

Limity skríningu a prevencie preeklampsie v populácii žien po metódach asistovanej reprodukcie

Limits of preeclampsia screening and prevention in a population of women after assisted reproductive technologies

M. Michna^{1,2}, K. Balasičová^{1,3}, S. Toporcerová^{1,3}

¹ Centrum asistovanej reprodukcie, GynCare a.s., Košice, Slovenská republika

² Gynekologicko-pôrodná klinika LF UPJŠ a FN AGEL Košice-Šaca a.s., Slovenská republika

³ Gynekologicko-pôrodná klinika LF UPJŠ a UN L. Pasteura, Košice, Slovenská republika

Súhrn: Tehotenstvá po metódach asistovanej reprodukcie predstavujú zvýšené riziko rozvoja preeklampsie, dostupné dáta ukazujú, že jedným z rizikových faktorov je prenos embrya v plne substituovanom cykle. Vyšetrenie pulzatilného indexu uterínnej artérie je spolu s materskými faktormi a sérovými biomarkermi základom pre skrínung preeklampsie v I. trimestri. Súčasný dôkaz ukazuje, že spôsob prípravy endometria k prenosu embrya môže ovplyvniť hodnoty pulzatilného indexu uterínnej artérie, a tým aj vplyv na odhad rizika preeklampsie.

Kľúčové slová: *in vitro* fertilizácia – asistovaná reprodukcia – preeklampsia – kryoembryotransfer – relaxin – corpus luteum – skrínung

Summary: Pregnancies resulting from assisted reproductive technologies are associated with an increased risk of developing preeclampsia. Available data indicate that one of the risk factors is frozen embryo transfer in an artificial cycle. Assessment of the pulsatility index of the uterine artery along with maternal factors and serum biomarkers form the basis for preeclampsia screening in the 1st trimester. Current evidence suggests that the method of endometrial preparation for embryo transfer may influence uterine artery pulsatility index values, thereby affecting the estimation of preeclampsia risk.

Key words: *in vitro* fertilisation – assisted reproduction – preeclampsia – frozen embryo transfer – relaxin – corpus luteum – screening

Úvod

Jedným z kľúčových objavov, ktorý viedol k zefektívneniu metód asistovanej reprodukcie (AR) a k zvýšeniu jej bezpečnosti, bolo zavedenie moderných techník kryokonzervácie embryí – vitrifikácie. Prenos rozmrazeného embrya do matrice, tzv. kryoembryotransfer (KET), predstavuje v súčasnosti základný krok v procese asistovanej reprodukcie. V posledných rokoch dochádza k významnému posunu od čerstvých embryotransferov (ET) ku kryoembryotransferom, a to nielen v Spojených štátoch, ale aj v Európe. Tento trend bol

umožnený pokrokom v technológiách kryokonzervácie, najmä zavedením metódy vitrifikácie, ktorá minimalizuje riziká spojené so zmrazovaním embryí. Jedným z hlavných medicínskych dôvodov nárastu podielu KET je snaha o zvýšenie bezpečnosti metód AR, pričom zavedenie stratégie „freeze all“, vitrifikácie všetkých získaných kvalitných embryí v danom cykle, významne redukuje, a pri niektorých typoch protokolov až vylučuje riziko ovariálneho hyperstimulačného syndrómu (OHSS). Meta-analýzy naznačujú, že úspešnosť dosiahnutia tehotenstva pri čerstvom embryotransfere

môže byť u časti pacientok dokonca znížená v dôsledku riadenej ovariálnej hyperstimulácie, ktorá vedie k suprafyziologickým koncentráciám hormónov [1]. Tieto hormonálne zmeny môžu negatívne ovplyvniť implantáciu embrya, posunúť implantačné okno (window of implantation), narušiť imunitnú reguláciu a znížiť receptivitu endometria. K významnému percentuálnemu nárastu KET prispieva aj častejšie využitie predimplantačného genetického testovania (PGT). Pre pacientky je kryoembryotransfer výhodný aj z hľadiska flexibility, keďže predovšetkým KET v hormonálne

substituovanom cykle umožňuje naplávať prenos embrya nezávisle od prirodzenej ovulácie s pomerne veľkou časovou variabilitou. V súčasnosti preto kryoembryotransfery tvoria väčšinu z celkového počtu prenosov embrya. Observačné štúdie posledných rokov však zároveň poukazujú na skutočnosť, že kryoembryotransfer, najmä pri použití plne hormonálne substituovaného cyklu, je významne asociovaný so zvýšeným rizikom rozvoja hypertenzných ochorení počas gravidity, najmä preeklampsie [2]. Hypertenzné komplikácie tehotenstva, a predovšetkým preeklampsia, predstavujú závažný stav spojený so zvýšenou neonatálnou, a predovšetkým materskou morbiditou a mortalitou.

Skríning preeklampsie v I. trimestri

Včasný skríning preeklampsie (PE) v I. trimestri identifikuje ženy s vysokým rizikom jej vzniku, čo následne umožňuje zavedenie preventívnych opatrení, ktorým je podávanie nízkych dávok kyseliny acetylsalicylovej (aspirínu), čím sa znižuje riziko rozvoja tohto ochorenia. V súčasnosti existujú dva hlavné prístupy na identifikáciu tehotných žien s vysokým rizikom vzniku PE. Prvou možnosťou je identifikácia pomocou včasného kombinovaného skríningu PE v I. trimestri, ktorá je založená na komplexnom hodnotení klinických, biochemických a ultrazvukových parametrov. Druhou možnosťou je tradičný prístup, zohľadňujúci anamnestické údaje a prítomnosť rizikových faktorov, ktorý je odporúčaný Americkou spoločnosťou gynekológov a pôrodníkov (ACOG) a rovnako britskými odporúčaniami NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) [3,4]. Vzhľadom k absencii individuálneho personalizovaného hodnotenia rizika sú tradičné skórovacie systémy zaťažené pomerne nízkou senzitivitou (skórovací systém NICE), prípadne vysokou falošnou pozitivitou (skórovací systém ACOG) [5]. Z tohto dôvodu je kombinovaný skríning PE v I. trimestri považovaný

za presnejší a efektívnejší spôsob identifikácie žien s vysokým rizikom vzniku PE. Kombinovaný skríning PE v rámci prvotrimestrálneho skríningu integruje klinické, biochemické a ultrazvukové parametre. Medzi klinické parametre patrí vek matky, body mass index (BMI) a anamnestické údaje – rodinná anamnéza PE, predchádzajúce tehotenské komplikácie vrátane preeklampsie, prítomnosť arteriálnej hypertenzie, diabetu alebo niektorých autoimunitných ochorení – napr. systémový lupus erythematosus. Ďalším dôležitým faktorom ovplyvňujúcim výpočet rizika je spôsob počatia, kde sa rozlišuje spontánne počatie, počatie po indukciu ovulácie, alebo po metódach asistovanej reprodukcie – *in vitro* fertilizácie (IVF). V rámci IVF sa však individuálne riziko líši podľa typu prípravy endometria na transfer embrya. Medzi graviditami po čerstvom embryotransfere (ET), kryoembryotransfere (KET) v prirodzenom cykle (s prítomným corpus luteum) a kryoembryotransfere v hormonálne substituovanom cykle (bez corpus luteum) existujú významné rozdiely, ktoré daný skórovací model dostatočne nezohľadňuje. Medzi hlavné biochemické markery stanovené z krvi patrí plazmatický proteín-A asociovaný s tehotenstvom (PAPP-A) a placentárny rastový faktor (PIGF). Znížené koncentrácie týchto biomarkerov sú indikátorom placentárnej dysfunkcie a zvýšeného rizika PE. Medzi biofyzikálne markery patrí stredný arteriálny tlak (MAP – mean arterial pressure). Ultrazvukovým parametrom je meranie prietoku v uterinných artériách, kde sa hodnotí index pulzatility (PI). Index pulzatility maternicovej artérie (UtAPI – uterine artery pulsatility index) odráža stav uteroplacentárnej perfúzie, a je kľúčovým markerom k posúdeniu narušenia včasnej placentácie. V prvom a začiatkom II. trimestra tehotnosti prebiehajú významné hemodynamické zmeny v uteroplacentárnej cirkulácii, ktoré sú závislé od správnej invázie buniek cytotrofoblastu do špiralovitých artérií. Tento proces vedie

k zníženiu vaskulárnej rezistencie maternice, zvýšenej diastolickej rýchlosti prietoku krvi a vymiznutiu skorého diastolického zárezu (notch) počas II. trimestra. Adekvátna transformácia špiralovitých tepien je nevyhnutná pre optimálny vývoj placenty a prevenciu hypertenzných ochorení v tehotenstve. Vyhodnotenie rizika PE sa vykonáva pomocou algoritmov špecializovaného skórovacieho softvéru FMF (Fetal Medicine Foundation), ktorý kombinuje všetky vyššie uvedené faktory a vypočítava individuálne riziko vzniku PE. Ak je riziko vyššie ako 1:100, skríning sa považuje za pozitívny a odporúča sa preventívna terapia. Realizované klinické štúdie preukázali, že podávanie nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej (aspirínu) významne znižuje riziko vzniku PE, najmä jej včasnej formy (pred 34. týždňom tehotenstva), a to až o 60 % a pri odporúčanej dávke 150 mg bol aspirín vyhodnotený ako bezpečný a účinný, s minimálnymi vedľajšími účinkami pre matku aj plod [6].

Corpus luteum a jeho úloha vo včasnej gravidite

Žlté teliesko (CL – corpus luteum) je dočasný endokrinný orgán, ktorý vzniká po ovulácii z folikulárnych buniek granulózy a téky. Jeho hlavnou biologickou úlohou je produkcia progesterónu, hormónu nevyhnutného pre sekrečnú premenu endometria, ktorá vytvára optimálne prostredie pre implantáciu blastocysty v maternici. Progesterón tiež pôsobí imunomodulačne tým, že reguluje aktivitu imunitných buniek v maternici a stimuluje angiogézu v maternici. Ďalšou zásadnou úlohou CL je produkcia relaxínu, peptidového hormónu s vazodilatačným účinkom. Relaxín je kľúčový modulátor adaptácie materského kardiovaskulárneho systému na graviditu. Primárne a dominantne je produkovaný žltým telieskom počas tehotenstva, avšak v malom množstve je syntetizovaný aj v iných tkanivách – napr. v decidue a placentе. Relaxín sa

viaže na svoj receptor RXFP1, ktorý bol lokalizovaný v širokej škále reprodukčných a nereprodukčných tkanív. Medzi uterotropné účinky relaxínu v rámci prípravy maternice na implantáciu embrya patrí stimulácia vaskularizácie maternice, remodelácia zložiek extracelulárnej matrix a regulácia vaskulárneho endotelového rastového faktora (VEGF) [7]. Znížené koncentrácie relaxínu v raných štádiách gravidity sú podľa niektorých autorov spojené so zvýšeným rizikom potratu a rozvoja PE [7,8]. Okrem tehotenstva môže relaxín zohrávať významnú úlohu aj počas menštruačného cyklu. Jeho modifikovaná aktivita môže prispievať ku gynekologickým poruchám, ako je myomatóza maternice a endometrióza. Počas I. trimestra tehotenstva jeho koncentrácie v krvi stúpajú a maximálne koncentrácie dosahuje okolo 8. až 12. týždňa tehotenstva, kedy dosahuje cca 1,2 ng/ml [7]. V tehotenstve relaxín sprostredkováva hemodynamické zmeny a vedie ku komplexnej kardiovaskulárnej a renálnej adaptácii. Aj po luteo-placentárnom prechode (luteo-placental shift) si CL zachováva určitú aktivitu, o čom svedčia pretrvávajúce koncentrácie relaxínu na približne 50 % maximálnych hodnôt do 32. až 35. gestačného týždňa [9]. V kohorte pacientok, ktoré otehotneli po KET v cykle bez CL boli hladiny relaxínu nedetekovateľné počas celého tehotenstva [9]. Je však nutné predpokladať, že sú prítomné aj iné cirkulujúce bioaktívne faktory okrem relaxínu, ktoré prispievajú k hemodynamickým zmenám počas gravidity. Fyziologická gravidita je charakterizovaná dynamickými zmenami v kardiovaskulárnom systéme, pričom dochádza k poklesu stredného arteriálneho tlaku, spolu so zvýšením srdcového výdaja a poklesom systémovej vaskulárnej rezistencie, a to ešte pred úplným vytvorením definitívnej placenty. Rovnako bolo potvrdené, že nízke koncentrácie relaxínu počas I. trimestra sú nezávislým rizikovým faktorom pre vznik neskorej preeklampsie po 34. týždni gravidity [8].

Okrem relaxínu CL produkuje aj prorenín, neaktívnu prekursorovú formu renínu. Ovariálny prorenín sa uvoľňuje do krvného obehu a podieľa sa na regulácii renín-angiotenzínového systému (RAS) a regulácii materskej cirkulácie vo včasnej gravidite [10]. Angiotenzín II zohráva ústrednú úlohu pri udržiavaní homeostázy tekutín a elektrolytov, ako aj pri regulácii krvného tlaku. Relaxín pôsobí ako priamy stimulátor syntézy a uvoľňovania prorenínu a je potvrdeným aktivátorom cirkulujúceho systémového RAS. U pacientok, ktoré dosiahli graviditu bez prítomnosti CL (embryotransfer v plne substituovanom cykle), sú koncentrácie prorenínu a renínu signifikantne nižšie [10]. Prvé poznatky o zásadnej úlohe relaxínu pri fyziologickej gravidite pochádzajú zo štúdií na animálnych modeloch, najmä na potkanoch. Gravidné potkany, ktoré dostali potkanie špecifické relaxín-neutralizujúce protilátky, alebo podstúpili ovariectómiu, vykazovali výrazne znížené alebo žiadne navýšenie srdcového výdaja počas včasnej tehotnosti [11]. Nedošlo k očakávanému zvýšeniu poddajnosti tepien a prietoku krvi obličkami, čo je vo veľkej miere spôsobené absenciou adekvátnej vazodilatácie [11].

Okrem svojej primárnej endokrínnej funkcie je CL kľúčovým regulátorom decidualizácie. Decidualizácia je komplexný proces intenzívnej tkanivovej remodelácie, ktorý transformuje endometrium na funkčne dynamické tkanivo – deciduu. Tento proces zahŕňa aj aktiváciu niektorých sprostredkovateľov imunitnej odpovede na úrovni endometria, a to predovšetkým uterinných natural killer (NK) buniek a deciduálnych kmeňových buniek, ktoré ovplyvňujú fyziologickú prestavbu špirálovitých arterií na nízkooporové cievy. U žien s PE bola potvrdená abnormálne nízka invázia extravilózneho trofoblastu a nedostatočná remodelácia špirálových arterií, čo vedie k placentárnej hypoxii a následným patologickým zmenám. Placentárna ischémia a dysfunkcia vedú k uvoľňovaniu

antiangiogénnych faktorov, čo spôsobuje narušenie rovnováhy medzi proangiogénymi a antiangiogénymi faktormi. Táto nerovnováha prispieva k endotelálnej dysfunkcii, ktorá je jedným z kľúčových patofyziologických mechanizmov vo vývoji preeklampsie [12].

Možnosti prípravy endometria na kryoembryotransfer a riziko PE

Kryokonzervované embryo môže byť do maternice transferované v cykloch, v ktorých je prítomné CL, alebo v cykloch, kedy sa CL na ovárii u ženy nevytvorí. Prítomnosť CL môže nastať spontánne (t.j. v prirodzenom cykle), prípadne ovulácia môže byť indukovaná pomocou antiestrogénov (klomifén-citrát), inhibítorov aromatázy (letrozol) alebo injekčných gonadotropínov. V prirodzenom – nestimulovanom cykle – je možné ovuláciu odsledovať na základe ultrazvukových a hormonálnych vyšetrení, čo je však časovo náročné ak pre pacientku, ako aj pre ošetrojúci personál. V úplne prirodzenom cykle súčasne hrozí pomerne vysoké riziko zrušenia prenosu embrya, kvôli nemožnosti presného odhadu času ovulácie. Druhou možnosťou prípravy endometria na embryotransfer je modifikovaný prirodzený cyklus, pri ktorom sa monitoruje rast dominantného folikulu, ale ovulácia sa spúšťa podaním exogénneho ľudského choriového gonadotropínu (hCG). U pacientok, ktoré spontánne neovulujú, je možné ovuláciu navodiť štandardnými stimulačnými protokolmi, pričom za najmenej vhodný sa považuje stimulácia s klomifencitrátom, kvôli jeho negatívne efektu na endometrium. V stimulovaných cykloch sa ovulácia spúšťa rovnako podaním bolusu hCG. Poslednou možnosťou prípravy endometria na transfer je tzv. plne substituovaný cyklus (PSC), pri ktorom sa v prvej polovici cyklu podávajú exogénne estrogény (efektom je stimulácia rastu endometria), pričom vedľajším efektom u väčšiny pacientok je inhibícia rastu dominantného folikulu

a ovulácie. Po dosiahnutí adekvátnej výšky endometria sa do liečby pridáva progesterón, jeho vplyvom dochádza k sekrečnej premene endometria. Embryotransfer sa v prípade PSC realizuje presný deň od začiatku pridania progesterónu do liečby, podľa toho, na ktorý deň po oplodnení máme embryo zmrazené. V týchto PSC sa teda CL na ováriu ženy vôbec nevytvára a hormonálnu liečbu je nutné ponechať až do luteo-placentárneho shiftu, kedy hormonálnu tvorbu preberie placenta.

Pôvodne sa predpokladalo, že riziko PE je spojené so samotným kryoembryotransferom. Nedávne štúdie však jednoznačne ukazujú, že zvýšené riziko PE sa vyskytuje iba pri plne substituovaných cykloch [13]. Dôvodom je absencia žltého telieska, ktoré produkuje spomínané dôležité vazoaktívne látky – relaxín a prerenín, hrajúce dôležitú úlohu v kardiovaskulárnej a renálnej adaptácii v I. trimestri tehotenstva [14]. Jedna z najväčších retrospektívnych kohortových štúdií, publikovaná Wangom et al., analyzovala 9 267 gravidít po kryoembryotransfere a zaznamenala 25 % zvýšenie rizika PE u žien, ktoré podstúpili KET v PSC [15]. Podobné výsledky potvrdila aj nedávno publikovaná metaanalýza, ktorá poukázala na významne nižšie riziko hypertenzných ochorení v gravidite (OR 0,60; 95% CI 0,50–0,65; I₂ = 61 %) a preeklampsie (OR 0,50; 95% CI 0,42–0,60; I₂ = 44 %) po embryotransfere v prirodzenom cykle v porovnaní s KET v PSC [16].

Tieto dáta viedli k rozsiahlej retrospektívnej štúdiu, ktorá skúmala, či typ prípravy endometria pred KET (cyklus so žltým telieskom vs. PSC) ovplyvňuje hodnoty UtAPI a či nevzniká riziko podhodnotenia nálezu v zmysle skríningu rizika preeklampsie. Výsledky ukazujú, že hodnoty UtAPI sú signifikantne nižšie u pacientok po KET v PSC v porovnaní s pacientkami po čerstvom ET, po KET v prirodzenom cykle, po počatí s indukciou ovulácie alebo po spontánnom počatí [17]. UtAPI je v súčasnosti kľúčovým

biomarkerom v skríningu PE v I. trimestri. Nižšie hodnoty UtAPI pozorované v skupine pacientok po KET v PSC viedli k selekcii významne nižšieho počtu žien, ktoré boli identifikované ako rizikové pre rozvoj PE a teda dostali odporúčanie na profylaktické užívanie aspirínu. V štúdiu bolo ako vysoko rizikových klasifikovaných len 7,8 % žien v skupine po KET v PSC v porovnaní so 16 % po KET v prirodzenom cykle a 9,3 % po spontánnom počatí [17]. Spomínaná štúdia následne súčasne uvádza 3-násobne vyšší výskyt PE v skupine žien s graviditou dosiahnutou v PSC oproti ženám po KET v prirodzenom cykle, indukcií ovulácie či spontánnom počatí a 2-násobne vyšší oproti riziku po čerstvom ET [17]. Vzhľadom na predpokladanú falošnú negatívu skríningu preeklampsie v dôsledku hormonálnej liečby v graviditách dosiahnutých v PSC môžeme následne predpokladať, že u týchto žien nebol nasadený profylaktický aspirín, čo vyústilo do významne vyššej incidencie PE. Vzhľadom na metodiku štúdie však v tomto smere ostáva ešte veľa nezodpovedaných otázok. Spôsob prípravy endometria na embryotransfer teda nielenže môže viesť k podhodnoteniu skutočného rizika PE, ale súčasne spôsobuje, že skupina žien s absentujúcim CL je významne viac ohrozená vznikom preeklampsie. Hypoteticky môžeme predpokladať, že nižšie hodnoty UtAPI súvisia s hyperestrogénnym stavom vyvolaným podávaním exogénnych estrogénov pri príprave endometria pred KET. Fyziologické zmeny v uterinnom cievnom systéme spôsobené hyperestrogénnym stavom sú dobre zdokumentované počas folikulárnej fázy menštruačného cyklu aj počas gravidity [18]. Zmena cievnej dynamiky v reakcii na estrogény je spôsobená kaskádou fyziologických odpovedí vyvolaných naviazaním estrogénu na estrogénové receptory. Tento proces, sprostredkovaný vaskulárnym endoteliálnym rastovým faktorom (VEGF) a oxidom dusnatým (NO), vedie k angiogénéze, vazodilatácii a zvýšenému

uteroplacentárnemu prietoku krvi [18]. Jedna z mála retrospektívnych štúdií, ktorá skúmala suplementáciu progesterónom počas I. trimestra uvádza, že vaginálne podávanie mikronizovaného progesterónu vo včasnom tehotenstve nemá významný vplyv na pulzatilný index v uterinných artériách [19].

Skríning PE v skupine žien po kryoembryotransfere

Na základe dostupných dôkazov je pravdepodobné, že bude potrebné do klinickej praxe zaviesť nové odporúčania zamerané na skríning PE. V súvislosti s publikovanými dátami je vhodné pri KET uprednostňovať jeho realizáciu v prirodzenom alebo modifikovanom prirodzenom cykle, pokiaľ to stav pacientky dovoľuje. Aj u pacientok s nepravidelnými, anovulačnými cyklami by mala byť primárnou stratégiou snaha o vyvolanie ovulácie s cieľom zaistenia prítomnosti CL pre graviditu. PSC by mal byť preto v súčasnej dobe vyhradený len pre pacientky v programe darčovstva oocytov alebo embryí, u ktorých došlo ku ovariálnemu zlyhaniu, a nie je preto možno navodiť u nich ovuláciu. V tejto skupine žien by sa malo zväziť podávanie aspirínu na základe individuálneho posúdenia rizikových faktorov, predovšetkým ak sú výsledky prvotrimestrálneho skríningu PE negatívne. Rovnako by tieto pacientky mali byť už predkonceptne upozornené na zvýšené riziko hypertenzných ochorení v gravidite, a gravidita by mala byť prísne monitorovaná. Klinicky zaujímavou možnosťou je podávanie rekombinantného relaxínu v PSC. V súčasnosti sú dostupné dáta o podávaní relaxínu len na animálnych modeloch a možnosť takejto terapie ostáva do budúcnosti otvorená [20]. Na potvrdenie účinnosti a bezpečnosti rekombinantného relaxínu v humánnej medicíne budú nevyhnutné rozsiahle, dobre dizajnované klinické štúdie.

Realitou je však skutočnosť, že súčasné kombinované skrínigové algoritmy pre PE nezohľadňujú typ prípravy

endometria pred KET, čo môže viesť k nepresnej stratifikácii rizika a potenciálnemu podhodnoteniu alebo nadhodnoteniu rizika u pacientok, ktoré otehotneli po embryotransfere. Preto je nevyhnutné navrhnúť a realizovať klinické štúdie zamerané na úpravu skríningových algoritmov s prihliadnutím na špecifika populácie tehotných žien po metódach AR.

Záver

Spôsob prenosu zmrazeného embrya do maternice zásadne ovplyvňuje priebeh tehotenstva, ako aj možné komplikácie počas gravidity a v peripartálnom období. V posledných rokoch narastajú dôkazy o tom, že spôsob prípravy endometria pred kryoembryotransferom môže významne ovplyvniť nielen úspešnosť implantácie embrya, ale aj dlhodobé výsledky tehotenstva vrátane rizika hypertenzných ochorení v gravidite. Po dekádach, keď hlavným cieľom výskumu bola optimalizácia úspešnosti metód AR, prichádza obdobie, v ktorom musí byť jedným z kľúčových cieľov klinického výskumu a každodennej praxe vysoko personalizovaná medicína so zameraním na bezpečnosť. Tá by mala byť založená na presnej diagnostike a individualizovanom manažmente pacientok, s cieľom maximalizovať ich benefit pri minimalizácii potenciálnych rizík. V tejto súvislosti je kľúčové zamerať sa na optimalizáciu prípravy endometria tak, aby sa minimalizovalo riziko vzniku preeklampsie, ktorá predstavuje jednu z hlavných príčin materskej morbidity a mortality. Jednou z výziev je aktualizácia algoritmu kombinovaného skrínungu

PE pre populáciu tehotných po metódach AR. Najnovšie dôkazy naznačujú, že základom primárnej prevencie PE v tejto špecifickej populácii by malo byť uprednostňovanie kryoembryotransferu v prirodzenom, modifikovane prirodzenom, alebo stimulovanom cykle, so zachovaním funkcie žltého telieska. Sekundárnou prevenciou PE u pacientok po metódach AR je podávanie nízkych dávok aspirínu v súlade s odporúčaniami medicíny založenej na dôkazoch. Z dostupných štúdií vyplýva, že včasné nasadenie aspirínu, ideálne pred 16. týždňom gravidity, môže významne znížiť riziko vzniku preeklampsie, najmä v prípade pacientok s vysokým rizikom. V nasledujúcich rokoch môžeme očakávať ďalší pokrok v oblasti personalizácie asistovanej reprodukcie, čo prispeje k zníženiu rizika komplikácií a zlepšeniu dlhodobých zdravotných výsledkov matky aj dieťaťa.

Literatúra

1. Roque M, Haahr T, Geber S et al. Fresh versus elective frozen embryo transfer in IVF/ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes. *Hum Reprod Update* 2019; 25(1): 2–14. doi: 10.1093/humupd/dmy033.
2. Bortoletto P, Prabhu M, Baker VL. Association between programmed frozen embryo transfer and hypertensive disorders of pregnancy. *Fertil Steril* 2022; 118(5): 779–786. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.07.025.
3. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol* 2020; 135(6): e237–e260. doi: 10.1097/AOG.0000000000003891.
4. Webster K, Fishburn S, Maresh M et al. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2019; 366: l5119. doi: 10.1136/bmj.l5119.

5. O'Gorman N, Wright D, Poon LC et al. Multi-center screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation: comparison to NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49(6): 756–760. doi: 10.1002/uog.17455.
6. Rolnik DL, Wright D, Poon LC et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50(4): 492–495. doi: 10.1002/uog.18816.
7. Marshall SA, Senadheera SN, Parry LJ et al. The role of relaxin in normal and abnormal uterine function during the menstrual cycle and early pregnancy. *Reprod Sci* 2017; 24(3): 342–354. doi: 10.1177/1933719116657189.
8. Post Uiterweer ED, Koster MP, Jeyabalan A et al. Circulating pregnancy hormone relaxin as a first trimester biomarker for preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2020; 22: 47–53. doi: 10.1016/j.preghy.2020.07.008.
9. Conrad KP, Graham GM, Chi YY et al. Potential influence of the corpus luteum on circulating reproductive and volume regulatory hormones, angiogenic and immunoregulatory factors in pregnant women. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2019; 317(4): E677–E685. doi: 10.1152/ajpendo.00225.2019.
10. Wiegel RE, Jan Danser AH, Steegers-Theunissen RP et al. Determinants of maternal renin-angiotensin-aldosterone-system activation in early pregnancy: insights from 2 cohorts. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(11): 3505–3517. doi: 10.1210/clinem/dgaa582.
11. Debrah DO, Novak J, Matthews JE et al. Relaxin is essential for systemic vasodilation and increased global arterial compliance during early pregnancy in conscious rats. *Endocrinology* 2006; 147(11): 5126–5131. doi: 10.1210/en.2006-0567.
12. Hong K, Park HJ, H Cha D. Clinical implications of placenta-derived angiogenic/anti-angiogenic biomarkers in pre-eclampsia. *Biomark Med* 2021; 15(7): 523–536. doi: 10.2217/bmm-2020-0545.
13. Moreno-Sepulveda J, Espinós JJ, Checa MA. Lower risk of adverse perinatal outcomes in natural versus artificial frozen-thawed embryo transfer cycles: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2021; 42(6): 1131–1145. doi: 10.1016/j.rbmo.2021.03.002.

Publikačné etika: Redakčná rada potvrdzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritériá pre publikácie zasielané do bio medicínskych časopisov.

Publication ethics: The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE uniform requirements for biomedical papers.

Konflikt záujmov: Autori deklarujú, že v súvislosti s predmetom štúdie/práce nemajú žiadny konflikt záujmov.

Conflict of interests: The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning the drugs, products or services used in the study.

Dedikácia: Podporené grantom KEGA 012UPJŠ-4/2023.

Dedication: Supported by grant KEGA 012UPJŠ-4/2023.

14. Conrad KP, von Versen-Höyneck F, Baker VL. Potential role of the corpus luteum in maternal cardiovascular adaptation to pregnancy and preeclampsia risk. *Am J Obstet Gynecol* 2022; 226(5): 683–699. doi: 10.1016/j.ajog.2021.08.018.
15. Wang B, Zhang J, Zhu Q et al. Effects of different cycle regimens for frozen embryo transfer on perinatal outcomes of singletons. *Hum Reprod* 2020; 35(7): 1612–1622. doi: 10.1093/humrep/deaa093.
16. Zaat TR, Kostova EB, Korsen P et al. Obstetric and neonatal outcomes after natural versus artificial cycle frozen embryo transfer and the role of luteal phase support: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2023; 29(5): 634–654. doi: 10.1093/humupd/dmad011.
17. Donno V, Prats P, Rodriguez I et al. First-trimester uterine artery pulsatility index and preeclampsia risk in pregnancies after artificial frozen embryo transfer: analysis of over 27,000 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2025; 232(5): 464.e1–464.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2024.10.033.
18. Chang K, Zhang L. Review article: steroid hormones and uterine vascular adaptation to pregnancy. *Reprod Sci* 2008; 15(4): 336–348. doi: 10.1177/1933719108317975.
19. Çintesun E, Çintesun FN, Mammadova N et al. The influence of vaginal progesterone on Uterine Artery Pulsatility Index. *Ginekol Pol.* doi: 10.5603/GPa.2020.0178. Online ahead of print.
20. Gooi JH, Richardson ML, Jelinic M et al. Enhanced uterine artery stiffness in aged pregnant relaxin mutant mice is reversed with exogenous relaxin treatment. *Biol Reprod* 2013; 89(1): 18. doi: 10.1095/biolreprod.113.108118.

ORCID autorov

M. Michna 0009-0009-5995-7038
K. Balasičová 0000-0001-5322-4276
S. Toporcerová 0000-0003-3562-7703

Doručené/Submitted: 5. 10. 2025

Prijaté/Accepted: 2. 11. 2025

MUDr. Katarína Balasičová, PhD.

Centrum asistovanej reprodukcie

GynCare a.s.

Magnezitárska 2/C

040 13 Košice

Slovenská republika

katarina.balasicova@gynCare.sk