תאריך פרסום: ספטמבר 2016 **מהדורה:** 1 **תאריך עדכון:** 12.3.2016	**תחום הנוהל:** מיילדות **שם הנוהל:** ניהול יתר ל"ד כרוני עם או בלי פראקלמספיה בהריון כותבי הנוהל: ד"ר הילה בן-אשר ופרופ' רון בלוסקי		**תפוצה**
נספחים: ראה רשימת ספרות	**מאשר הנוהל:** פרופ' זאב וינר **על החתום:**	**האחראי על ביצוע הנוהל:** פרופ' זאב וינר, פרופ' אריה דרוגן, פרופ' משנה קליני עידו שולט **על החתום:**	מס' דפים: 12

תכן עניינים

הגדרה של יתר ל"ד כרוני 2
טיפול 2
בחירת הטיפול התרופתי: 3
להורדה אקוטית של יתר ל"ד 3
לטיפול ארוך טווח באישה בהריון עם יתר ל"ד כרוני 3
מניעה של רעלת הריון בנשים עם יתר ל"ד כרוני 4
מועד היילוד 4
יתר ל"ד כרוני עם רעלת הריון 4
הערכה ראשונית של אישה עם יתר ל"ד כרוני ורעלת הריון 5
קווים מנחים לטיפול ברעלת הריון בנשים עם יתר ל"ד כרוני 5
ניהול סביב הלידה של אישה עם יתר ל"ד כרוני ורעלת היריון 5
ביבליוגרפיה: 7

הגדרה של יתר ל"ד כרוני

יתר ל"ד שאובחן עד 20 שבועות הריון[1] (היריון מולרי והיריון תאומים הם יוצאים מהכלל) או לפני ההריון.

יתר ל"ד כרוני נוכח בעד 5% מההריונות, כאשר רוב הנשים סובלות מ ESSENTIAL (PRIMARY) HTN- אולם 10% מהן סובלות מחלה כלייתית או אנדוקרינית ברקע [1-3].

יתר ל"ד כרוני הינו גורם סיכון להתפתחות של רעלת בהריון. SUPERIMPOSED PREECLAMPSIA מתפתחת ב--13 40% מהנשים עם יתר ל"ד כרוני[4,5]. הריונות המסובכים עם יתר ל"ד כרוני ו-SUPERIMPOSED PREECLAMPSIA מציגים שיעור גבוה יותר של תמותה פרינטאלית (3.6RR), הפרעה בגדילת העובר והפרדות שיליה בהשוואה להריונות עם יתר ל"ד כרוני בלבד.

לפני הריון או בתחילתו מומלץ לבצע את הבירורים הבאים:

1. בדיקות מעבדה ושתן (קריאטנין, אלקטרוליטים, חומצה אורית, אנזימי כבד, ספירת טסיות וחלבון בשתן)
2. בנשים עם יתר ל"ד כרוני ממושך מעל 4 שנים מומלץ להעריך תפקוד חדר שמאל באקו לב.
3. בדיקות לשלילת יתר ל"ד משני

- מכיוון שמחלת כליה הינה הסיבה הנפוצה ביותר ליתר ל"ד כרוני משני מומלץ לבצע בדיקת תפקודי כליה ושתן – איסוף ל-24 שעות או יחס חלבון לקריאטנין
- במידה ויש עדות להפרעה בתפקודי כליה או שקיים סיפור משפחתי של מחלת כליה יש לבצע אולטרסאונד כליה בין השאר לשלילת מחלת כליה פוליציסטית שהינה הסיבה הגנטית הנפוצה ביותר למחלת כליה.
- סימנים המעידים על יתר ל"ד כרוני משני הינם יתר ל"ד עמיד לטיפול תרופתי, היפוקלמיה<3 מילימול/ליטר, קריאטנין>1.1 מ"ג/דצ"ל, פלפיטציות, העדר סיפור משפחתי של יתר ל"ד, גיל צעיר מ-35. בהימצא סימנים אלו מומלץ לבצע בירור ליתר ל"ד כרוני משני היכול לנבוע מאלדוסטרוניזם ראשוני, RENOVASCULAR HTN, פאוכרומוציטומה או מחלת קושינג. בנשים בהן אנחנו חושדים ביתר ל"ד משני יש להפנות למומחה ליתר ל"ד להמלצות על המשך ניהול המחלה.

טיפול

מומלץ להתחיל טיפול תרופתי בנשים בהריון עם יתר ל"ד כרוני בערכים של 100-110 מ"מ כספית דיאסטולי ו-160 מ"מ כספית סיסטולי[6,7].

בנשים בהריון עם ערכי ל"ד עד 105 דיאסטולי ועד 160 סיסטולי לא נצפה שיפור בתוצאו ת המיילדותיות ועל כן לא מומלץ להתחיל טיפול תרופתי.

ערכי המטרה אליהם נשאף בנשים בהריון עם יתר ל"ד כרוני: דיאסטולי 80-105 מ"מ כספית, וסיסטולי 120-160 מ"מ כספית.

בנשים עם יתר ל"ד כרוני ופגיעה באברי מטרה נשאף לערכי מטרה של עד 90 מ"מ כספית דיאסטולי ועד 140 מ"מ כספית סיסטולי.

בחירת הטיפול התרופתי:

להורדה אקוטית של יתר ל"ד

לבטלול IV, הידרליזין IV או ניפדיפין PO הינן שלוש אופציות טובות ושוות ביעילותן לטיפול בעליית ל"ד אקוטי באישה עם יתר ל"ד כרוני ידוע.

TABLE 7-1. Antihypertensive Agents Used for Urgent Blood Pressure Control in Pregnancy

Drug	Dose	Comments
Labetalol	10–20 mg IV, then 20–80 mg every 20–30 min to a maximum dose of 300 mg or Constant infusion 1–2 mg/min IV	Considered a first-line agent Tachycardia is less common and fewer adverse effects Contraindicated in patients with asthma, heart disease, or congestive heart failure
Hydralazine	5 mg IV or IM, then 5–10 mg IV every 20–40 min or Constant infusion 0.5–10 mg/h	Higher or frequent dosage associated with maternal hypotension, headaches, and fetal distress—may be more common than other agents
Nifedipine	10–20 mg orally, repeat in 30 minutes if needed; then 10–20 mg every 2–6 hours	May observe reflex tachycardia and headaches

לטיפול ארוך טווח באישה בהריון עם יתר ל"ד כרוני

- לבטולול , ניפדיפין או מתיל – דופה שלושתן אפשרויות טובות כקו ראשון לטיפול ביתר ל"ד כרוני בהריון
- ידע רב ורחב מצוי בנוגע למתיל-דופה ולכן משתמשים בה תדיר בהריון.
- לבטולול הינו אפשרות טובה לטיפול כקו ראשון בהריון אולם אינו מומלץ לנשים עם אסתמה, מחלת לב או אס"ק לב.
- נמנע משימוש ב-ACEI , ARB's , מעכבי רנין , ואנטגוניסטים של רצפטור למינרלוקורטיקואידים בהריון בפרט ובשנים בגיל הפוריות בכלל , אא"כ קיימת פגיעה כלייתית המצדיקה את השימוש בהן.

TABLE 7-2. Common Oral Antihypertensive Agents in Pregnancy

Drug	Dosage	Comments
Labetalol	200–2,400 mg/d orally in two to three divided doses	Well tolerated Potential bronchoconstrictive effects Avoid in patients with asthma and congestive heart failure
Nifedipine	30–120 mg/d orally of a slow-release preparation	Do not use sublingual form
Methyldopa	0.5–3 g/d orally in two to three divided doses	Childhood safety data up to 7 years of age May not be as effective in control of severe hypertension
Thiazide diuretics	Depends on agent	Second-line agent
Angiotensin-converting enzyme inhibitors/ angiotensin receptor blockers		Associated with fetal anomalies Contraindicated in pregnancy and preconception period

מניעה של רעלת הריון בנשים עם יתר ל"ד כרוני

- שימוש באספירין – מפחית במידה קטנה (17-25%) אך משמעותית סטטיסטית התפתחות רעלת בנשים עם יתר ל"ד כרוני[8,9]. לכן מומלץ לטיפול במקרים אלה.

מועד היילוד

- בנשים עם יתר ל"ד כרוני וללא סיבוכים נעדיף ליילד אחרי שבוע 37.0 אך לא יאוחר משבוע 40.0.

<u>יתר ל"ד כרוני עם רעלת הריון</u>

מצב זה נחלק לשתי קבוצות – רעלת הריון ורעלת הריון חמורה

נחשוד ברעלת הריון כאשר -

- עלית ל"ד פתאומית, באישה שקודם לה"ד נשלט היטב או צורך בהעלאת מינון התרופות על מנת לאזן את לחץ הדם
- הופעת חלבון בשתן או עליה ברמת החלבון בשתן במידה והיה ידוע כבר קודם על פרוטאינוריה

נחשוד ברעלת היריון חמורה כאשר-

- ל"ד מעל 160 סיסטולי או 110 דיאסטולי למרות העלאת המינון התרופתי
- טרומבוציטופניה מתחת ל-100,000
- עלית טרנסאמינזות פי 2 מהגבול העליון של הנורמה
- אס"ק כליות חדשה או בהחמרה
- בצקת ריאות
- הפרעות ראיה או מוחיות אחרות

הערכה ראשונית של אישה עם יתר ל"ד כרוני ורעלת הריון

- מומלץ לבצע הערכה ראשונית במסגרת אשפוז בבית חולים
- תשאול בנוגע לסימפטומים מאפייני רעלת הריון (סימנים נוירולוגיים, כאבי בטן עליונה או כאבי בטן ימנית, בחילות והקאות, דימום וגינלי, תנועות עובר)
- מדידות סידרתיות של לחצי הדם
- בדיקה גופנית
- הערכת חלבון בשתן ע"י איסוף שתן 24 שעות לחלבון או יחס חלבון לקריאטנין
- בדיקות דם כולל ספירה מלאה ורמת טסיות, טרנסאמינזות, דהידרוגנז לקטי, קריאטנין, רמות של חומצה אורית.
- נעריך well-being עוברי (NST ופרופיל ביופיזי)

קווים מנחים לטיפול ברעלת הריון בנשים עם יתר ל"ד כרוני

- נתחיל טיפול תרופתי בלחצי דם של 105 דיאסטולי או 160 סיסטולי
- בנשים עם עדות לפגיעה באברי מטרה ניתן להתחיל טיפול בערכי ל"ד נמוכים יותר[10]
- התחלת טיפול בל"ד של 140-160 סיסטולי או 90-105 דיאסטולי אינו מפחית את שיעור התוצאות השליליות על היילוד אולם כן מפחית את שיעור ההתקדמות ליתר ל"ד חמור[11]
- התרופות המומלצות לטיפול אקוטי ולטיפול כרוני בנשים עם יתר ל"ד כרוני ורעלת הריון מפורטות בטבלאות 1 ו- 2.

ניהול סביב הלידה של אישה עם יתר ל"ד כרוני ורעלת היריון

- טיפול במגנזיום סולפט –
  - בנשים עם יתר ל"ד כרוני ורעלת היריון חמורה יש לטפל סביב הלידה ולאחריה במגנזיום סולפט למניעת פרכוס גם בלידה נרתיקית וגם בלידה קיסרית.
  - יש לטפל במגנזיום סולפט למשך 24 שעות לאחר הפרכוס האחרון.
  - אופן הטיפול במגנזיום –
    - מנת העמסה של 4-6 גרם תוך 20 דקות ובהמשך 2 גרם לשעה, לפחות למשך 24 שעות, עם התאמת המינון לפי רמות מגנזיום בדם.
    - רמה תרפוייטית של מגנזיום סולפט 4.8-8.4 מ"ג/דצ"ל
    - רמה טוקסית של מגנזיום סולפט 9.6-12 מ"ג /דצ"ל – העלמות רפלקסים פטלריים
    - רמה של 12.0-18.0 מ"ג /דצ"ל של מגנזיום סולפט – שיתוק שרירי הנשימה
    - רמה של 24-30 מ"ג/דצ"ל מגנזיום סולפט – דום לב.
    - ניתן קלציום גלוקורונט 1 גרם במשך 5-10 דקות רק במקרה של סיכון קרדיורספירטורי.
  - בנשים עם עדות מעבדתית לאס"ק כילייתית יש להתאים את מנת העמסה ובהמשך ויסות רמות המגנזיום על פי רמותיו בדם.
  - באישה עם יתר ל"ד כרוני ורעלת היריון ללא תסמינים חמורים לא נטפל במגנזיום סופלט באופן מניעתי. יש מקום בכ"ז לשקול טיפול אם ישנם תסמינים נוירולוגיים , קלונוס או כאבי בטן עליונה.
- מועד והתוויות ליילוד –
  - באישה עם יתר ל"ד כרוני ורעלת היריון בשבוע 37.0 ומעלה – יילוד מומלץ
  - באישה עם יתר ל"ד כרוני ורעלת היריון בשבועות 34.0-37.0 –
    - עם תסמינים חמורים – יילוד

- ללא תסמינים חמורים – ניהול שמרני עם מעקב הכולל בדיקות ל"ד ביתיות, דיווח על תסמינים, מעקב רופא חד או דו שבועי , בדיקות מעבדה פעם בשבוע ומעקב אחר העובר.

o באישה עם יתר ל"ד כרוני ורעלת היריון עם תסמינים חמורים לפני שבוע 34.0 ישנן 3 אפשרויות ניהול –

- יילוד מיד לאחר ייצוב האם- במידה וקיימים אחד מהבאים – יתר ל"ד שאינו נשלט תרופתית, אקלמפסיה, בצקת ריאות, DIC, אס"ק כליות חדשה או בהחמרה, הפרדות שליה, סטטוס עוברי לא מספק.
- יילוד לאחר השלמת טיפול בסטרואידים להבשלת ריאות – ניתן לשקול על פי המצב הקליני. בנשים אלו נטפל מניעתית במגנזיום סולפט
- ניהול שמרני – אפשרי בנשים עם יתר ל"ד כרוני ורעלת היריון חמורה – אם האישה יציבה, לחצי דם אינם בד"כ מעל 110\160, ללא תלונות נוירולוגיות או החמרה של בדיקות המעבדה וללא סימנים לפגיעה בעובר. מומלץ לטפל בנשים אלו במגנזיום סולפט ב-24 שעות הראשונות לניהול השמרני.

- ניהול לאחר הלידה –
  - o לה"ד נוטה להיות גבוה יותר לאחר הלידה בעיקר בשבוע-שבועיים הראשונים וישנם יותר אירועים קרדיווסולריים בתקופה זו
  - o לחצי דם מטרה הינם מתחת ל-160 סיסטולי ומתחת ל-100 דיאסטולי
  - o נטפל בתרופות שאינן מפריעות להנקה
  - o נמנע משימוש ב- NSAIDS

ביבליוגרפיה:

1. Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy Obstet Gynecol 2002;100:369—77
2. Vanek M, Sheiner E. Levy A, Mazor M. Chronic hypertension and the risk for adverse pragnancy outcome after superimposed pre-edampsia. Int J Gynaecol Obstet 2004;86:7— 1
3. Lawler J, Osman M, Shelton JA. Yeh J. Population-based analysis of hypertensive disorders in pregnancy. Hypertens Pregnancy 2007;26:67—76
4. Sibai BM, Lindheimer M. Hauth J, Caritis S, VanDorsten P, Klebanoff M, et al. Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae. and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. N Engl J Med 1993;339:667—71
5. Ferrer RL, Sibai BM, Mulrow CD, Chiquette E, Stevens KR, Cornell J. Management of mild chronic hypertension during pregnancy: a review. Obstet Gynecol 2000:96:849—60
6. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA. Izzo JL Jr. et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation. and Treatment or High Blood Pressure. National Heart, lung, and Blood Institute: National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Hypertension 2003; 42:1206—52
7. Dulcy L, Meher S, Jones L. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy Cochrane Database of Systematic Reviews 2013 Jul 31;7:CD001449. DOI: 10.1002/ 14651858.CD001449.pub3
8. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. PARIS Collaborative Group. Lancet 2007;369:1791.—8
9. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JE Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2. Art. No.: CD004659. DOl: 10.1002/1465 1858.CD004659.pub2.
10. Duley L, Meher S, Jones L. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy Cochrane Database of Systematic Reviews 2013 Jul 31;7:CD001449. DOI:10.1002/14651858.CD001449.pub3
11. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Anti-hypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1. Art. No.: CD002252. DOI:10.1002/14651858.CD002252.pub2