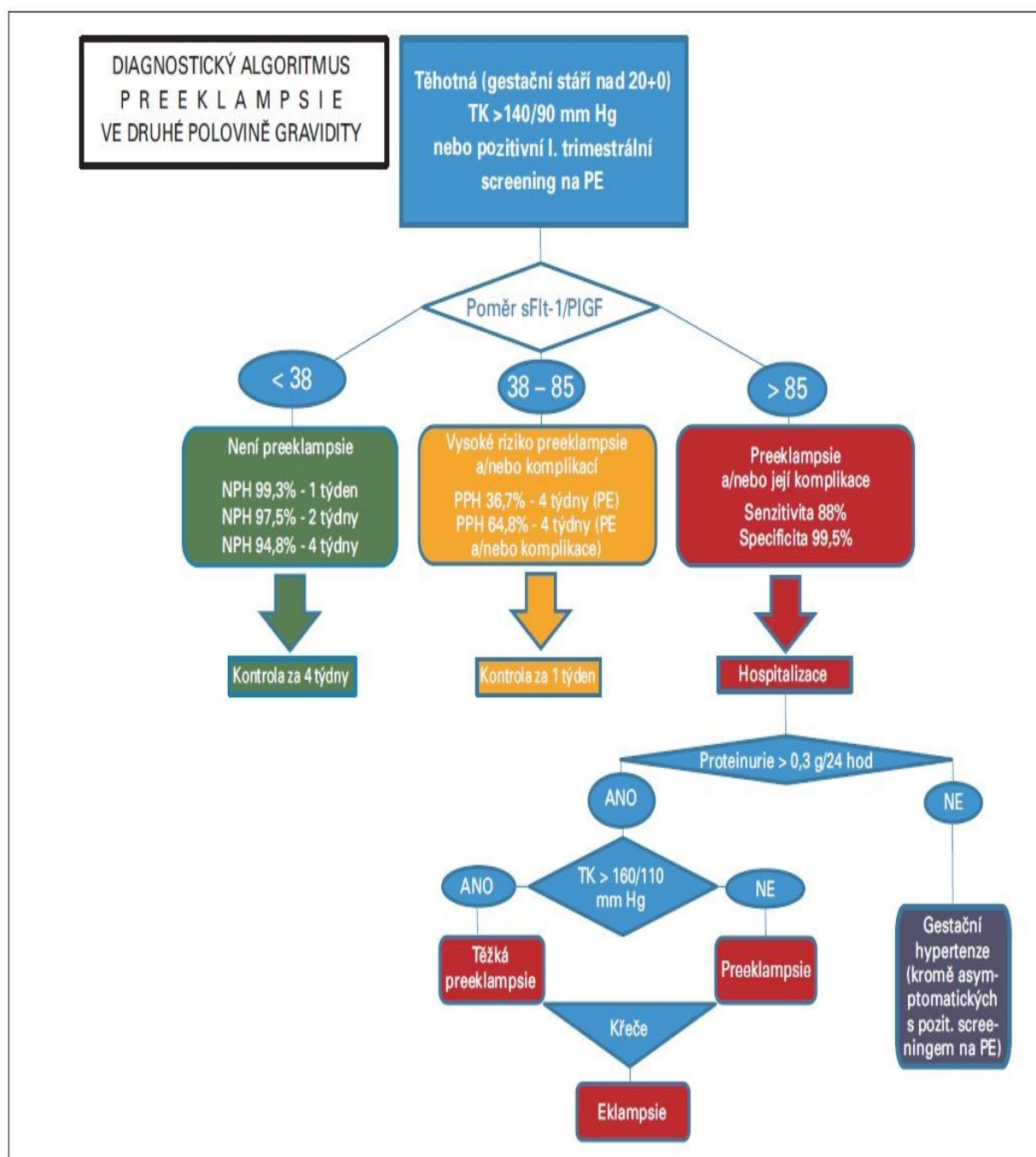


### Preeclampsia



Hagmann H., Thadhani R., Benzing T., Karumanchi SA, Stepan H. The Promise of Angiogenic Markers for the Early Diagnosis and Prediction of Preeclampsia *Clinical Chemistry* May 2012, 58 (5) 837-845; DOI: 10.1373/clinchem.2011.169094

### Příloha 3: Diagnostický algoritmus preeklampsie ve druhé polovině gravidity

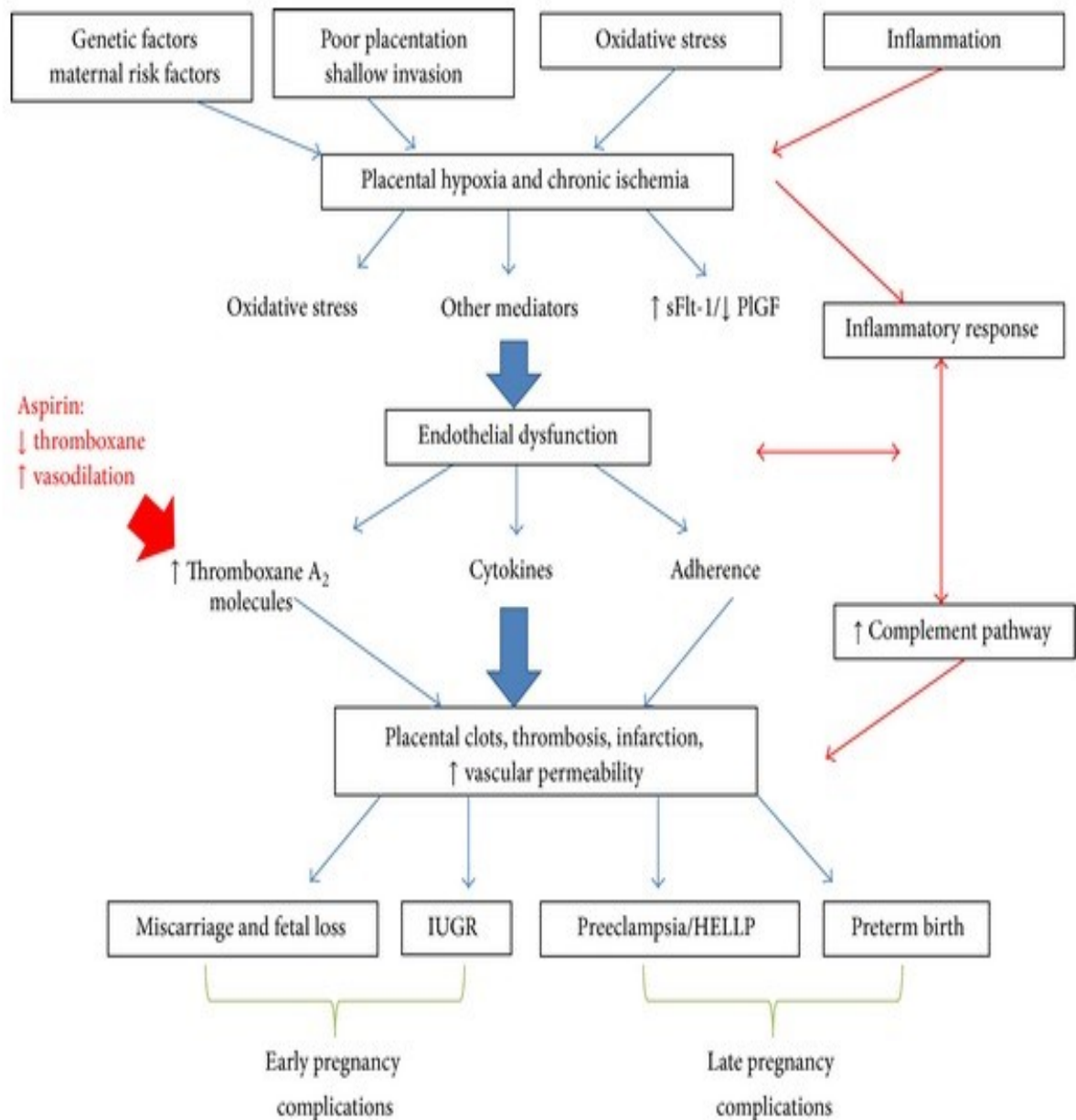


National Institute for Health and Care Excellence (2016) PIGF base testing to help diagnose suspected pre-eclampsia. NICE Guideline. Available <https://www.nice.org.uk/guidance/dg23>

Leahomschi S, Calda P. Klinické využití nových biomarkerů preeklampsie. Actual Gyn. 2016;8:29-33

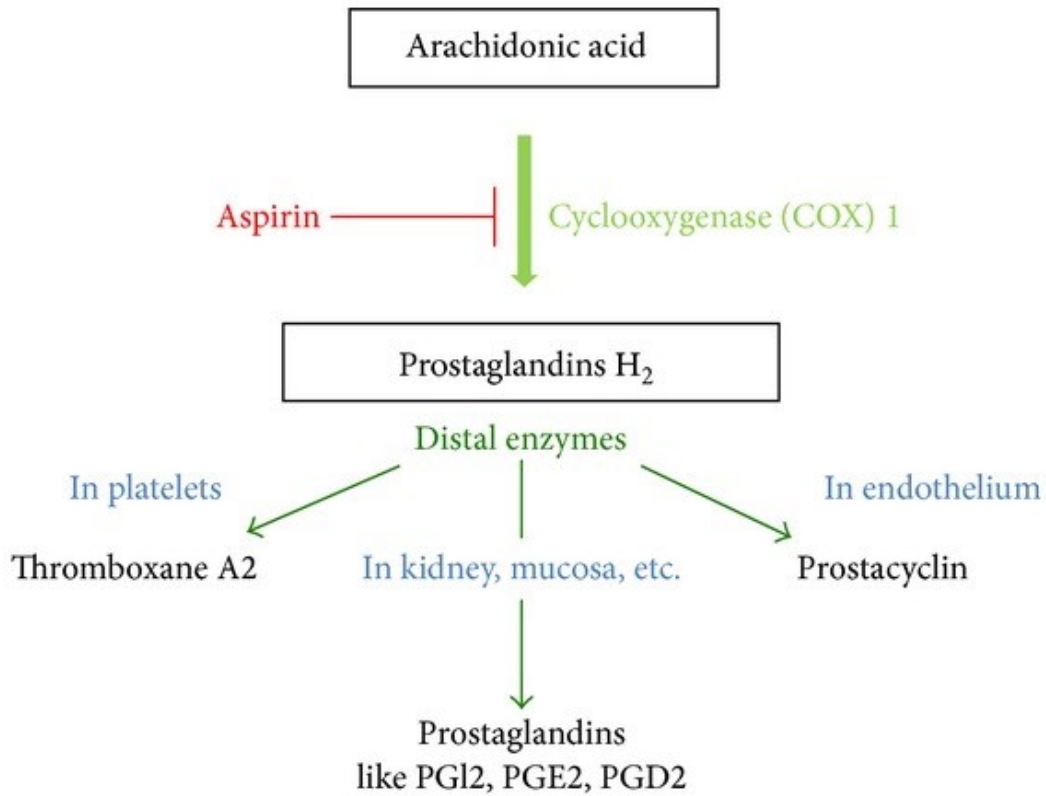


## Příloha 4a: Patofyziologický mechanismus preeklampsie a působení kyseliny acetylsalicylové



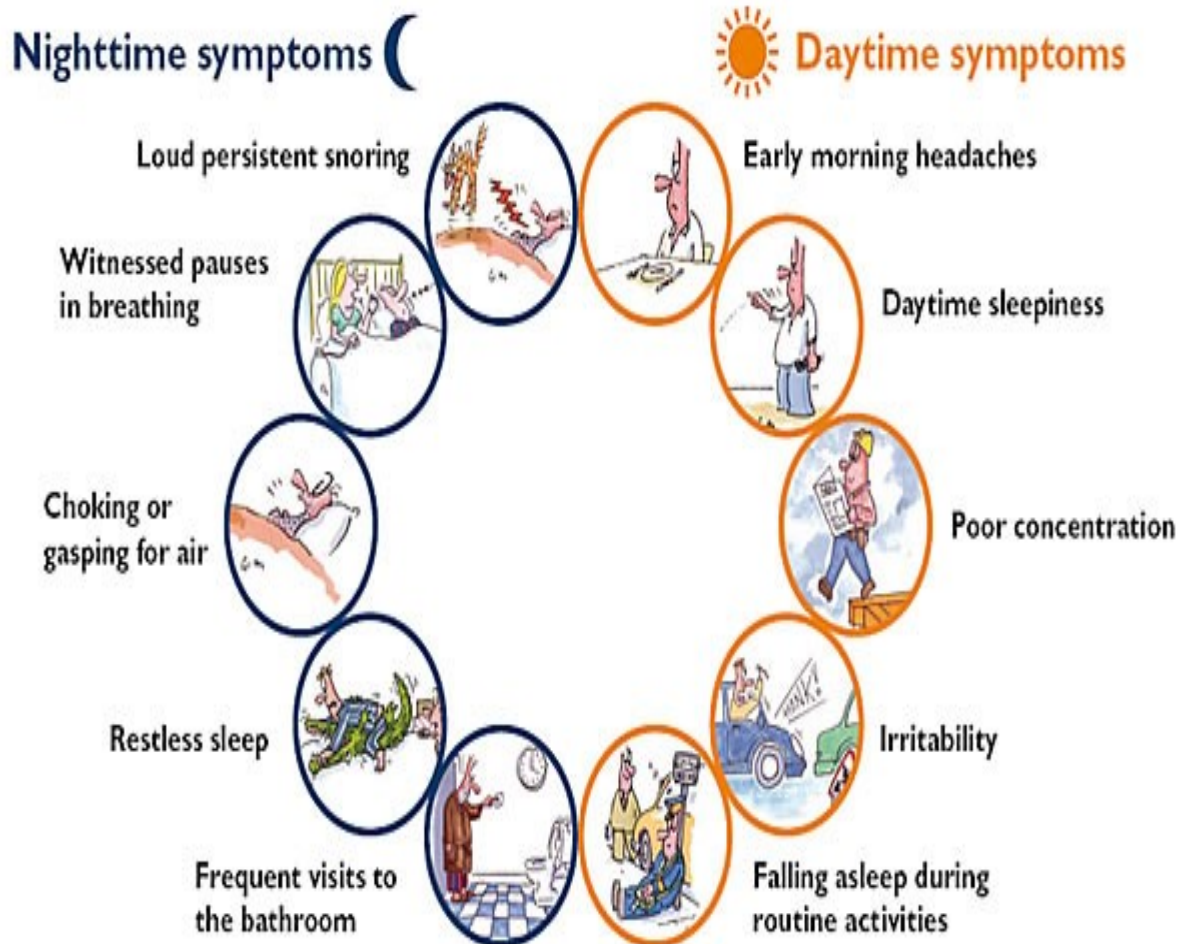
Schramm AM, Clowse ME, Aspirin for Prevention of Preeclampsia in Lupus Pregnancy, *Autoimmune Diseases*, vol. 2014, Article ID 920467, 8 pages, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/920467>.

## Příloha 4b: Mechanismus působení kyseliny acetylsalicylové



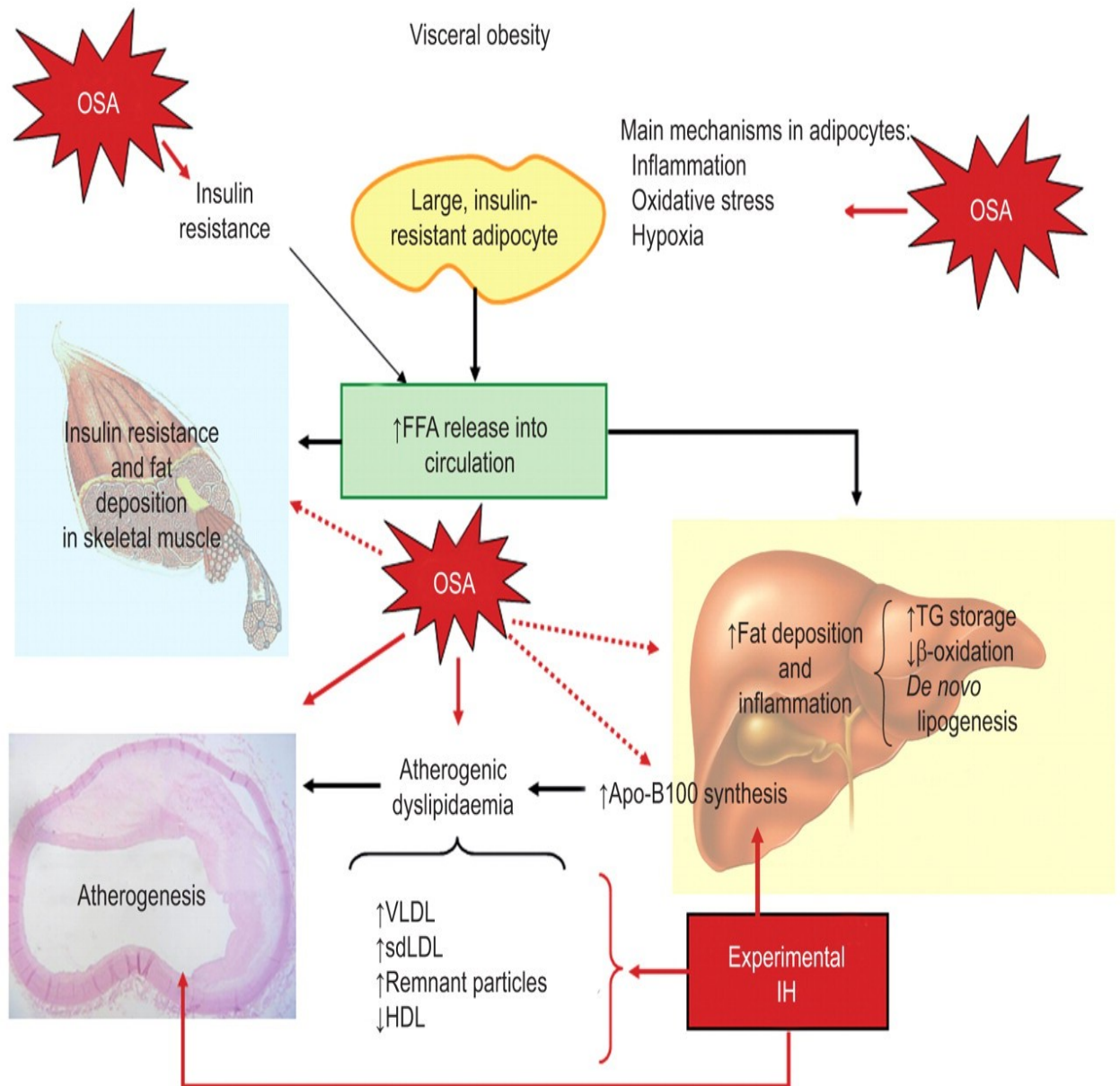
Schramm AM, Clowse ME, Aspirin for Prevention of Preeclampsia in Lupus Pregnancy, *Autoimmune Diseases*, vol. 2014, Article ID 920467, 8 pages, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/920467>

## Příloha 5: Noční a denní symptomy OSAS



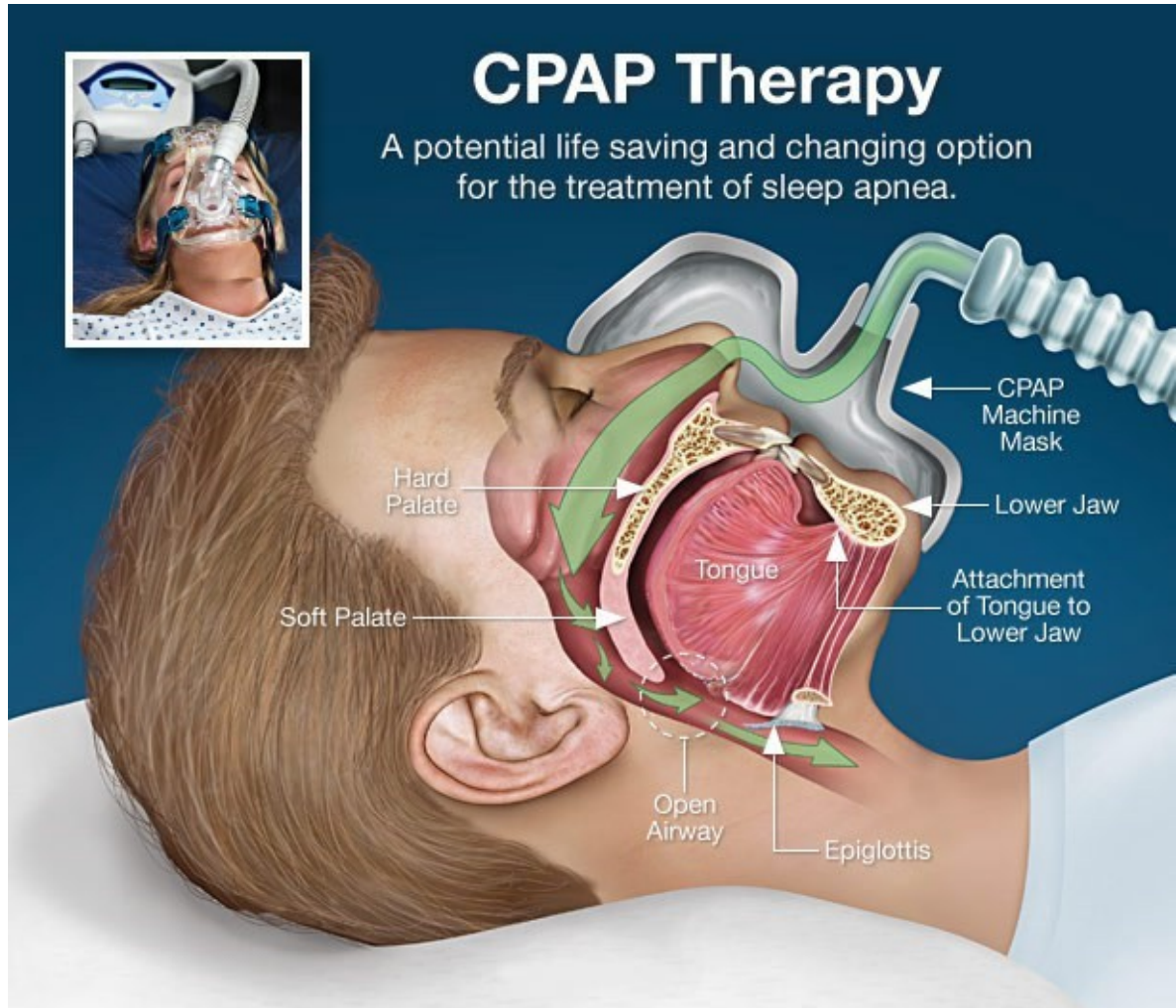
<http://sleepdisorder.co.in>

## Příloha 6: Obezita a OSAS



Bonsignore MR, McNicholas WT, Montserrat JM, Eckel J: Adipose tissue in obesity and obstructive sleep apnoea, *European Respiratory Journal* 2012 39: 746-767  
 DOI: 10.1183/09031936.00047010

## Příloha 7: CPAP terapie

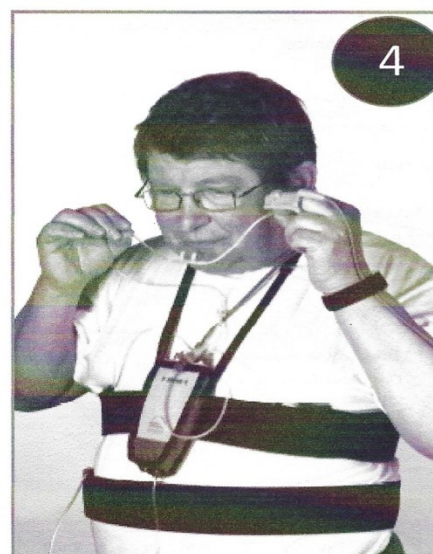
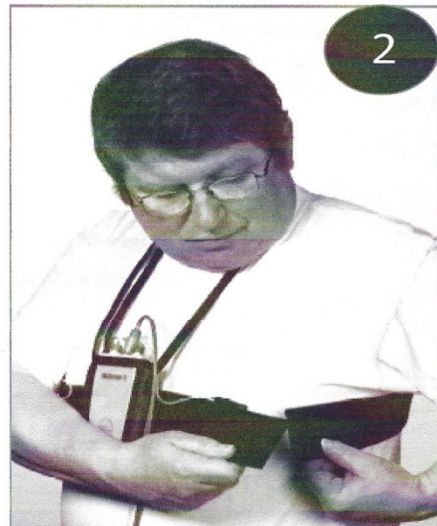
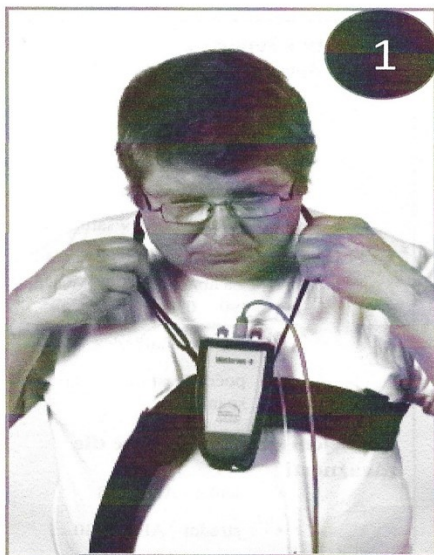


[http://WWW.EUREKALERT.org/pub\\_releases/2015-09/aaos-ctr092215.php](http://WWW.EUREKALERT.org/pub_releases/2015-09/aaos-ctr092215.php)



## Příloha 8: MiniScreen4

### Napojení pacienta na Miniscreen: U MS 4 obsažen pouze jeden pás.



## Příloha 9: Publikované studie - poruchy dýchání ve spánku během gravidity

Author	Year	Number of Patients	Study Design/Methods	Results/Conclusions
Loube D et al <sup>(28)</sup>	1996	350 pregnant women and 110 nonpregnant controls	Prospective, nonrandomized, questionnaire survey	Frequent snoring was reported in the pregnant women (14% vs 4%; $P < .05$ ). No increased risks of adverse fetal outcomes noted in snorers.
Nikkola E et al <sup>(29)</sup>	1996	10 women	Cross-sectional study during the third trimester in women with multiple pregnancies	Four of 10 patients had increased respiratory resistance on PSGs at 30 to 36 weeks' gestation. No obstructive or central sleep apneas or oxyhemoglobin desaturations were noted.
Maasilta P et al <sup>(30)</sup>	2001	11 obese pregnant women and 11 pregnant women with normal weight	Case-control study comparing sleep-related breathing events	AHI, 4% oxygen desaturations, and snoring times were more significant in obese pregnant women compared with patients of normal weight.
Guilleminault C, et al <sup>(31)*</sup>	2004	12 women	Prospective study evaluating tolerance, compliance, and problems associated with nasal CPAP therapy during pregnancy	All patients tolerated CPAP therapy without complications and nightly compliance rate was 6.5 hours at 6 months of gestation. Nasal CPAP significantly improved all sleep questionnaire scales.
Edwards N, et al <sup>(32)</sup>	2005	10 pregnant women	Case-control, longitudinal study comparing severity of SDB and maternal blood pressure responses in late pregnancy to postpartum	Ten patients with OSA were treated with nasal CPAP, with withdrawal of therapy within 2 weeks after delivery. Sleep studies were repeated 3 months after delivery. There was a significant reduction in mean AHI values postnatally, along with significant improvement in arterial oxygen saturation and reduction in blood pressure.
Izci B, et al <sup>(33)</sup>	2005	167 healthy pregnant women, 82 preeclamptic women, and 160 nonpregnant women	Cross-sectional study	Snoring and sleepiness increased in the third trimester of pregnancy, particularly in preeclamptic women. Nonpregnant women had lower mean Epworth sleepiness scores than both pregnant and preeclamptic groups ( $P < .001$ ).
Pien GW, et al <sup>(25)</sup>	2005	155 women	Prospective study evaluating symptoms of SDB over the course of pregnancy	SDB symptoms and daytime somnolence increased significantly during pregnancy. Women with high baseline body mass indices and greater increases in neck circumference during pregnancy reported higher apnea symptom scores.
Izci B, et al <sup>(7)</sup>	2006	100 women in third trimester were compared with equal number of nonpregnant counterparts	Cross-sectional prospective study evaluating the effect of pregnancy on upper airway dimensions	All 9 measures of upper airway caliber were smaller in pregnant women, out of which 4 dimensions were statistically significant. Three of the upper airway dimensions were significantly smaller in the third trimester of pregnancy compared with postpartum.
Guilleminault C, et al <sup>(34)*</sup>	2007	12 pregnant women with preeclampsia risk factors	Prospective, longitudinal study evaluating early intervention of nasal CPAP therapy	Early application of CPAP therapy alleviated sleep-related breathing disturbances but was not sufficient to prevent negative pregnancy outcomes.
Sahin FK, et al <sup>(35)</sup>	2008	35 pregnant women with self-reported symptoms of frequent snoring or apnea	Prospective, observational study assessing nonstress test changes during maternal desaturations and evaluating fetal outcomes in pregnant women with OSA	Four (11.4%) women had OSA diagnosed by PSG. Three women had fetal heart rate decelerations accompanying maternal desaturations. The neonates of women with OSA had lower mean Apgar scores and birth weights. Three neonates of women with OSA required NHCU admission where as none of the babies born to women without OSA required the NHCU.

Venkata, Chakradhar V., Saiprakash B., Venkateshiah, Sleep-disordered Breathing During Pregnancy, Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM 22/ 2 (2009): 158-68. DOI:10.3122/jabfm.2009.02.080057

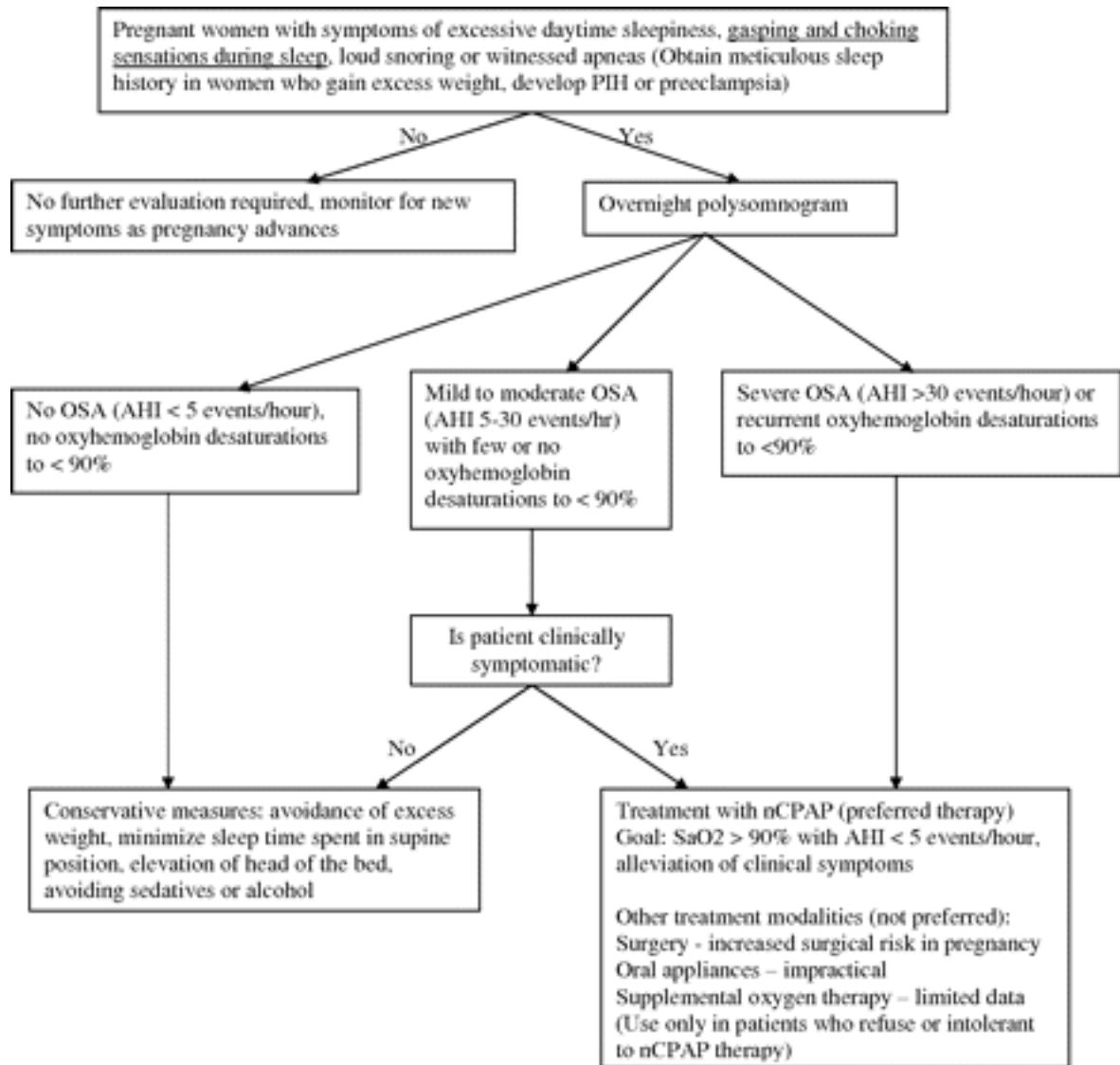
## Příloha 10: Publikované studie – Poruchy dýchání ve spánku a gestační hypertenze/preeklampsie

Author	Year	Number of Patients	Study Design/Methods	Results/Conclusions
Edwards N, et al <sup>(36)*</sup>	2000	11 women	Prospective nonrandomized study of CPAP therapy in patients with severe preeclampsia	Sleep-induced partial upper airflow limitation was noted in all patients on polysomnographic studies, which was eliminated with CPAP therapy along with blood pressure improvement.
Franklin KA, et al <sup>(24)</sup>	2000	502 women	Retrospective, cross-sectional questionnaire survey done on the day of delivery	Habitual snoring increased significantly by late pregnancy (23% vs 4% before pregnancy). Incidence of gestational hypertension (14% vs 6%); preeclampsia (10% vs 4%); and fetal growth retardation (7.1% vs 2.6%) were significantly higher in pregnant women with habitual snoring compared with nonsnorers.
Guilleminault C, et al <sup>(37)</sup>	2000	267 women in the first part of the study; 26 women in the second part of the study	Prospective and cross-sectional study evaluating pregnancy-associated snoring and blood pressure	52% of patients reported snoring at 6 months' gestation compared with 37% at 6 weeks. Mean AHI and BP at 6 months' gestation were slightly higher in snorers, but this data was not clinically or statistically significant. However, the absence of the normal nocturnal dip in systolic blood pressure was noted in snorers.
Connolly G, et al <sup>(38)</sup>	2001	75 women (15 women with preeclampsia, 15 from each trimester and 15 nonpregnant controls)	Case control prospective study comparing inspiratory flow limitation during sleep	Patients with preeclampsia spent more time during sleep with significant inspiratory flow limitation (31%) compared with normotensive third trimester patients (15.5%) and rest of the 3 groups (<5%).
Edwards N, et al <sup>(39)</sup>	2001	20 (10 normotensive pregnant women with OSA, 10 women with preeclampsia and OSA)	Case-control study evaluating hemodynamic responses to obstructive respiratory events during sleep	The pressor responses to obstructive respiratory events during sleep were enhanced in preeclamptic patients compared with controls.
Yinon D, et al <sup>(40)</sup>	2006	17 women with preeclampsia were compared with 25 matched subjects	Case-control study evaluating sleep disordered breathing and endothelial dysfunction	Women with preeclampsia had a significantly higher RDI (18.4 vs 8.3; $P < .05$ ) and lower endothelial function index (1.5 vs 1.8; $P < .05$ ) compared with controls.
Poyares D, et al <sup>(41)*</sup>	2007	16 pregnant women with hypertension and snoring (9 women in control group and 7 in the treatment group)	Randomized control study comparing nasal CPAP treatment with standard prenatal care	CPAP therapy added to standard prenatal care during early pregnancy improved blood pressure control without the need for escalating antihypertensive medication doses. However, infant outcomes seemed to be similar in both groups.

Chakradhar V., Saiprakash B., Venkateshian, Sleep - disordered Breathing During Pregnancy, *Journal of the American of Family Medicine: JABFM* 22/2 (2009):158-168, DOI:10.3122/jabfm.2009.02.080057



## Příloha 11: Algoritmus vyšetření těhotné ženy s poruchami dýchání ve spánku



Venkata, Chakradhar V., Saiprakash B., Venkateshiah, Sleep-disordered Breathing During Pregnancy, Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM 22/ 2 (2009): 158-68. DOI:10.3122/jabfm.2009.02.080057

## 10. Seznam tabulek

Tabulka 1 - Charakteristika studovaného souboru

Tabulka 2, 6, 17, 28, 32- Popisné statistiky kvantitativních proměnných studovaného souboru

Tabulka 3 – Četnost výskytu OSAS

Tabulka 4 - Sledované parametry studie

Tabulka 5 – Zařazovací a vyřazovací kritéria studie

Tabulka 7 – Vztah mezi věkem těhotných a skupinami s  $AHI \geq 5$  a  $AHI < 5$

Tabulka 8 – Vztah mezi AHI indexem a věkem těhotných v době snímání

Tabulka 9 - Vztah mezi věkem těhotných a skupinami s  $AHI \geq 5$  a  $AHI < 5$

Tabulka 10 – Vztah mezi krevním tlakem a skupinami s  $AHI \geq 5$  a s  $AHI < 5$

Tabulka 11– Vztah hodnoty krevního tlaku a AHI indexu

Tabulka 12 - Pozorované četnosti u krevního tlaku

Tabulka 13 – Vztah mezi AHI indexem a libovolnou GDM

Tabulky 14 – Vztah mezi libovolnou GDM a skupinami s  $AHI \geq 5$  a s  $AHI < 5$

Tabulka 15 – Pozorovaná četnost GDM

Tabulka 16 – Závislost BMI a libovolné GDM k ověření counfoundingu obezitou

Tabulka 18 – Vztah BMI a AHI indexu

Tabulka 19 - Vztah mezi AHI indexem a BMI

Tabulka 20 – Vztah BMI a skupin s  $AHI \geq 5$  a s  $AHI < 5$

Tabulky 21 – Vztah mezi BMI a skupinami s  $AHI \geq 5$  a s  $AHI < 5$

Tabulka 22 – Pozorovaná četnost BMI

Tabulka 23 – Vztah mezi způsobem ukončení gravidity a skupinou s  $AHI \geq 5$  a s  $AHI < 5$

Tabulka 24 – Pozorovaná četnost způsobu ukončení gravidity

Tabulky 25 – Vztah histologických preeklamptických změn a skupin s  $AHI \geq 5$  a s  $AHI < 5$

Tabulka 26 – Pozorované četnosti histologických preeklamptických změn

Tabulky 27 – Vztah mezi pH pupečnickové krve a skupinami s  $AHI \geq 5$  a s  $AHI < 5$

Tabulka 29 – Pozorované četnosti pH pupečnickové krve

Tabulka 30 – Pozorované četnosti hodnot PIGf

Tabulky 31 – Vztah mezi hodnotou PIGf a skupinou s  $AHI \geq 5$  a s  $AHI < 5$

## 11. Seznam grafů

Graf 1 – Vztah mezi AHI indexem a věkem těhotných v době snímání

Graf 2 – Vztah mezi věkem těhotných a skupinami s  $AHI \geq 5$  a s  $AHI < 5$

Graf 3 – Vztah mezi AHI indexem a krevním tlakem

Graf 4 - Vztah mezi AHI indexem a libovolnou GDM

Graf 5 - Závislost BMI a libovolné GDM k ověření counfoundingu obezitou

Graf 6 – Vztah mezi BMI a AHI indexem

Graf 7 – Vztah BMI a skupin s  $AHI \geq 5$  a s  $AHI < 5$

Graf 8 – Vztah mezi AHI indexem a způsobem ukončení gravidity

Graf 9 – Vztah histologických preeklamptických změn a AHI indexu

Graf 10 - Vztah mezi pH pupečnickové krve a skupin s  $AHI \geq 5$  a s  $AHI < 5$

Graf 11 – Vztah mezi AHI indexem a hodnotou PlGf

## 12. Publikace autora vztahující se k tématu

1. Slouka D. , Honnerova M. , Hosek P., Matas A. , Slama K., **Landsmanova J.** , Kucera R., Risk factors for failure of continuous positive airway pressure treatment in patients with obstructive sleep apnoea. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2018. Jun; 162(2):134-138.  
DOI: 10.5507/bp.2017.056
2. Slouka D., Honnerova M., Kucera R., Hosek P., **Hudecova J.**, Trcka O., Gál B., Baneckova M., Havel D., Kostlivy T., Improved prediction of CPAP failure using T90, age, and gender. JAB\_2018\_298 – t.č. je v recenzním řízení
3. **Hudecová J.**, Hošek P, Gál B, Trčka O, Kostlivý T, Banecková M, Krákorová G. OSAS a riziková gravidita – t.č. je v recenzním řízení

