

# Preeklampsija i perinatalni ishod

---

**Baran, Marina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:012037>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-04**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Marina Baran**

**Preeklampsija i perinatalni ishod**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Josipa Juras, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## **Popis kratica**

**NK** – stanice prirodne ubojice (eng. *natural killer cells*)

**sFlt-1** – fms-u slična tirozin kinaza 1 (eng. *fms-like tyrosine kinase 1*)

**PIGF** – placentalni faktor rasta (eng. *Placental growth factor* )

**VEGF** – vaskularni endotelni faktor rasta (eng. *Vascular endothelial growth factor* )

**BMI** – indeks tjelesne težine (eng. *Body mass index*)

**BNP** – natriuretski peptid tipa B (eng. *B-Type Natriuretic Peptide*)

# Sadržaj

Sažetak .....	1
Summary .....	2
Uvod.....	3
Definicija .....	3
Klasifikacija .....	3
Epidemiologija.....	4
Metode dijagnostike.....	4
Rizični čimbenici .....	6
Patogeneza .....	7
Najčešći perinatalni ishodi.....	9
Preispitivanje hipoteze o patofiziologiji .....	10
Hipoteza o dva fenotipa preeklampsije.....	10
Latentna faza preeklampsije .....	12
Postpartalna preeklampsija .....	15
Prevenција preeklampsije i lošeg perinatalnog ishoda povezanog s preeklampsijom .....	20
Liječenje.....	21
Zaključak .....	24
Zahvale.....	25
Literatura.....	26
Životopis .....	33

## Sažetak

Naslov: Preeklampsija i perinatalni ishod

Autor: Marina Baran

Preeklampsija je multisistemna bolest trudnica koja se definira kao novonastala hipertenzija s proteinurijom, organskim zatajenjem ili oboje nakon 20. tjedna gestacije. Može zahvatiti mozak, bubrege, jetru, hematološki sustav, pluća i posteljicu. Dijeli se na antenatalnu, koja može biti rana ako se javi prije 34. tjedna gestacije ili kasna ako se javi u ili nakon 34. tjedna gestacije, te na postnatalnu preeklampsiju. Smatra se da je preeklampsija posljedica loše implantacije placente i imunoloških mehanizama koji uzrokuju upalne promjene krvnih žila i endotelnu disfunkciju. Najčešći perinatalni ishodi preeklampsije su prijevremeni porod i intrauterini zastoj rasta, a može uzrokovati i mrtvorodenost. Dva su različita fenotipa preeklampsije: preeklampsija s intrauterinim zastojem rasta i preeklampsija bez intrauterinog zastoja rasta. Preeklampsiju s intrauterinim zastojem rasta fetusa karakterizira mali srčani minutni volumen i visoki periferni vaskularni otpor, za razliku od preeklampsije bez intrauterinog zastoja rasta koju karakterizira veliki srčani minutni volumen i niski periferni vaskularni otpor. Acetilsalicilna kiselina je jedina dokazano djelotvorna terapija za prevenciju preeklampsije. Ako se preeklampsija pojavi u 37. tjednu gestacije ili kasnije, porod je jedini pravilan izbor liječenja. Dosadašnje smjernice liječenja preeklampsije preporučaju upotrebu antihipertenziva za snižavanje krvnog tlaka. Hipoteza o dva fenotipa preeklampsije nudi mogućnost individualiziranog pristupa terapiji, ovisno o hemodinamskim parametrima majke.

Ključne riječi: preeklampsija, perinatalni ishod, intrauterini zastoj rasta, srčani minutni volumen, postpartalna preeklampsija; prevencija

## Summary

Title: Preeclampsia and perinatal outcome

Author: Marina Baran

Preeclampsia is a multisystem pregnancy disease defined as new onset hypertension with proteinuria, organ dysfunction, or both after 20 weeks gestation. It can affect the brain, the kidneys, the liver, the hematological system, the lungs, and the placenta. Preeclampsia can be classified as antenatal, early antenatal if it occurs before 34 weeks gestation, late antenatal if it occurs at 34 weeks or later, and postnatal. Preeclampsia is believed to be caused by poor placental implantation and immunological involvement which cause vascular inflammation and endothelial dysfunction. Preterm birth and intrauterine growth restriction are among the most common perinatal outcomes of preeclampsia. It can also cause stillbirth. There are two different phenotypes of preeclampsia: preeclampsia with fetal growth restriction and preeclampsia without fetal growth restriction. Preeclampsia with fetal growth restriction is characterized by low cardiac output and high peripheral vascular resistance, whereas preeclampsia without fetal growth restriction is characterized by high cardiac output and low peripheral vascular resistance. Acetylsalicylic acid is the only evidence-based preventive drug treatment for preeclampsia. Should preeclampsia occur at 37 weeks gestation or later, initiating birth is the only suitable therapy. Preeclampsia management protocols suggest antihypertensive drug therapy to reduce blood pressure. The hypothesis of two phenotypes of preeclampsia offers personalized therapy approach possibilities depending on the cardiac parameters of the mother.

Key words: Preeclampsia, Perinatal outcome, Cardiac output, Intrauterine growth restriction, Postpartal preeclampsia; prevention

## **Uvod**

### **Definicija**

Hipertenzivni poremećaji u trudnoći drugi su uzrok maternalne smrtnosti u svijetu (1). Klasificiraju se kao kronična hipertenzija, gestacijska hipertenzija, preeklampsija i preeklampsija superponirana na kroničnu hipertenziju (2). U ovom radu fokusirat ću se na preeklampsiju.

Definicija preeklampsije mijenjala se od jednostavne, koja je podrazumijevala samo hipertenziju s proteinurijom, do opširnije definicije koja prepoznaje preeklampsiju kao multisistemnu bolest. Međunarodne smjernice definiraju preeklampsiju kao novonastalu hipertenziju (sistolički tlak  $\geq$  140 mm Hg ili dijastolički tlak  $\geq$  90 mm Hg ili oboje) s proteinurijom, organskim zatajenjem ili oboje nakon 20. tjedna gestacije (3).

Preeklampsija može zahvatiti više organa, uključujući mozak, što se očituje kao jake glavobolje, vidni poremećaji ili konvulzije. Zahvati li bubreg, može doći do proteinurije i abnormalnih nalaza bubrežne funkcije. Ako je zahvaćena jetra, mogu se javiti bol u epigastriju i abnormalni nalaze jetrene funkcije. Zahvaćanje hematološkog sustava očituje se kao trombocitopenija ili koagulacija, a može zahvatiti i pluća uzrokujući nisku saturaciju kisikom ili plućni edem. Konačno, preeklampsija može zahvatiti i placentu uzrokujući intrauterini zastoj rasta fetusa (4).

### **Klasifikacija**

Iako se smatralo da je porod jedina i konačna terapija za preeklampsiju, prepoznato je da se preeklampsija pojavljuje u antenatalnom i u postnatalnom periodu. Antenatalna preeklampsija dijeli se temeljem gestacijske dobi na ranu (do 34. tjedana trudnoće) i kasnu (u 34. tjednu trudnoće i kasnije) (5). Rana preeklampsija povezuje se s abnormalnim nalazom Dopplera arterija



maternice, intrauterinim zastojem rasta te nepovoljnim perinatalnim ishodom (6). Također predstavlja značajan dodatan rizik za majku, budući da je maternalni mortalitet u slučaju preeklampsije prije 32. tjedna trudnoće, po nekim izvorima, i do 20 puta veći nego kod pojave preeklampsije nakon 37. tjedna (7). Kasna preeklampsija povezuje se s normalnim ili blago povišenim indeksom otpora arterija maternice, ima manji utjecaj na fetus te uglavnom rezultira boljim perinatalnim ishodom (6).

Postnatalna preeklampsija može se javiti neposredno nakon poroda, unutar 48 sati ili može biti odgođena i javiti se od 48 sati do 6 tjedana nakon poroda. Dijagnoza postpartalne preeklampsije postavlja se ako postoji teška hipertenzija  $\geq 160/110$  mm Hg bez zahvaćanja ostalih organa kod žena koje nemaju povijest hipertenzije ili hipertenzija  $\geq 140/90$  mm Hg sa znakovima zahvaćanja ostalih organskih sustava (8), o čemu će biti riječi kasnije.

## **Epidemiologija**

Hipertenzivni poremećaji u trudnoći uzrokuju komplikacije u otprilike 10% trudnoća (9). Procjenjuje se da preeklampsija uzrokuje komplikacije u otprilike 3-5% trudnoća i najmanje 42.000 maternalnih smrti godišnje, od čega su više pogođene žene u zemljama s niskim i srednjim dohotkom koje imaju manje sredstava te u kojima žene imaju slabiji pristup zdravstvenoj zaštiti, pa time i prikladnoj opstetričkoj njezi (4).

## **Metode dijagnostike**

Mjerenje krvnog tlaka izvodi se u sjedećem položaju manžetom odgovarajuće veličine na nadlaktici u razini srca. Zlatni standard otkrivanja proteinurije je 24-satni urin u kojem se nalazi

300 ili više mg proteina, međutim zbog složenosti prikupljanja urina i mogućnosti pogreške, brže i pouzdane metode su mjerenje omjera proteina i kreatinina te omjera albumina i kreatina u jednokratnom uzorku. Omjer proteina i kreatina veći ili jednak 30 mg/mol-u te omjer albumina i kreatinina veći od 8 mg/mol-u ukazuju na klinički značajnu proteinuriju. U uvjetima bez laboratorijskih mogućnosti testiranja, test traka za urin koja pokazuje 2+ ili više smatra se klinički značajnom proteinurijom.

Klinička dijagnoza preeklampsije postavlja se na temelju dijagnosticirane gestacijske hipertenzije (sistolčki tlak  $\geq$  140 mm Hg ili dijastolički tlak  $\geq$  90 mm Hg ili oboje) uz jedno ili više novonastalih stanja u ili nakon 20. tjedna gestacije: proteinurija (npr. omjer proteina i kreatina  $\geq$  30 mg/mmol), disfunkcija organa majke, npr. akutna bubrežna ozljeda (kreatinin  $\geq$  90  $\mu$ mol/L), zahvaćena jetra (povišenje alanin aminotransferaza ili aspartat aminotransferaza  $>$  40 IU/L) s ili bez bolova u gornjem desnom kvadrantu ili epigastriju, neurološke komplikacije (npr. jake glavobolje, izmijenjen mentalni status, vidni poremećaji, konvulzije), hematološke komplikacije ( $<$ 150.000/ $\mu$ L trombocita, diseminirana intravaskularna koagulacija, hemoliza) ili uteroplacentarna disfunkcija (npr. intrauterini zastoje rasta, Doppler zvučne abnormalnosti u umbilikalnim arterijama, mrtvorodenost).

Kod trudnica koje već imaju dijagnosticiranu hipertenziju, preeklampsija se dijagnosticira ili novonastalom proteinurijom ili organskom disfunkcijom. Postavljanje dijagnoze preeklampsije otežano je u slučaju trudnica koje nemaju povijest bolesti, što je čest slučaj u zemljama niskog dohotka te kod žena koje imaju već postojeću hipertenziju ili bubrežnu bolest na početku trudnoće (4).

## Rizični čimbenici

Najveći rizični čimbenik za preeklampsiju je preeklampsija u prošloj trudnoći. Rizik za ponovnu pojavu preeklampsije kod žena koje su već imale preeklampsiju je 8 puta veći iako je nešto manji ako je preeklampsija dijagnosticirana u prvoj trudnoći, ali ne i u sljedećoj (4). Procjenjuje se da će 25-30% trudnica koje su imale ranu preeklampsiju ponovo razviti preeklampsiju u sljedećoj trudnoći (10). Postojeća kronična hipertenzija povećava rizik za preeklampsiju 5 puta (11), a pregestacijski dijabetes ovisan o inzulinu učesterostručuje vjerojatnost pojave preeklampsije (10). Nuliparitet je bitan čimbenik rizika koji gotovo utrostručuje rizik od preeklampsije (11). Višeplodna trudnoća također gotovo utrostručuje rizik za preeklampsiju, kao i preeklampsija u obiteljskoj anamnezi te pregestacijski indeks tjelesne težine veći od 30 kg/m<sup>2</sup>. Intrauterini zastoj rasta, mrtvorodenost, abrupcija posteljice i ostale opstetričke komplikacije u prošlim trudnoćama također upućuju na povećani rizik od preeklampsije, što bi mogao biti odraz moguće zajedničke patofiziologije kliničkih fenotipa povezanih s disfunkcijom posteljice (4). U Tablici 1 prikazani su rezultati dvaju istraživanja o rizičnim čimbenicima za preeklampsiju (11,12).

Tablica 1. Rizični čimbenici za preeklampsiju prema Chappell i sur. (11,12)

	Združeni neprilagođeni relativni rizik (95% CI) (12)	Neprilagođeni relativni rizik (95% CI) (11)
<b>Prethodna preeklampsija</b>	8,4 (7,1–9,9)	7,19 (5,85–8,83)
<b>Kronična hipertenzija</b>	5·1 (4·0–6·5)	-
<b>Pregestacijski dijabetes</b>	3,7 (3,1–4,3)	3,56 (2,54–4,99)
<b>Maternalna dob &lt;17 godina</b>	-	2,98 (0,39–22,76)

<b>Višeploidna trudnoća</b>	2,9 (2,6–3,1)	2,93 (2,04–4,21) za blizance, 2,83 (1,25–6,40) za trojke
<b>Obiteljska anamneza preeklampsije</b>	-	2,90 (1,70–4,93)
<b>Antifosfolipidni sindrom</b>	2,8 (1,8–4,3)	9,72 (4,34–21,75)
<b>BMI prije trudnoće &gt;30 kg/m<sup>2</sup></b>	2,8 (2,6–3,1)	-
<b>Sistemska eritemski lupus</b>	2,5 (1,0–6,3)	-
<b>Prethodna mrtvorodenost</b>	2,4 (1,7–3,4)	-
<b>Nuliparitet</b>	2,1 (1,9–2,4)	2,91 (1,28–6,61)
<b>Prethodna abrupcija placente</b>	2,0 (1,4–2,7)	-
<b>Tehnike potpomognute oplodnje</b>	1,8 (1,6–2,1)	-
<b>Kronična bubrežna bolest</b>	1,8 (1,5–2,1)	-
<b>Dob majke &gt;40 godina</b>	1,5 (1,2–2,0)	1,68 (1,23–2,29) za primipare, (1,34–2,87) za multipare
<b>Intrauterini zastoj rasta</b>	1,4 (0,6–3,0)	-
<b>Dob majke &gt;35 godina</b>	1,2 (1,1–1,3)	-

## Patogeneza

U ranom stadiju normalne trudnoće, remodeliranjem krvnih žila maternice stvaraju se optimalni uvjeti za izmjenu kisika i nutrijenata tijekom trudnoće (4). Stanice trofoblasta, zajedno s NK-stanicama i makrofazima, migriraju kroz unutarnju trećinu miometrija i mijenjaju spiralne arterije na način da uklanjaju glatkomišićni sloj te ostavljaju terminalni dio spiralnih arterija otvorenima, što rezultira velikim kapacitetom i malim otporom (4,13). Smanjena perfuzija, velika brzina protoka i turbulentan tok zbog neodgovarajuće remodeliranih spiralnih arterija uzrokuju placentalnu ishemiju i oksidativni stres, oštećuju resice placente i uzrokuju abnormalne razine angiogenetskih faktora rasta (11,14,15). Za opisanu patologiju koristi se termin maternalna

vaskularna malperfuzija, a histološki ju karakterizira smanjena veličina placente, infarkt, abnormalan razvoj resica placente te nedostatna transformacija spiralnih arterija (13).

Potencijalno veliku ulogu kao okidač kaskade koja uzrokuje lošu implantaciju placente ima imunološki nesklad majčinih i očevih antigena (16). Imunološki sustav aktivno sudjeluje u pravilnoj i patološkoj interakciji između trofoblasta i decidue (4). U drugom tromjesečju trudnoće, patološki promijenjena placenta luči povišene količine anti-angiogenetskih faktora koji uzrokuju upalne promjene žila i endotelnu disfunkciju (13). Proupalni citokini i anti-angiogenetske molekule, kao što su topiva fms-u slična tirozin kinaza 1 (sFlt-1) i topivi endoglin, djeluju na endotel majčinih žila uzrokujući lokalno otpuštanje faktora koji dodatno pogoršavaju disfunkciju endotela, tromboksana, proupalnih citokina, a moguće i samog sFlt-1, dok istovremeno suprimiraju otpuštanje pro-angiogenetskog placentalnog faktora rasta (PIGF). SFlt-1 je anti-angiogenetski protein koji se veže za receptor za vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF) i time sprječava signalizaciju endotelu arterija da održavaju vazodilataciju (4). Iako vezanje sFlt-1 na VEGF nije primarni patofiziološki događaj u preeklampsiji, povišene koncentracije sFlt-1 uočene su tjednima prije kliničke pojave preeklampsije i tijekom preeklampsije (17). Cjelogenomska asocijacijska studija otkrila je da je lokus kraj FLT1 gena koji kodira sFlt-1 jedini u cijelom fetalnom genomu koji je značajno povezan s preeklampsijom (18). Hipoteza o lošoj implantaciji placente mogla bi objasniti intrauterini zastoje rasta u preeklampsiji, dok bi hipoteza o imunološkom posredovanju objasnila nuliparitet kao faktor rizika (4,11). Žene s komorbiditetima kao što su dijabetes ili kronična hipertenzija, starije od 40 te pretile, vjerojatnije imaju već postojeću disfunkciju endotela, što bi objasnilo povećani rizik za razvoj preeklampsije (4).

## Najčešći perinatalni ishodi

Maternalni i perinatalni ishodi preeklampsije obično ovise o više faktora: gestacijskom dobu u kojem je došlo do preeklampsije, opsegu u kojem se bolest pojavila, postojanju višeploidne trudnoće te već postojećim komorbiditetima kao što su pregestacijski dijabetes, bubrežna bolest ili trombofilije (19). Perinatalne komplikacije uključuju prijevremeni porod, intrauterini zastoj rasta, malu porođajnu težinu, neurološke ozljede kao posljedicu hipoksije, perinatalnu smrt te dugoročne kardiovaskularne posljedice vezane za malu porođajnu težinu (20).

Prijevremeni porod definira se kao porod u ili nakon 20. tjedna gestacije do 37. tjedna gestacije (21). Ranim prijevremenim porodom smatra se porod prije 34. tjedna gestacije. Procjenjuje se da ishod 15-67% trudnoća s preeklampsijom završava prijevremenim porodom. Intrauterinim zastojem rasta smatra se težina fetusa ispod 10. centila za gestacijsku dob, a javlja se u 10-25% trudnoća s preeklampsijom, češće s ranom preeklampsijom. Malom porođajnom težinom smatra se težina fetusa ispod 10. centila. Prema hipotezi o fetalnim korijenima adultne bolesti, intrauterini zastoj u rastu i mala porođajna težina predstavljaju veliki rizik za prijevremenu aterosklerozu. Perinatalna smrt definira se kao mrtvorodenost u razdoblju od navršenog 22. tjedna gestacije (ili težine 500 grama) ili smrt novorođenčeta unutar 7 dana od rođenja. Smatra se da 1-2% preeklampsija kao posljedicu imaju perinatalnu smrt (20).

Istraživanje Yang i sur. uspoređivalo je perinatalni ishod između populacije Švedske i Kine. Prevalencija preeklampsije bila je slična u Švedskoj i Kini. Pratili su prijevremene porode (prije navršenih 37 tjedana gestacije), mrtvorodenost i rezultat Apgar testa nakon 5 minuta (rezultat manji od 7 smatrao se niskim). Pretilost te prevalencija kroničnog dijabetesa i gestacijskog dijabetesa bili su značajno viši kod žena u Kini nego u Švedskoj. Prevalencija hipertenzijskih poremećaja u trudnoći bila je gotovo jednaka, ali je od svih slučajeva preeklampsije prevalencija

blage preeklampsije (samo hipertenzija i proteinurija  $\geq 300$  mg/24 h bez znakova zahvaćenosti drugih organskih sustava) bila veća u Švedskoj, dok je prevalencija teške preeklampsije bila veća u Kini. Kina je imala veći postotak mrtvorodenosti (4,6%) od Švedske (0,4%) te nešto manje niskog rezultata u Apgar testu nakon 5 minuta. Postoci niske porođajne težine bili su slični u Kini i Švedskoj za blagu preeklampsiju (9,5% u Švedskoj i 10,1% u Kini) i za tešku preeklampsiju (37,5% u Švedskoj i 37,1% u Kini), u kojoj je postotak niske porođajne težine kao posljedice preeklampsije više nego trostruko veći. Prosječna gestacijska dob i porođajna težina bile su značajno veće u Švedskoj. Istraživanje pokazuje razliku između zemalja različitih dohodaka, jednu visokog i jednu srednjeg dohotka, što uz kulturološke razlike i kvalitetu zdravstvene zaštite, utječe na perinatalni ishod (22).

## **Preispitivanje hipoteze o patofiziologiji**

### **Hipoteza o dva fenotipa preeklampsije**

Prema klasičnom shvaćanju hipoteze o preeklampsiji, cilj je smanjenje krvnog tlaka vazodilatatorima u slučaju teškog oblika preeklampsije kako ne bi došlo do edema pluća zbog povećane propusnosti oštećenog endotela, odnosno prevencija prepunjenosti krvožilnog sustava ograničavanjem unosa tekućine, što bi upućivalo na vazokonstrikciju i povećan intravaskularni volumen u podlozi preeklampsije. S mehaničkog i fiziološkog stajališta, nije vjerojatno da ta dva entiteta postoje u isto vrijeme kod iste osobe. Vjerojatnije je da se vazokonstrikcija javlja uz smanjen intravaskularni volumen, a relativna vazodilatacija uz povećan intravaskularni volumen. Sve je više dokaza da bi preeklampsija mogla biti uzrokovana upravo dvama suprotnim

mehanizmima koji se javljaju u obliku dva navedena ekstrema (23). Rana preeklampsija povezuje se s malim srčanim minutnim volumenom i visokim vaskularnim otporom, što je u suprotnosti s rezultatima longitudinalne studije Easterling i sur. koja je pokazala da žene s preeklampsijom imaju veći srčani minutni volumen od zdravih žena (6,24). Objašnjenje za ove kontradiktorne nalaze bila je gestacijska dob u kojoj se pojavila preeklampsija – rana preeklampsija povezivala se s malim srčanim minutnim volumenom i visokim vaskularnim otporom, dok se kasna preeklampsija povezivala s velikim srčanim minutnim volumenom, normalnim ili niskim vaskularnim otporom te povećanim intravaskularnim volumenom (23). Nedavno prospektivno presječno istraživanje Tay i sur. pratilo je kardiovaskularne parametre 45 trudnica s patološkim trudnoćama između 24. i 40. tjedna trudnoće. Budući da se kardiovaskularni parametri mijenjaju ovisno o gestacijskom dobu, svi podaci prilagođeni su usporedbom sa zdravim trudnicama korištenjem Z-scoring tehnike. Trudnice su podijeljene u 3 skupine – trudnice s preeklampsijom, trudnice s intrauterinim zastojem rasta i trudnice s preeklampsijom i intrauterinim zastojem rasta. Pokazalo se da je prava razlika u kardiovaskularnim parametrima zapravo u preeklampsiji s intrauterinim zastojem rasta i preeklampsiji s normalnim fetalnim rastom (25). Intrauterini zastoj rasta češće se pojavljuje s ranom preeklampsijom, međutim dijagnoza intrauterinog zastoja rasta ima sličan učinak na kardiovaskularne parametre majke kao i slučajevi preeklampsije s intrauterinim zastojem rasta, neovisno o gestacijskom dobu (25,26). Masini i sur. predlažu stoga da prava podjela preeklampsije nije na ranu i kasnu preeklampsiju, već na preeklampsiju s i bez intrauterinog zastoja rasta. Takvo razumijevanje preeklampsije ponudilo bi bolje objašnjenje kliničkih opažanja te individualiziranu prilagodbu terapije (23).

Da bi objasnili postojanje dva fenotipa preeklampsije s dijametralno suprotnim kardiovaskularnim karakteristikama, Masini i sur. napravili su usporedbu s hipertenzijom izvan trudnoće. Esencijalna



hipertenzija može se podijeliti u tri osnovne grupe koje se razlikuju fenotipski po dobu kada se hipertenzija prvi put javlja i po obrascu povišenja tlaka na sistoličku, dijastoličku te sistoličku i dijastoličku (27). Izolirana sistolička hipertenzija javlja se najčešće kod mladih ljudi i kod onih starijih od 60, za razliku od sistoličke i dijastoličke hipertenzije koja prevladava u dobi od 30-60 godina (23). Krvni tlak računa se kao umnožak srčanog minutnog volumena i perifernog vaskularnog otpora. Hemodinamske studije pokazale su da je sistolička i dijastolička hipertenzija uglavnom povezana povišenim perifernim vaskularnim otporom i ireverzibilna, za razliku od izolirane sistoličke hipertenzije kod mladih ljudi koji imaju povećan srčani minutni volumen s niskim ili normalnim vaskularnim otporom (23,28). Postoje hipoteze da hipertenzija počinje kao stanje velikog srčanog minutnog volumena koji dovodi do povećanja otpora u žilama kako bi se ograničila perfuzija i time se pretvara u stanje malog srčanog minutnog volumena i visokog vaskularnog otpora (29). U tom slučaju postavlja se pitanje bi li intervencija za vrijeme faze velikog srčanog minutnog volumena prevenirala remodeliranje žila, a time i razvoj trajne hipertenzije (23). Za razliku od hipertenzije kod mladih, kod starijih osoba glavna karakteristika izolirane sistoličke hipertenzije je povećana krutost aorte, a ne povećan srčani minutni volumen ili vaskularni otpor (30).

### **Latentna faza preeklampsije**

Trudnoća je stanje fiziološkog povećanja volumena intravaskularne i ekstravaskularne tekućine, što je potencijalni izvor stresa za majčin kardiovaskularni sustav i primjećuje se kod žena koje imaju kardiološke znakove volumnog preopterećenja tijekom nekomplikiranog trećeg tromjesečja, a očituju se kao porast srčanog minutnog volumena tijekom drugog tromjesečja do platoa u trećem tromjesečju, uz smanjenje perifernog vaskularnog otpora koji je najmanji početkom trećeg tromjesečja (31,32). Promjena srčanog minutnog volumena nedavno se pokazala kao bitna

odrednica rodne mase (33). Što je veći srčani minutni volumen, to je veća rodna masa novorođenčeta i obrnuto. Masini i sur. pretpostavljaju da postoji latentna faza preeklampsije u kojoj su opažanja od prvog tromjesečja do kraja trudnoće pokazala tri različita obrasca promjene srčanog minutnog volumena i vaskularnog otpora (23). Rana preeklampsija s intrauterinim zastojem rasta od prvog tromjesečja prezentira se visokim vaskularnim otporom, što se povezuje s nemogućnošću potrebnog povećanja srčanog minutnog volumena s prvog na drugo tromjesečje (34,35). Nemogućnost adekvatnog povećanja srčanog minutnog volumena najvjerojatnije je posljedica velike količine ekstracelularne tekućine koja je već prisutna u prvom tromjesečju rane preeklampsije (36). Bitno je također napomenuti da se pokazalo da žene koje razviju ranu preeklampsiju s intrauterinim zastojem rasta imaju mali srčani minutni volumen i visoki vaskularni otpor i prije začeća (34,37). Dio žena koje imaju fenotip (kasne) preeklampsije s malim srčanim minutnim volumenom i visokim vaskularnim otporom u trećem tromjesečju u početku su imale veliki srčani minutni volumen i niski vaskularni otpor, međutim, došlo je do obrata tijekom trudnoće za vrijeme kojeg se u jednom trenutku doimalo kao da su kardiovaskularne funkcije uredne (23,38). Objašnjenje za taj obrat mogla bi biti disfunkcija endotela nastala radi volumnog preopterećenja i posljedični porast perifernog otpora, što se susreće i u trećem tromjesečju pretilih žena s nekomplikiranom trudnoćom, kao i kod pacijenata na hemodijalizi koji nisu trudni te u akutnom zatajenju srca (39–41). Kasna preeklampsija često se viđa kod pretilih žena i obilježava ju veliki srčani minutni volumen tijekom cijele trudnoće, uključujući i klinički stadij preeklampsije, porod i postpartalno razdoblje (42). Hipotezi o dualnoj etiologiji preeklampsije, na koju upućuju različita obilježja kardiovaskularnih funkcija, u prilog govori i istraživanje Verlohren i sur. koje je pokazalo kako su pacijentice s ranom preeklampsijom i povećanim vaskularnim otporom imale veći udio novorođenčadi male za gestacijsku dob (ispod 10. centila), za razliku od

žena s kasnom preeklampsijom koje su imale veći udio novorođenčadi velike za gestacijsku dob (iznad 90. centila) (43).

Od vrlo ranog gestacijskog doba majčin kardiovaskularni sustav u trudnoći prolazi kroz promjene koje su ključne za zdravu trudnoću, od kojih su najbitnije povećanje volumena krvi, centralna hemodinamika, promjena srčane mase i arterijska vaskularna funkcija (23). U trudnoći volumen krvi poveća se za 40% do termina poroda (44). Srčani minutni volumen počinje se povećavati ubrzo nakon početka trudnoće. Masini i sur. proveli su istraživanje u kojem su zaključili da maksimalni porast srčanog minutnog volumena iznosi 17.5% iznad vrijednosti prije trudnoće (+1,05 L/min) te da se događa u 12,5. tjednu gestacije mjereno metodom udisanja inertnog plina ili u 10,4. tjednu gestacije 7,7% iznad vrijednosti prije trudnoće (+0,47 L/min) ako se mjeri korištenjem brzine pulsog vala (45). Povećanje srčanog minutnog volumena posljedica je više povećanja srčane frekvencije koja je najveća u trećem tromjesečju (20-24% veća nego prije trudnoće), a manje povećanja udarnog volumena (13% veći nego prije trudnoće) (46–48). Smanjenje perifernog vaskularnog otpora može se detektirati Dopplerom kao smanjenje impedancije arterija maternice, što se očituje od ranih stadija trudnoće, a posredovano je faktorima vazodilatacije, te je najniže u trećem tromjesečju kada je 30% manje nego prije trudnoće (46–50). Kao posljedica navedenih hemodinamskih promjena, dolazi do remodeliranja majčinog srca tako da se šupljina lijeve klijetke poveća proporcionalno zadebljanju stijenke lijeve klijetke, odnosno dolazi do značajne hipertrofije miokarda koja je odraz povećanog volumnog opterećenja (23,51). Zadnjih par desetljeća prepoznata je važnost praćenja kardiovaskularnih funkcija u trudnoći kao posljedica mnoštva radova koji pokazuju značajnu povezanost između kardiovaskularnih funkcija majke i različitih poremećaja kao što su preeklampsija, intrauterini zastoj rasta i gestacijski dijabetes. Arterijska funkcija i hemodinamika cirkulacije fokus su istraživanja vezanih uz

preeklampsiju. Arterijsku funkciju definira krutost arterije, koju pak karakteriziraju brzina pulsnog vala (brzina protoka krvi), augmentacijski indeks i funkcija endotela. Brzina pulsnog vala mjeri se neinvazivnim metodama kao što su kompjuterska oscilometrija, aplanacijska tonometrija i Doppler na karotidnoj i femoralnoj arteriji (23). Prema istraživanju Katsipi i sur. brzina pulsnog vala pokazala je stopu detekcije pojave rane preeklampsije u 82% slučajeva, od kojih je 10% bilo lažno pozitivnih, a u kombinaciji sa sFlt-1 taj postotak došao je i do 90-92%, za razliku od kasne preeklampsije u kojoj je brzina udarnog vala pokazala stopu detekcije od tek 20% (52). Tonometrijom ili oscilometrijom iz brahialnog ili radialnog oblika vala može se izmjeriti i augmentacijski indeks. Značajno više vrijednosti augmentacijskog indeksa opažene su u subkliničkoj fazi preeklampsije (53). Funkcija endotela mjeri se na temelju dilatacije arterija u nadlaktici ili podlaktici koje se kao posljedica protoka krvi normalno šire 10-15%, a ako je vazodilatacija manja od 5%, ukazuje na disfunkciju endotela (23). U usporedbi sa zdravim trudnicama, kod visokorizičnih žena koje su razvile preeklampsiju uočena je smanjena dilatacija arterija u prvoj polovici trudnoće (54).

## **Postpartalna preeklampsija**

Preeklampsija se u većini slučajeva pojavljuje antenatalno, međutim, javlja se i postpartalno te ima značajan utjecaj na maternalnu smrtnost i morbiditet (55). Iako se visok tlak u postpartalnom periodu najčešće vidi u žena s hipertenzivnim poremećajima antenatalno, može se pojaviti i postpartalno. U tom bi se slučaju trebala uzeti u obzir dijagnoza postpartalne preeklampsije (8). Pretpostavlja se da između 0,3 i 25,7% žena u SAD-u razvije postpartalnu hipertenziju (56). Taj veliki raspon objašnjava se ili blažim slučajevima koji prođu nezamijećeno ili činjenicom da mnogi

liječnici nisu upoznati s postpartalnom hipertenzijom i njenim potencijalnim maternalnim ishodima. Postpartalna preeklampsija može biti neposredna, unutar 48 sati od poroda, i odgođena, 48 sati do 6 tjedana nakon poroda. Upitno je je li postpartalna preeklampsija različit entitet od antepartalne preeklampsije. Zasad nema dokaza da proteinurija uz tlak 140/90 mm Hg i više ima gori klinički ishod od same postpartalne hipertenzije, ali ipak se preporučuje praćenje proteinurije budući da su potrebna dodatna istraživanja koja bi utvrdila utjecaj proteinurije na klinički ishod. Hausprung i sur. preporučuju da se termin postpartalna hipertenzija koristi za žene koje imaju tlak  $\geq 140/90$  mm Hg ili  $< 160/110$  mm Hg bez zahvaćanja ostalih organa ili drugih ozbiljnijih simptoma, a ako postoje ozbiljniji simptomi, uključujući i jako povišen tlak kod žena koje nemaju povijest hipertenzije, predlažu da se koristi termin postpartalna preeklampsija (8).

Rizični faktori za postpartalnu preeklampsiju slični su onima za antenatalnu preeklampsiju. Žene u dobi od 35 godina i više imaju duplo veći rizik od postpartalne preeklampsije, žene koje su pretile u trudnoći i imaju BMI  $> 40$  kg/m<sup>2</sup> imaju do 7,7 puta veći rizik, a žene crne rase imaju 2-4 puta veći rizik od postpartalne preeklampsije od ostalih rasa (57–60). Čini se da primipare nemaju veći rizik od postpartalne preeklampsije, za razliku od žena koje su imale hipertenzivni poremećaj u prethodnoj trudnoći (57).

Mnoga istraživanja došla su do zaključka da porod carskim rezom povećava rizik od postpartalne preeklampsije 2-7 puta u odnosu na vaginalni porod (57–60). S postpartalnom hipertenzijom povezuje se i davanje velikih količina intravenske tekućine tijekom trudova i poroda (60).

Postpartalna preeklampsija može se razviti kod žena koje prethodno nisu imale hipertenzivni poremećaj u trudnoći, kod žena koje su prije trudnoće imale kroničnu hipertenziju te nakon trudnoće u kojoj je postojao hipertenzivni poremećaj (8). U istraživanju Al-Safi i sur. 60% trudnica s odgođenom pojavom postpartalne preeklampsije nije imalo prethodni hipertenzivni poremećaj u

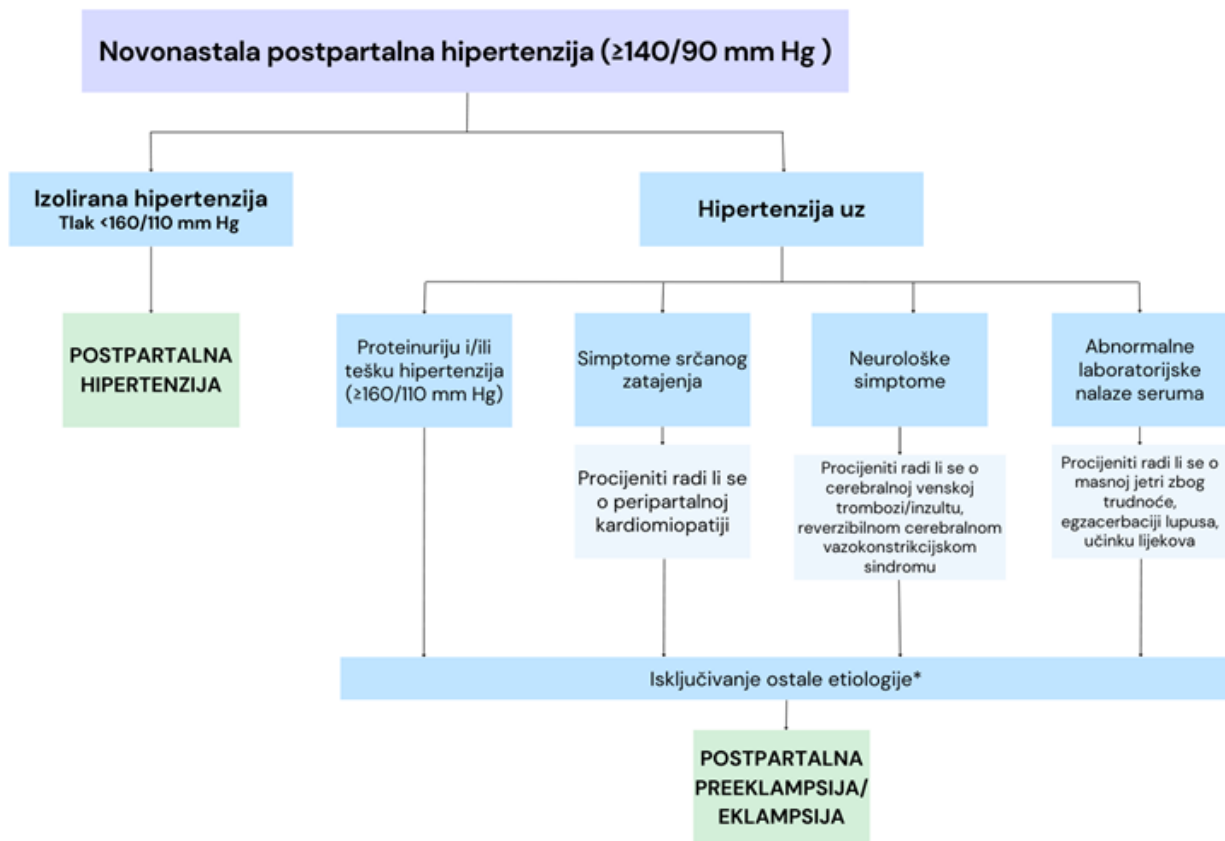
trudnoći (61). Kod većine žena odgođena postpartalna preeklampsija pojavila se unutar 7 do 10 dana od poroda, međutim zabilježeni su slučajevi pojave postpartalne preeklampsije i 3 mjeseca nakon poroda (62).

Najčešći simptomi postpartalne preeklampsije su neurološki, a posebno je učestala glavobolja koja se pojavljuje kod 60-70% žena kao glavni simptom (57,60,61). Iako su postpartalne glavobolje česte, ako se radi o refrakternim ili intenzivnim (poput udara groma) glavoboljama, bilo kakvim glavoboljama povezanim s izmijenjenim mentalnim statusom, konvulzijama, vizualnim poremećajima ili fokalnim neurološkim deficitima, potrebna je dodatna slikovna obrada i konzultacija s neurologom ili neurokirurgom. Diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze migrena, glavobolja nakon lumbalne punkcije, glavobolja vezana uz lijekove, cerebralna venska tromboza te sindrom reverzibilne cerebralne vazokonstrikcije. Ostali simptomi vezani su uz volumno opterećenje, kao što su bol u prsima, otežano disanje i periferni edemi. Prijedlog pristupa dijagnozi postpartalne hipertenzije prikazan je na Slici 1.

U nekim slučajevima postpartalna preeklampsija očituje se tek kao povišene vrijednosti tlaka izmjerene na pregledu kod liječnika primarne medicine ili kod kuće. Budući da većina žena bez antenatalnog hipertenzivnog poremećaja u trudnoći ne ide na pregled sljedećih 2 do 6 tjedana nakon otpusta iz bolnice, bitno je u neposrednom postpartalnom razdoblju educirati žene da prepoznaju moguće simptome postpartalne preeklampsije.

Laboratorijske pretrage žena kod kojih se sumnja na postpartalnu hipertenziju trebale bi uključivati nalaze elektrolita, bubrežne funkcije, broj trombocita, nalaze jetrenih enzima te proteina u urinu. Kod žena s neurološkim simptomima trebalo bi procijeniti postoji li potreba da se slikovnim metodama isključi cerebrovaskularni inzult ili posteriorna reverzibilna cerebralna encefalopatija

(8). U slučaju kliničkih znakova volumnog preopterećenja korisno je odrediti koncentraciju natriuretskog peptida tipa B (BNP) za potvrdu dijagnoze i planiranje terapije.



\*može postojati preklapanje između preeklampsije/eklampsije i drugih navedenih stanja

Slika 1. Prijedlog pristupa dijagnozi novonastale postpartalne hipertenzije prema Hauspurg i sur.

(8)

Osnova liječenja postpartalne preeklampsije je liječenje akutne hipertenzije. Preporuka je da se žene s teškom hipertenzijom  $\geq 160/110$  mm Hg liječe brzodjelujućim antihipertenzivima unutar 30-60 minuta, što uključuje intravensku primjenu labetalola, intravensku primjenu hidralazina i oralnu primjenu nifedipina kao prvu liniju terapije (63). Preporučena ciljana vrijednost nakon terapije je 140-150/90-100 mm Hg, a nakon početne stabilizacije žene bi trebale dobiti oralnu

antihipertenzivnu terapiju ako se hipertenzija nastavi. Magnezij sulfat preporučuje se kao terapija novonastale preeklampsije s neurološkim simptomima, posebice ako nastaju u prvom tjednu nakon poroda. Za liječenje dijagnosticiranog volumnog opterećenja preporuča se terapija intravenskim ili peroralnim furosemidom. Hauspurg i sur. preporučuju da žene nakon otpusta iz bolnice prate vrijednosti krvnog tlaka kod kuće kako bi se na vrijeme prepoznala teška hipertenzija i potencijalno smanjilo vrijeme do ponovne hospitalizacije (8).

Pokazalo se da su žene kod kojih se preeklampsija razvila postpartalno imale značajno više razine sFlt-1 i veći omjer sFlt-1 i PIGF od žena koje su ostale normotenzivne (64). Žene s postpartalnom hipertenzijom također imaju povišen broj T limfocita u odnosu na kontrolu te povišen broj NK stanica u odnosu na žene s antepartalnom preeklampsijom (65).

Rizik od maternalnog morbiditeta veći je u slučaju postpartalne preeklampsije nego u slučaju antepartalne preeklampsije. Žene koje su nakon poroda ponovno hospitalizirane radi novonastale hipertenzije, a koje su imale trudnoću bez komplikacija, imaju veću vjerojatnost razviti eklampsiju, moždani udar i teže morbiditete (66). Nadalje, hipertenzivni poremećaji u trudnoći nose rizik za kardiovaskularne bolesti u daljnjem životu, kao što su kronična hipertenzija i zatajenje srca (8). Zbog toga je potrebno posebno naglasiti važnost pravovremenog otkrivanja povišenog krvnog tlaka postpartalno te edukacije žena nakon otpusta iz bolnice, ali i edukacije zdravstvenih djelatnika (8).



## **Prevenција preeklampsije i lošeg perinatalnog ishoda povezanog s preeklampsijom**

Acetilsalicilna kiselina je trenutno jedina preventivna terapija preeklampsije za koju postoje čvrsti dokazi (4). Žene koje uzimaju acetilsalicilnu kiselinu u malim dozama od kraja prvog tromjesečja do 36. tjedna gestacije imaju 18% manji rizik za razvoj preeklampsije (67). Nije jasno kojim mehanizmom acetilsalicilna kiselina smanjuje rizik za razvoj preeklampsije, međutim postoji nekoliko teorija (4). Pretpostavlja se da bi acetilsalicilna kiselina mogla poboljšati implantaciju placente te da štiti krvne žile majke na način da smanjuje aktivnost trombocita, snižava koncentraciju tromboksana i povećava stvaranje prostaciklina (68).

Odluka o tome koja trudnica će dobiti profilaktički acetilsalicilnu kiselinu bazira se na procjeni kliničkih faktora rizika. Nije jasno je li učinkovitije uzimati acetilsalicilnu kiselinu navečer ili tijekom dana. Većina smjernica preporučuje dozu od 75-150 mg dnevno (4). Veliko istraživanje Hoffman i sur. provedeno u zemljama niskog dohotka na ženama koje su nulipare pokazalo je da uzimanje 81 mg acetilsalicilne kiseline dnevno počevši od prvog tromjesečja smanjuje rizik od preranog poroda i rane preeklampsije koja dovodi do poroda prije 34. tjedna gestacije te perinatalne smrti (21). Budući da je incidencija preeklampsije veća u zemljama niskog dohotka, ovo istraživanje moglo bi ponuditi alternativni pristup za određene grupe žena, posebice nulipara u navedenim državama. Rezultati istraživanja također pokazuju da bi niske doze acetilsalicilne kiseline (75-100 mg) mogle biti jednako učinkovite kao visoke (4). Ipak, budući da u istraživanju nije došlo do općeg smanjenja hipertenzivnih poremećaja u trudnoći, upitno je prevenira li acetilsalicilna kiselina uvijek preeklampsiju ili pomiče početak preeklampsije na kasnije gestacijsko doba (21). Preporuka je da se acetilsalicilna kiselina daje prije 16. tjedna gestacije, međutim istraživanje Meher i sur. pokazalo je da acetilsalicilna kiselina smanjuje pojavu

preeklampsije čak i ako se započne nakon 16. tjedna gestacije, stoga se predlaže da se terapija acetilsalicilnom kiselinom započne prije 16. tjedna gestacije ako je moguće, ali treba ju ponuditi i ženama do 22. tjedna gestacije (4,67,69). Budući da acetilsalicilna kiselina nosi mali rizik od postpartalnog krvarenja, pri donošenju odluke o terapiji acetilsalicilnom kiselinom treba usporediti taj rizik i potencijalnu ukupnu korist terapije (4).

Istraživanje Hofmeyr i sur. tvrdi da oralni unos 1g kalcija dnevno smanjuje rizik od preeklampsije, no upitno je odnosi li se to na sve žene ili samo na one sa slabim unosom kalcija putem hrane, stoga se davanje kalcija predlaže samo u područjima u kojima je unos kalcija nizak (4,70).

Sve je više dokaza da na rizik od novonastalog hipertenzivnog poremećaja u trudnoći i ostalih komplikacija, kao što su gubitak fetusa i malperfuzije placente utječe vrijednost krvnog tlaka prije trudnoće, i to ne samo kod hipertenzivnih žena, već i kod žena s prehipertenzijom (sistolčki tlak 130-139 mm Hg i dijastolički tlak 80-89 mm Hg) (23). Fizička aktivnost oporavlja vensku popustljivost kod žena koje su već imale preeklampsiju, te poboljšava funkciju arterija i smanjuje krvni tlak kod žena prije začeća, što se očituje kao poboljšanje srčanog minutnog volumena i vaskularnog otpora. Redovita fizička aktivnost prije začeća ima protektivan utjecaj na preeklampsiju, posebice na ranu preeklampsiju (71). Kako bi se ti učinci ostvarili, fizička aktivnost trebala bi biti dio programa edukacije pacijentica, nošenja sa stresom i promjene životnih navika (23).

## **Liječenje**

Preeklampsija je često progresivna bolest i općeprihvaćeni pristup liječenju je porod djeteta i posteljice, što je i jedini pravilni pristup ako se preeklampsija pojavila u 37. tjednu gestacije ili kasnije. U slučaju kada se preeklampsija pojavi prije 34. tjedna gestacije opravdano je zauzimanje

ekspektativnog stava do kasnijeg gestacijskog doba (4). Pokazalo se da bi takav pristup mogao smanjiti morbiditet novorođenčeta (72). Valja naglasiti da se majku i dijete u tom slučaju treba monitorirati i odlučiti se za porod ako postoje znakovi da je jedno od njih klinički ugroženo. Neki od znakova koji na to upućuju su eklamptičke konvulzije, edem pluća, abrupcija placente, abnormalni fetalni otkucaji srca ili abnormalan nalaz Dopplera (4). Nadalje, ako postoje laboratorijski nalazi trombocitopenije, hemolize, koagulopatije ili pogoršanja bubrežnih ili jetrenih testova, također bi trebalo razmotriti opciju poroda (73). Odluka o porodu između 34. i 37. tjedna gestacije je dilema između rizika za majku i dijete i treba ju donijeti u dogovoru s trudnicom.

Većina žena s preeklampsijom treba antihipertenzivnu terapiju (4). Ciljana vrijednost krvnog tlaka je  $\geq 135/85$  mm Hg (74). Antihipertenzivi koji se najčešće koriste su labetalol, nifedipin i metildopa (73). Intravenski labetalol ili hidralazin mogu se koristiti za liječenje teške hipertenzije, ali obavezno je monitoriranje fetalnih otkucaja srca budući da postoji rizik od fetalne bradikardije uzrokovane maternalnom hipotenzijom i smanjenom perfuzijom posteljice. Prednost oralnih antihipertenziva je njihova dostupnost, što je posebno korisno u zemljama niskog dohotka (4). Magnezijev sulfat smanjuje rizik eklamptičkih konvulzija za 58% kod žena s preeklampsijom te ga treba početi davati u slučaju neuroloških simptoma koji upućuju na visok rizik za eklampsiju, kao što su jake glavobolje ili ponavljajući skotomi u vidnom polju, najbolje intravenski (4,75).

Teorija o dva fenotipa preeklampsije, koja se mogu prepoznati neinvazivnim metodama u vrijeme latentne faze, nudi nove mogućnosti ciljanog pristupa liječenju preeklampsije i prolongiranju gestacije, uzimajući u obzir krvni tlak, srčani minutni volumen i vaskularni otpor (23). U slučaju niskog krvnog tlaka, niskog srčanog minutnog volumena i visokog vaskularnog otpora, koji se povezuju s intrauterinim zastojem rasta, upotreba donora dušikovog oksida (NO), koji povećava

volumen plazme, pokazala je poboljšanje brzine protoka krvi u umbilikalnoj arteriji na kraju dijastole te smanjenje perifernog otpora u arterijama majke, što ima povoljan učinak na maternalni i perinatalni ishod (76,77). Dosljedni nalazi kliničkih istraživanja koji povezuju smanjeni srčani minutni volumen i povećan vaskularni otpor uz ranu preeklampsiju omogućuju ciljanu farmakološku intervenciju usmjerenu na oporavljanje kardiovaskularnog statusa majke i poboljšanje perfuzije perifernih tkiva i posteljice (23). U slučaju velikog volumena krvi, velikog srčanog minutnog volumena i malog vaskularnog otpora, što su karakteristike kasne preeklampsije, odnosno preeklampsije bez intrauterinog zastoja rasta, terapija furosemidom postigla je smanjenje srčanog minutnog volumena te sistoličkog i dijastoličkog tlaka (78). Iako se diuretici rijetko koriste u liječenju preeklampsije, pokazalo se da terapija furosemidom i hidroklorotiazidom kod trudnica sa zatajenjem srca nije imala nikakve teratogene učinke, već manje nepovoljne učinke kao što su novorođenačka žutica, trombocitopenija, neravnoteža elektrolita i faktora zgrušavanja, što je otvorilo mnoge rasprave o uputama o izbjegavanju korištenja diuretika u trudnoći (23,79).

Masini i sur. preporučuju pristup liječenju hipertenzije baziran na parametrima kardiovaskularne hemodinamike majke u tri koraka:

1. evaluacija vrijednosti krvnog tlaka kako bi se pacijentice klasificirale temeljem sljedećih hemodinamskih parametara: srčana frekvencija majke, srčani minutni volumen, periferni vaskularni otpor
2. odabir prikladnog liječenja na temelju hemodinamskog profila, uzimajući u obzir farmakološki učinak antihipertenzivnih lijekova
3. hemodinamska evaluacija nakon 4 do 7 dana kako bi se potvrdio odgovor na terapiju (23).

## **Zaključak**

Teorija o dva fenotipa preeklampsije nudi mogućnost individualizacije pristupa pacijenticama i prilagođavanja terapije. Primjerice, ograničavanje unosa tekućine i primjena negativnog kronotropnog lijeka labetalola (koji može smanjiti srčani minutni volumen), a koji je dio većine protokola liječenja preeklampsije, neće dovesti do kliničkog poboljšanja kod žena sa smanjenim intravaskularnim volumenom i malim srčanim minutnim volumenom, a time ni do poboljšanja uteroplacentarne cirkulacije i stanja fetusa. „Slijepo“ davanje terapije ženama s preeklampsijom može dovesti do smanjenja krvnog tlaka, ali ne uzima u obzir utjecaj na kardiovaskularni sustav majke i uteroplacentarnu cirkulaciju s posljedičnim negativnim utjecajem na fetus (23). Personalizirani pristup liječenju smanjuje rizik za tešku hipertenziju i omogućuje prepoznavanje fenotipa malog srčanog minutnog volumena i visokog perifernog vaskularnog otpora (80). Sukladno trendu individualiziranog pristupa terapiji adultne hipertenzije, vrijeme je da se personalizirani pristup počne primjenjivati u opstetričkom liječenju i liječenju preeklampsije (23).

## **Zahvale**

Zahvaljujem obitelji i prijateljima na podršci tijekom cijelog studija. Zahvaljujem mentoru na pomoći oko pisanja diplomskog rada. Posebno zahvaljujem prof. Vlasti Rudan koja je bila uz nas studente kada je bilo najteže.

## Literatura

1. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014 Jun;2(6):e323–33.
2. Đelmiš Josip, Orešković Slavko. *Fetalna medicina i opstetricija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. 418–418 p.
3. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Hypertension*. 2018 Jul;72(1):24–43.
4. Chappell LC, Cluver CA, Kingdom J, Tong S. Pre-eclampsia. *The Lancet*. 2021 Jul;398(10297):341–54.
5. von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of Preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2003 Jan 7;22(2):143–8.
6. Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, Novelli GP. Early and Late Preeclampsia. *Hypertension*. 2008 Nov;52(5):873–80.
7. MacKay A. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 2001 Apr;97(4):533–8.
8. Hauspurg A, Jeyabalan A. Postpartum preeclampsia or eclampsia: defining its place and management among the hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2):S1211–21.
9. Katsi V, Skalis G, Vamvakou G, Tousoulis D, Makris T. Postpartum Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2020 Aug 6;22(8):58.
10. Dildy GA, Belfort MA, Smulian JC. Preeclampsia Recurrence and Prevention. *Semin Perinatol*. 2007 Jun;31(3):135–41.
11. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2005 Mar 12;330(7491):565.
12. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016 Apr 19;i1753.
13. Ernst LM. Maternal vascular malperfusion of the placental bed. *APMIS*. 2018 Jul;126(7):551–60.
14. Zur RL, Kingdom JC, Parks WT, Hobson SR. The Placental Basis of Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2020 Mar;47(1):81–98.

15. Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JCP. Rheological and Physiological Consequences of Conversion of the Maternal Spiral Arteries for Uteroplacental Blood Flow during Human Pregnancy. *Placenta*. 2009 Jun;30(6):473–82.
16. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia. *Circ Res*. 2019 Mar 29;124(7):1094–112.
17. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia. *New England Journal of Medicine*. 2004 Feb 12;350(7):672–83.
18. McGinnis R, Steinthorsdottir V, Williams NO, Thorleifsson G, Shooter S, Hjartardottir S, et al. Variants in the fetal genome near FLT1 are associated with risk of preeclampsia. *Nat Genet*. 2017 Aug 19;49(8):1255–60.
19. Sibai B. Diagnosis and Management of Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 2003 Jul;102(1):181–92.
20. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *The Lancet*. 2005 Feb;365(9461):785–99.
21. Hoffman MK, Goudar SS, Kodkany BS, Metgud M, Somannavar M, Okitawutshu J, et al. Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy (ASPIRIN): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2020 Jan;395(10220):285–93.
22. Yang Y, Le Ray I, Zhu J, Zhang J, Hua J, Reilly M. Preeclampsia Prevalence, Risk Factors, and Pregnancy Outcomes in Sweden and China. *JAMA Netw Open*. 2021 May 10;4(5):e218401.
23. Masini G, Foo LF, Tay J, Wilkinson IB, Valensise H, Gyselaers W, et al. Preeclampsia has two phenotypes which require different treatment strategies. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2):S1006–18.
24. Easterling TR, Benedetti TJ, Schmucker BC, Millard SP. Maternal hemodynamics in normal and preeclamptic pregnancies: a longitudinal study. *Obstet Gynecol* . 1990;
25. Tay J, Foo L, Masini G, Bennett PR, McEniery CM, Wilkinson IB, et al. Early and late preeclampsia are characterized by high cardiac output, but in the presence of fetal growth restriction, cardiac output is low: insights from a prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 May;218(5):517.e1-517.e12.
26. Lees C, Marlow N, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Derks JB, et al. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2013 Oct;42(4):400–8.



27. Franklin SS, Gustin W, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, et al. Hemodynamic Patterns of Age-Related Changes in Blood Pressure. *Circulation*. 1997 Jul;96(1):308–15.
28. McEniery CM, Yasmin, Wallace S, Maki-Petaja K, McDonnell B, Sharman JE, et al. Increased Stroke Volume and Aortic Stiffness Contribute to Isolated Systolic Hypertension in Young Adults. *Hypertension*. 2005 Jul;46(1):221–6.
29. Julius S. Transition from high cardiac output to elevated vascular resistance in hypertension. *Am Heart J*. 1988 Aug;116(2):600–6.
30. Yasmin, Wallace S, McEniery CM, Dakham Z, Pusalkar P, Maki-Petaja K, et al. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and Serum Elastase Activity Are Associated With Systolic Hypertension and Arterial Stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005 Feb;25(2):372–8.
31. Andreas M, Kuessel L, Kastl SP, Wirth S, Gruber K, Rhomberg F, et al. Bioimpedance cardiography in pregnancy: A longitudinal cohort study on hemodynamic pattern and outcome. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016 Dec 1;16(1):128.
32. Melchiorre K, Sharma R, Khalil A, Thilaganathan B. Maternal Cardiovascular Function in Normal Pregnancy. *Hypertension*. 2016 Apr;67(4):754–62.
33. Mahendru AA, Foo FL, McEniery CM, Everett TR, Wilkinson IB, Lees CC. Change in maternal cardiac output from preconception to mid-pregnancy is associated with birth weight in healthy pregnancies. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2017 Jan;49(1):78–84.
34. Rang S, van Montfrans GA, Wolf H. Serial hemodynamic measurement in normal pregnancy, preeclampsia, and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 May;198(5):519.e1-519.e9.
35. Gyselaers W, Vonck S, Staelens AS, Lanssens D, Tomsin K, Oben J, et al. Gestational hypertensive disorders show unique patterns of circulatory deterioration with ongoing pregnancy. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2019 Mar 1;316(3):R210–21.
36. Gyselaers W, Vonck S, Staelens AS, Lanssens D, Tomsin K, Oben J, et al. Body fluid volume homeostasis is abnormal in pregnancies complicated with hypertension and/or poor fetal growth. *PLoS One*. 2018 Nov 1;13(11):e0206257.
37. Foo FL, Mahendru AA, Masini G, Fraser A, Cacciatore S, MacIntyre DA, et al. Association Between Prepregnancy Cardiovascular Function and Subsequent Preeclampsia or Fetal Growth Restriction. *Hypertension*. 2018 Aug;72(2):442–50.

38. Bosio P. Maternal central hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 1999 Dec;94(6):978–84.
39. Colombo PC, Onat D, Sabbah HN. Acute heart failure as “acute endothelitis” - Interaction of fluid overload and endothelial dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2008 Feb;10(2):170–5.
40. Vonck S, Lanssens D, Staelens AS, Tomsin K, Oben J, Bruckers L, et al. Obesity in pregnancy causes a volume overload in third trimester. *Eur J Clin Invest*. 2019 Nov 12;49(11).
41. Mitsides N, Cornelis T, Broers NJH, Diederens NMP, Brenchley P, van der Sande FM, et al. Extracellular overhydration linked with endothelial dysfunction in the context of inflammation in haemodialysis dependent chronic kidney disease. *PLoS One*. 2017 Aug 22;12(8):e0183281.
42. Easterling R, Benedetti TJ. Preeclampsia: A hyperdynamic disease model Thomas. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Jun;160(6):1447–53.
43. Verlohren S, Melchiorre K, Khalil A, Thilaganathan B. Uterine artery Doppler, birth weight and timing of onset of pre-eclampsia: providing insights into the dual etiology of late-onset pre-eclampsia. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2014 Sep;44(3):293–8.
44. Longo LD. Maternal blood volume and cardiac output during pregnancy: a hypothesis of endocrinologic control. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 1983 Nov 1;245(5):R720–9.
45. Masini G, Foo LF, Cornette J, Tay J, Rizopoulos D, McEniery CM, et al. Cardiac output changes from prior to pregnancy to post partum using two non-invasive techniques. *Heart*. 2019 May;105(9):715–20.
46. Meah VL, Cockcroft JR, Backx K, Shave R, Stöhr EJ. Cardiac output and related haemodynamics during pregnancy: a series of meta-analyses. *Heart*. 2016 Apr 1;102(7):518–26.
47. Mahendru AA, Everett TR, Wilkinson IB, Lees CC, McEniery CM. A longitudinal study of maternal cardiovascular function from preconception to the postpartum period. *J Hypertens*. 2014 Apr;32(4):849–56.
48. Petersen JW, Liu J, Chi YY, Lingis M, Williams RS, Rhoton-Vlasak A, et al. Comparison of multiple non-invasive methods of measuring cardiac output during pregnancy reveals marked heterogeneity in the magnitude of cardiac output change between women. *Physiol Rep*. 2017 Apr;5(8):e13223.
49. Tay J, Masini G, McEniery CM, Giussani DA, Shaw CJ, Wilkinson IB, et al. Uterine and fetal placental Doppler indices are associated with maternal cardiovascular function. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Jan;220(1):96.e1-96.e8.

50. Masini G, Tay J, McEniery CM, Wilkinson IB, Valensise H, Tiralongo GM, et al. Maternal Cardiovascular Dysfunction is Associated with Hypoxic Cerebral and Umbilical Doppler Changes. *J Clin Med*. 2020 Sep 7;9(9):2891.
51. Melchiorre K, Sharma R, Thilaganathan B. Cardiac structure and function in normal pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2012 Dec;24(6):413–21.
52. Katsipi Irene, Stylianou Kostas, Petrakis Ioannis, Passam Andrew, Vardaki Eleftheria, Parthenakis Fragkiskos, et al. The use of pulse wave velocity in predicting pre-eclampsia in high-risk women. *Hypertension Research* . 2014 Mar 13;37:733–40.
53. Savvidou MD, Kaihura C, Anderson JM, Nicolaides KH. Maternal Arterial Stiffness in Women Who Subsequently Develop Pre-Eclampsia. *PLoS One*. 2011 May 3;6(5):e18703.
54. Noori M, Donald AE, Angelakopoulou A, Hingorani AD, Williams DJ. Prospective Study of Placental Angiogenic Factors and Maternal Vascular Function Before and After Preeclampsia and Gestational Hypertension. *Circulation*. 2010 Aug 3;122(5):478–87.
55. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 2019 Jan;133(1):1–1.
56. Sibai BM. Etiology and management of postpartum hypertension-preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Jun;206(6):470–5.
57. Redman EK, Hauspurg A, Hubel CA, Roberts JM, Jeyabalan A. Clinical Course, Associated Factors, and Blood Pressure Profile of Delayed-Onset Postpartum Preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 2019 Nov;134(5):995–1001.
58. Larsen WI, Strong JE, Farley JH. Risk factors for late postpartum preeclampsia. *J Reprod Med*. 2012;57(1–2):35–8.
59. Takaoka S, Ishii K, Taguchi T, Kakubari R, Muto H, Mabuchi A, et al. Clinical features and antenatal risk factors for postpartum-onset hypertensive disorders. *Hypertens Pregnancy*. 2016 Jan 2;35(1):22–31.
60. Skurnik G, Hurwitz S, McElrath TF, Tsen LC, Duey S, Saxena AR, et al. Labor therapeutics and BMI as risk factors for postpartum preeclampsia: A case-control study. *Pregnancy Hypertens*. 2017 Oct;10:177–81.
61. Al-Safi Z, Imudia AN, Filetti LC, Hobson DT, Bahado-Singh RO, Awonuga AO. Delayed Postpartum Preeclampsia and Eclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 2011 Nov;118(5):1102–7.
62. Giwa A, Nguyen M. Late onset postpartum preeclampsia 3 months after delivery. *Am J Emerg Med*. 2017 Oct;35(10):1582.e1-1582.e3.

63. ACOG Committee Opinion No. 767: Emergent Therapy for Acute-Onset, Severe Hypertension During Pregnancy and the Postpartum Period. *Obstetrics & Gynecology*. 2019 Feb;133(2):1–1.
64. Goel A, Maski MR, Bajracharya S, Wenger JB, Zhang D, Salahuddin S, et al. Epidemiology and Mechanisms of De Novo and Persistent Hypertension in the Postpartum Period. *Circulation*. 2015 Nov 3;132(18):1726–33.
65. Brien ME, Boufaied I, Soglio DD, Rey E, Leduc L, Girard S. Distinct inflammatory profile in preeclampsia and postpartum preeclampsia reveal unique mechanisms†. *Biol Reprod*. 2019 Jan 1;100(1):187–94.
66. Wen T, Wright JD, Goffman D, D’Alton ME, Attenello FJ, Mack WJ, et al. Hypertensive Postpartum Admissions Among Women Without a History of Hypertension or Preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 2019 Apr;133(4):712–9.
67. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *New England Journal of Medicine*. 2017 Aug 17;377(7):613–22.
68. ACOG Committee Opinion No. 743: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2018 Jul;132(1):e44–52.
69. Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks’ gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Feb;216(2):121-128.e2.
70. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah ÁN, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018 Oct 1;2018(10).
71. Egeland GM, Klungsøyr K, Øyen N, Tell GS, Næss Ø, Skjærven R. Preconception Cardiovascular Risk Factor Differences Between Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Hypertension*. 2016 Jun;67(6):1173–80.
72. Churchill D, Duley L, Thornton JG, Jones L. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia between 24 and 34 weeks’ gestation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013 Jul 26;
73. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Hypertension in pregnancy: diagnosis and management*. London; 2019.
74. Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy KE, et al. Less-Tight versus Tight Control of Hypertension in Pregnancy. *New England Journal of Medicine*. 2015 Jan 29;372(5):407–17.

75. Altman D, Carroli G, Duley L. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2002 Jun;359(9321):1877–90.
76. Valensise H, Vasapollo B, Novelli GP, Giorgi G, Verallo P, Galante A, et al. Maternal and fetal hemodynamic effects induced by nitric oxide donors and plasma volume expansion in pregnancies with gestational hypertension complicated by intrauterine growth restriction with absent end-diastolic flow in the umbilical artery. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2008 Jan;31(1):55–64.
77. Vasapollo B, Novelli GP, Gagliardi G, Tiralongo GM, Pisani I, Manfellotto D, et al. Medical treatment of early-onset mild gestational hypertension reduces total peripheral vascular resistance and influences maternal and fetal complications. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2012 Sep;40(3):325–31.
78. Tamás P, Hantosi E, Farkas B, Ifi Z, Betlehem J, Bódis J. Preliminary study of the effects of furosemide on blood pressure during late-onset pre-eclampsia in patients with high cardiac output. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2017 Jan;136(1):87–90.
79. Halpern DG, Weinberg CR, Pinnelas R, Mehta-Lee S, Economy KE, Valente AM. Use of Medication for Cardiovascular Disease During Pregnancy. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Feb;73(4):457–76.
80. Stott D, Papastefanou I, Paraschiv D, Clark K, Kametas NA. Serial hemodynamic monitoring to guide treatment of maternal hypertension leads to reduction in severe hypertension. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2017 Jan;49(1):95–103.

## **Životopis**

Rođena sam u Zagrebu 1992. godine, gdje sam završila osnovnu školu i prirodoslovnu gimnaziju. Medicinski fakultet sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2010. godine. Tijekom studija bavila sam se volontiranjem te sam dvije godine bila tajnica udruge za dobrobit i zaštitu životinja.