

HYPERTENZIA A GRAVIDITA

doc. MUDr. Andrej Dukát, CSc.¹, doc. MUDr. Miroslav Korbel', CSc.²,
MUDr. Jana Sirotiaková, PhD.³, prof. MUDr. Milan Kriška, DrSc.⁴

¹II. interná klinika LF UK, FN Bratislava

²I. gynekologicko-pôrodná klinika LF UK, FN Bratislava

³Interná klinika B FN Nitra

⁴Ústav farmakológie LF UK Bratislava

Hypertenzia predstavuje najčastejšiu komplikáciu v tehotenstve. Hypertenzné komplikácie naďalej ostávajú najčastejšou príčinou materskej a perinatálnej morbidity a mortality. Liečba sa stále významne nezmenila po dobu viacerých rokov, pre chýbanie „evidence base“ v zavádzaní nových liečebných postupov.

Kľúčové slová: hypertenzia, liečba, tehotenstvo, eklampsia.

HYPERTENSION AND PREGNANCY

Hypertension is the most commonly occurring complication of pregnancy. Hypertensive disorders have remained one of the leading causes of both maternal and perinatal morbidity and mortality. Management has not changed significantly for many years because of little progress in our understanding and lack of an evidence base for the introduction of new therapies.

Key words: hypertension, therapy, pregnancy, eclampsy.

Hypertenzia je závažnou komplikáciou 7–10 % tehotenstiev a neexistuje ideálne liečivo, ktoré by bolo možné rutínne doporučiť ako antihypertenzívum voľby v gravidite (13). Hypertenzia v gravidite zahŕňa veľmi široké spektrum nозologických jednotiek – chronickú hypertenziu (primárnu alebo sekundárnu), tranzitórnu hypertenziu, preeklampsiu (staršie názvy sú gestóza, neskorá toxikóza a pretoxémia), eklampsiu, superponovanú preeklampsiu a syndróm bieleho plášťa (10). Literatúra udáva výskyt hypertenzie v gravidite okolo 10 %, avšak rozlične kolíše v rozmedzí 6–20 % a závisí to predovšetkým od použitých hodnotiacich kritérií.

Najčastejšou príčinou, s ktorou sa stretávame s hypertenziou v gravidite, je preeklampsia. Jej výskyt sa v literatúre udáva medzi 2,7–7,6 %, avšak taktiež kolíše v rozmedzí 0,15–15 % všetkých pôrodov (9). Akokoľvek však tieto sa podstatnou mierou podieľajú na materskej mortalite a morbidite a perinatálnej mortalite a morbidite (1, 5, 9, 16).

Klasifikácia a definícia

Ako vyplynulo z horeuvedených údajov o veľkom rozptyle v incidencii, hypertenzia v gravidite má veľkú nejednotnosť, čo sa týka jej nomenklatury a klasifikácie. Následne je aj veľká nejednotnosť v názoroch na diagnostiku a prognózu, ako pre matku, tak i pre plod (6, 7, 8, 12).

V poslednom období sa najčastejšie stretávame s tromi klasifikačnými schémami, ako sú zobrazené v tabuľke 1. Ako vidieť z prehľadu v tabuľke 2, ani v definícii preeklampsie neexistuje jednotnosť. ACOG a ISSHP preeklampsiu definujú ako proteinurickú hypertenziu v tehotnosti, podľa NHBPEP proteinúria môže, ale nemusí byť prítomná. Ako vidieť z tabuľky 3, tak isto sa tieto spoloč-

Tabuľka 2. Porovnanie definície preeklampsie

ACOG	NHBPEP	ISSHP
H+P a/alebo E	H+P alebo H+E alebo H+P+E	H+P
H=hypertenzia, P=proteinúria, E=edémy		

Tabuľka 1. Porovnanie klasifikačných schém hypertenzie v gravidite

ACOG	NHBPEP	ISSHP
Graviditou indukovaná H: preeklampsia – ľahká, ťažká eklampsia	Preeklampsia	Gestačná H a/alebo P
Chronická H (akejkolvek etiologie) predchádzajúca gravidite	Chronická H	Preeklampsia
Chronická H (akejkolvek etiologie) so superponovanou tehotnosťou indukovanou H: – superponovaná preeklampsia – superponovaná eklampsia	Preeklampsia superponovaná na chronickú H	Chronická H a chronické renálne ochorenie
	Eklampsia	Chronická H so superponovanou preeklampiou
	Tranzitórna H	Eklampsia Neklasifikovaná H a/alebo P

H=hypertenzia, P=proteinúria, ACOG=American College of Obstetricians and Gynecologists, NHBPEP=National High Blood Pressure Education Program Working Group, ISSHP=International Society for Study of Hypertension in Pregnancy

Tabuľka 3. Porovnanie kritérií na hodnotenie pri preeklampsii

	ACOG	NHBPEP	ISSHP
TKs (mmHg)	≥140 alebo vzostup o 30 min. pri dvoch meraniach s odstupom ≥6 hod.	≥140 alebo vzostup ≥30 (oproti TKs pred 20. g. t) v kombinácii s P alebo E alebo P+E	
TKd (mmHg)	≥90 alebo vzostup o 15 min. pri dvoch meraniach s odstupom ≥6 hod.	≥90 alebo vzostup ≥15 (oproti TKd pred 20. g. t) v kombinácii s P alebo P+E	110 pri ktoromkoľvek meraní alebo ≥90 viac ako pri dvoch meraniach s odstupom 4 hod.
P=proteinúria, E=edémy, g.t.= gestačný týždeň			

nosti nezhodujú ani v definícii hypertenzie. A napokon sú aj rozdiely v hodnotení proteinúrie, ako vidieť v tabuľke 4.

Z praktického hľadiska možno rozdeliť hypertenziu v gravidite na dva typy: chronickú a graviditou indukovanú. Prvý uvedený termín zaviedli pôrodníci a z internistického pohľadu predstavuje každú hypertenziu okrem preeklampsie a eklampsie (2, 16). Pred stanovením hypertenzie je potrebné vylúčiť hypertenziu bieleho plášťa, ktorej výskyt sa pohybuje medzi 5–60 % (3).

1. Chronická hypertenzia = hypertenzia prítomná už pred graviditou, alebo prvý raz zistená pred 20. gestačným týždňom, pričom TK > 140/90 mmHg a pretrváva > 42 dní po pôrode.

2. Graviditou indukovaná hypertenzia:

A: Transitória hypertenzia (gestačná, prechodná, dočasná) = neproteinurická hypertenzia, manifestujúca sa po II. trimestri gravidity, alebo do 24 hodín po pôrode. Je doprevádzaná edémami a má priaznivú prognózu.

B1: Preeklampsia (starší názov *gestóza*) = proteinurická hypertenzia, manifestujúca sa po 20. gestačnom týždni s edémami, alebo bez nich. Prognóza je už závažnejšia.

B2: Preeklampsia superponovaná na chronickú hypertenziu = TKs $\geq$ 30 mmHg, alebo TKd $\geq$ 15 mmHg, alebo stredný arteriálny TK $\geq$ 20 mmHg oproti krvnému tlaku v I. polovici gravidity v kombinácii s proteinúriou, alebo edémami. Prognóza je závažná, až ohrozujúca život.

C: Eklampsia sa v súčasnosti považuje za najťažšiu a život ohrozujúcu komplikáciu preeklampsie, alebo superponovanej preeklampsie na chronickú hypertenziu. Môže vzniknúť buď pred pôrodom, počas pôrodu, alebo aj v šiestom deň. Je charakterizovaná generalizovanými kŕčami, alebo poruchami vedomia až kómou, hypertenziou, amnéziou, prípadne aj vznikom popôrodnej psychózy, prechodnou kortikálnou slepotou, amóciou retiny. Komplikuje 0,02–1 % všetkých pôrodov a je zaťažená materskou úmrtnosťou 0,5–14 % a perinatálnou úmrtnosťou 10–28 %. Predispozičnými faktormi sú prvé tehotenstvo, vek do 20 rokov, alebo na druhej strane viac ako 35 rokov, existencia arteriálnej hypertenzie, obezita a metabolický syndróm, renálne ochorenie, preeklampsia v rodine a v predchádzajúcej gravidite, diabetes mellitus, viacplodová gravidita, mola hydatidóza, hydrops fétu a trizómia 13. chromozómu.

Zriedkavou formou je eklampsia sine eklampsia (tichá eklampsia), kedy po prudkých bolestiach hlavy žena upadá do kómy bez kŕčov. Veľmi zriedkavou formou je eklampsia bez hypertenzie, kedy sú hodnoty krvného tlaku výrazne nižšie, oproti normálnemu tlaku (9, 15, 16).

HELLP syndróm je ďalšou závažnou komplikáciou preeklampsie. Jeho výskyt je asi u 4–12 % preeklampií a 0,1–0,6 % všetkých gravidít. Materská úmrtnosť je viac

ako 25 % a perinatálna úmrtnosť 35 %. Hlavnými príznakmi sú bolesť a palpačná citlivosť v epigastriu a pravom hypochondriu, únavnosť a nešpecifické príznaky. Ďalej sú to opuchy tváre a končatín, nauzea, zvracanie, cefalgie, poruchy zraku, ikterus, krvácavé prejavy, hnačka a laboratórne zmeny (9, 15, 16).

AFLP syndróm (akútna tuková degenerácia pečene v gravidite) imponuje čiastočne preeklampiou a HELLP syndróm. Prítomná je ľahká hypertenzia, edémy, elevácia hepatálnych enzýmov a trombocytopenia. Život matky ohrozujú ťažká hypoglykémia a porucha koagulácie na podklade zlyhávania pečene. Materská mortalita dosahuje 8–33 % a perinatálna 14–65 %.

Najčastejšie komplikácie, ktoré sprevádzajú preeklampiou, sú DIC (diseminovaná intravaskulárna koagulácia), predčasná odlučovanie placenty, akútne zlyhanie obličiek, ťažké pečenné komplikácie, laparotómie pre intraabdominálne krvácanie, pľúcny edém, krvácanie do sklovca, amócia retiny, pleurálny výpotok, ARSD (syndróm dychovej tiesne dospelých), edém mozgu a nadmerné krvné straty vyžadujúce hemosubstitúcie.

Liečba hypertenzie v gravidite

Liečbu hypertenzie v gravidite v súčasných podmienkach zdravotníctva limitujú niektoré faktory, ako vedomosti lekára, dostupnosť liečiv na trhu (v ambulantnej praxi, v lekárni a v lôžkovom zariadení), preskripčné obmedzenia (na špecialistu, nemocnicu), kategorizácia (internista, gynekológ), úhrada zdravotnými poisťovňami. Môžeme ju rozdeliť na dve kategórie: liečbu nefarmakologickú a liečbu farmakologickú.

Nefarmakologická liečba

Prvým prístupom nefarmakologickej liečby by mal byť pokoj – psychický, fyzický, na lôžku s polohovaním na ľavom boku a diéta bez obmedzenia prísunu kuchynskej soli (výnimkou sú iba edémy nefrotického typu). Ak uvedené prístupy zlyhajú, nasleduje farmakologická liečba preeklampsie. Výhodnejšie je podávanie kombinácie anti hypertenzív, než vyššie dávky v monoterapii. Agresívne zníženie krvného tlaku vedie k rastovej retardácii plodu intrauterinne.

Farmakologická liečba

Cieľom farmakoterapie hypertenzie v gravidite je zníženie krvného tlaku na hodnoty bezpečné pre matku aj plod (pri ľahkej preeklampsii TKd 90 mmHg, pri ťažkej 100–105 mmHg) a predĺženie gravidity do optimálnej zrelosti plodu pri zachovaní dostatočnej uteroplacentárnej perfúzie. Nie je názorová jednotnosť, kedy začať s farmakoterapiou hypertenzie. Obvykle sa začína keď pri všeobecných opatreniach

Tabuľka 4. Porovnanie kritérií pre hodnotenie v gravidite

Proteinúria	ACOG	NHBPEP	ISSHP
kvantitatívne hodnotenie	≥ 300 mg/24hod alebo prinajmenšom v dvoch porciách moča s odstupom ≥ 6 hod.	0,3 g/24 hod alebo	1g v strednej porcii moča získaného s odstupom prinajmenšom 4 hod alebo
testovacie prúžky		1+	2+

(nefarmakologická liečba) pretrváva TKd ≥ 95 mmHg (100–105–110 mmHg), stredný arteriálny tlak ≥ 125 mmHg, proteínúria – bez ohľadu na výšku krvného tlaku.

Prehľad možností farmakoterapie

Alfa-agonisti s centrálnym účinkom

Metyldopa – je vhodná na liečbu ľahkej a stredne ťažkej hypertenzie. Spôsobuje pokles periférnej cievnej rezistencie, neovplyvňuje rezistenciu a. uterina, ani fetálnych artérií. Počiatočné dávkovanie 2×250 mg/d zvyšovať po 7. dňoch podľa aktuálnych hodnôt krvného tlaku.

Stredné dávkovanie je 750–1 000 mg/d, maximálna dávka 3 g/d. Neodporúča sa podávať vyššie dávky ako 1 g/d dlhodobejšie. Z nežiadúcich účinkov treba myslieť na hepatotoxicitu, dyspeptické ťažkosti, trombocytopéniu, bolesti hlavy.

Beta-blokátory

Atenolol, metoprolol a acebutolol

Sú vhodné a bezpečné na liečbu hypertenzie vo vyšších štádiách gravidity. V nižších štádiách tehotenstva môžu spôsobiť intrauterinnú rastovú retardáciu plodu, bradykardiu a hypoglykémiu plodu. Sú vhodné aj ako druhá línia liečby, keď zlyháva liečba metyldopou a hydralazínmi, alebo tieto nie je možné použiť.

Labetalol je vhodný na liečbu stredne ťažkej hypertenzie. Spôsobuje pokles periférnej cievnej rezistencie, neovplyvňuje rezistenciu a. uterina, ani fetálnych artérií. Počiatočné dávkovanie 2×100 mg/d zvyšovať podľa hodnôt krvného tlaku na 2×200 mg/d, maximálna dávka je 2×800 mg/d. V gravidite sa neodporúča zvyšovať dávku do maximálnej, ale radšej kombináciu s metyldopou, alebo vazodilatanciami. Je vhodný aj ako antihypertenzívum druhej línie liečby. Nemá sa kombinovať s verapamilom a treba pamätať na hepatotoxicitu. Je potrebné tiež upozorniť neonatológa na prebiehajúcu liečbu pre možnosť prechodnej hypotenzie u novorodencov. V gravidite je vhodnejšie podávať selektívne beta-blokátory, pretože ostatné môžu vyvolať kontrakcie uteru. Sú liekmi voľby v prvej línii liečby hypertenzie v gravidite.

Antagonisty kalcia

Isradipín je vhodný na liečbu ľahkej a stredne ťažkej hypertenzie v monoterapii i v kombinovanej liečbe. Neovplyvňuje rezistenciu v a. uterina, ani fetálnych artérií. Odporúča sa dávkovanie 2×2,5 mg/d, maximálne 2×5 mg/d. Opatrne posudzovať bolesti hlavy a vzostup hepatálnych enzýmov pre diferenciálnu diagnostiku horeuvedených syndrómov.

Verapamil je vhodný na monoterapiu i kombinovanú liečbu hypertenzie v gravidite, alebo supraventrikulárnej tachykardie. Neovplyvňuje rezistenciu a. uterina, ani fetálnych artérií. Dávkovanie je 3×40 mg/d, maximálna dávka je 360 mg/d.

Nifedipín sa používa v tehotenstve iba na liečbu hypertenznej krízy. Je účinný v nízkych dávkach aj pri ľahkej

preeklampsii, bez výraznejšieho vplyvu na popôrodné krvácanie a stav plodu.

Nifedipín a verapamil sú najlepšie preštudované antagonisty kalcia v gravidite. Preferujú sa v prvej línii liečby hypertenzie, alebo arytmií v II. a III. trimestri gravidity. Expozícia týmito liekmi v I. trimestri nie je indikáciou na prerušenie gravidity.

Priame vazodilatanciá

Dihydralazín je vhodný na monoterapiu aj kombinovanú liečbu hypertenzie, ak nie je tachykardia. Môže sa použiť ako liečivo prvej voľby, ale výhodnejšie ako druhej línie liečby, zvl. v kombinácii s metyldopou, antagonistami kalcia, alebo beta-blokátormi. Neovplyvňuje rezistenciu a. uterina, ani fetálnych artérií. Odporúča sa dávkovanie 2–3×12,5–25 mg/d, maximálne 3×50 mg/d. Opäť opatrne posudzovať bolesť hlavy a vzostup hepatálnych enzýmov.

Diuretiká

Diuretiká sú kontraindikované v liečbe edémov pri preeklampsii. Môžu sa však použiť pri symptomatickej liečbe zlyhávania srdca, alebo pľúcnom edéme. V niektorých prípadoch sa môžu použiť v gravidite u pacientiek, ktoré ich používali v liečbe hypertenzie pred tehotenstvom.

Pri komplexnej liečbe je potrebné liečiť aj pridruženú anémiu, hypoproteinémiu a hypoalbuminémiu a liečbu vitamínmi s antioxidantným účinkom.

V praxi sa pri liečbe ľahkej preeklampsie a ľahkej hypertenzie v gravidite osvedčili v monoterapii magnéziumoxid, alebo magnéziumlaktát, metyldopa, malé dávky isradipínu a malé dávky beta-blokátorov. V kombinovanej liečbe magnézium a metyldopa, magnézium a malé dávky nifedipínu, magnézium a verapamil, magnézium a malé dávky isradipínu, magnézium a malé dávky labetalolu (10).

Pri liečbe stredne ťažkej preeklampsie a stredne ťažkej hypertenzie v gravidite v monoterapii stredné a vyššie dávky metyldopy, labetalol a isradipín. V kombinovanej liečbe magnézium a stredné a vyššie dávky metyldopy, metyldopa a antagonisty kalcia, metyldopa a labetalol, metyldopa a antagonisty kalcia a labetalol, metyldopa a dihydralazín, antagonisty kalcia a dihydralazín, labetalol a dihydralazín (10).

Prehľad možností liečby u ťažkej hypertenzie, ťažkej preeklampsie a superponovanej preeklampsie

Hydralazíny sa môžu podávať v intravenózne infúzii, pričom rýchlosť podávania sa riadi poklesom krvného tlaku, alebo v i. v. infúzii 5 mg a ďalej pokračovať 5 mg o 20–30 min do celkovej dávky 20–30 mg. Pre zamedzenie tachykardie je vhodné kombinovať s beta-1 – selektívnym blokátorom.

Labetalol sa môže podávať 0,5 mg/kg/hod do celkovej dennej dávky 200 mg, alebo 20 mg/hod z úvodu a každých 30 min dávku zdvojnásobiť do dosiahnutia efektu, resp. do dávky 160 mg/hod, alebo 200 mg v 200 ml fyziologického roztoku rýchlosťou 2 ml/min. Po dosiahnutí efektu sa odporúča prechod na perorálnu liečbu.

Urapidil sa odporúča podávať 25 mg v krátkej intravenózne infúzii a rýchlosť podávania sa riadi podľa poklesu krvného tlaku.

Nifedipín sa môže podať perorálne, alebo sublingválne 10–20 mg a pokračovať po 6 hodinách podľa potreby. V kombinácii s MgSO_4 môže dôjsť k potenciácii účinku a ťažkej hypotenzii.

Magnézium sa odporúča podať 4 g v 100 ml roztoku 5 % glukózy počas 20 min a pokračovať 5 g MgSO_4 v 500 ml roztoku 5 % glukózy rýchlosťou 100 ml/hod (1 g/hod).

Nitráty majú v gravidite obmedzené použitie. Boli použité na tlmenie kontrakčnej aktivity uteru a zníženie krvného tlaku pri preeklampsii (14). Môže však dôjsť ku výraznej hypotenzii, ktorá môže viesť až ku intrauterínnej hypoxii plodu. Dipyridamol a molsidomín sú v gravidite kontraindikované. Náhodné vystavenie ich expozícii však nie je indikáciou ku ukončeniu tehotenstva (14).

Liečba eklampsie

Odporúča sa polohovanie na boku, zabezpečenie dýchacích ciest, inhalácia kyslíka, 4 g (5 mg) MgSO_4 intravenózne počas niekoľkých minút a ďalej v pomalej infúzii do 12 g/24 hodín, resp. do nevybaviteľnosti patelárneho reflexu, nízkomolekulárne heparíny, diuretiká. Po stabilizácii stavu nasleduje ukončenie gravidity sekciou. K liečbe sa pridáva aj diazepam 10–20 mg pomaly intravenózne, alebo intramuskulárne.

Literatúra

- Caritis S, et al. Predictors of preeclampsia in women at high risk. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 179: 946–951.
- Cífková R, Unzeitig V. Hypertenze v tehotenstvi. Spoločné doporučení pro diagnostiku a léčbu České společnosti pro hypertenzi a České gynekologicko-porodnické společnosti ČLS JEP. *Hypertenze* 2001; 4: 3–9.
- Dukát A, Korbel M, Lietava J, et al. Contribution of ambulatory blood pressure monitoring for the identification of high risk patient for preeclampsia. *J Hypertens* 2000; 18, Suppl 2: 46.
- Easterling TR, Carr DB, Davis C, et al. Low-dose, short-acting, angiotensin-converting Enzyme inhibitors as rescue therapy in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 956–961.
- Fedelesová V. Hypertenzie u žien v tehotenstve. In: Jonáš P, et al. (eds): *Artériová hypertenzia v praxi. Diagnostika a liečba*. Maxdorf 2001; 199–211.
- Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–1053.
- Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151–183.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *J Am Med Assn* 2003; 289: 2560–2572.

Liečba chronickej hypertenzie

V zásade by sa mala gravidita u žien s chronickou hypertenziou plánovať po zhodnotení skutočného stavu a prognózy s prihliadnutím na riziká komplikácií, ktoré tehotenstvo prináša.

U žien liečených látkami blokujúcimi systém renín-angiotenzín-aldosteron (ACE-inhibítory, alebo blokátory AT-1 receptorov pre angiotenzín II) by sa mala liečba upraviť ešte pred plánovanou graviditou. Tieto sú podľa súčasných názorov kontraindikované, pretože vedú ku vzniku hydramnionu, hypoplázii pľúc, renálnym anomáliám a zlyhaniu obličiek plodu, intrauterínnej rastovej retardácii plodu a k jeho smrti. Na druhej strane sú však práce, ktoré popisujú aj ich bezpečnosť v gravidite (4). Diuretiká je možné podávať aj v gravidite v prípade soľne-senzitívnej hypertenzie, s výnimkou furosemidu a spironolaktónu. Tieto sú kontraindikované v I. trimestri tehotenstva. Vhodnými liekmi však sú alfa-agonisti, kardioselektívne beta-blokátory, priame vazodilatanciá a antagonisti kalcia.

Monitorovanie stavu matky a plodu pri hypertenzii, taktika vedenia gravidity pri hypertenzii, kritéria pre ukončenie gravidity, dojčenie a antihypertenzívna liečba, prognostické aspekty po prekonanej preeklampsii a preventívne možnosti preeklampsie a superpozície preeklampsie na chronickú hypertenziu sú ďalšie nesmierne dôležité otázky tejto širokej problematiky, ktoré však presahujú rámec tohto článku. Tieto i ďalšie otázky sú však rozdiskutované v iných odborných prácach (2, 5, 9, 10, 11, 15, 16).

- Janků K. Hypertenze v těhotenství. Institut pro další vzdělávání pracovníků v zdravotnictví Brno 1998: 170s.
- Korbel M, Dukát A, Redecha M, et al. Hypertenzie a gravidita z pohľadu gynekológa. *Int Med* 2002; 2: 76–82.
- Křiška M. Memorix klinické farmakologie, SAP 2001: 424 s.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. Consensus Report. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1689–1712.
- Oakley C. Chairperson: Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 761–781.
- Schaefer Ch. Drugs during pregnancy and lactation. Handbook of prescription drugs and comparative risk assessment. Elsevier Publ. 2001: 368s.
- Steege EAP, van der Post JAM. Hypertension in pregnancy. In: Kurjak A et al. (eds), *Textbook of Perinatal Medicine*. Parthenon Publ London 1998: 1889–1911.
- Unzeitig V, Janků P. Hypertenze v těhotenství. *Mod Gynek Porod* 2001; 10: 17–27.