

# Antepartalni postupci u dovršenju trudnoća komplikiranih preeklampsijom

---

**Katić, Daniela**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*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:105:166373>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-11**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

Daniela Katić

Antepartalni postupci u dovršenju trudnoća kompliciranih  
preeklampsijom

Diplomski rad



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za ginekologiju i porodništvo KB „Sveti Duh“ pod vodstvom doc.dr.sc. Ivanke Bekavac Vlatković i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

## **POPIS KRATICA**

AC- engl. Abdominal circumference, opseg abdomena

ACE- inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima

ACOG- engl. American College of Obstetricians and Gynecologists, Američko društvo opstetričara i ginekologa

AFI- indeks amnionske tekućine

ALT- alanin aminotransferaza

ARB- blokator angiotenzin II receptora

AST- aspartat aminotransferaza

BPD- engl. Biparietal diameter, biparijetalni promjer

COX- ciklooksigenaza

DIK- diseminirana intravaskularna koagulacija

EVT- ekstravilozni trofoblast

FIGO- engl. International Federation of Gynecology and Obstetrics

FL- engl. Femur length, duljina femura

HC- engl. Head circumference, opseg glavice

HELLP- engl. Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets, hemoliza, povišeni jetreni enzimi, trombocitopenija

HLA- humani leukocitni antigeni

ISSHP- engl. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy

ISUOG- engl. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Međunarodno društvo za ultrazvuk u ginekologiji i opstetriciji

IUZR- Intrauterini zastoje rasta ploda

LDH- laktat dehidrogenaza

MVP- maksimalni okomiti džep

MgSO<sub>4</sub>- magnezijev sulfat

NICE- eng. National Institute for Health and Care Excellence

NMDA- n-metil d-aspartat receptor

PGI<sub>2</sub>- prostaglandin I<sub>2</sub>

PIGF- placentni faktor rasta

PI- engl. Pulsatility index, indeks pulsatilnosti

RI- indeks otpora

S/D- sistolički/dijastolički omjer

sFlt-1- topljiva fms-u slična tirozin kinaza 1

SMFM- eng. Society for Maternal-Fetal Medicine

STOX-1- engl. Storkhead Box 1 gene

T235- angiotenzin t235

TXA<sub>2</sub>- tromboksan A<sub>2</sub>

USPSTF- eng. United States Preventive Services Task Force

VEGF- vaskularni endotelni faktor rasta

## SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Definicija i klasifikacija.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2. Epidemiologija i rizični čimbenici.....</b>	<b>5</b>
<b>1.3. Patofiziologija.....</b>	<b>7</b>
<b>2. KLINIČKA SLIKA.....</b>	<b>10</b>
<b>3. METODE DIJAGNOSTIKE .....</b>	<b>12</b>
<b>3.1. Laboratorijski nalazi.....</b>	<b>12</b>
<b>3.1.1. Proteinurija i kreatinin.....</b>	<b>12</b>
<b>3.1.2. Trombocitopenija.....</b>	<b>13</b>
<b>3.1.3. Jetreni enzimi .....</b>	<b>13</b>
<b>3.1.4. Ostale pretrage .....</b>	<b>14</b>
<b>3.2. Ultrazvuk.....</b>	<b>14</b>
<b>4. TERAPIJA.....</b>	<b>17</b>
<b>4.1. Akutna terapija teške PE .....</b>	<b>17</b>
<b>4.1.1. Labetalol .....</b>	<b>20</b>
<b>4.1.2. Hidralazin .....</b>	<b>21</b>
<b>4.1.3. Nikardipin.....</b>	<b>21</b>
<b>4.1.4. Nifedipin.....</b>	<b>21</b>

<b>4.2. Oralna terapija održavanja .....</b>	<b>22</b>
<b>4.3. Porod .....</b>	<b>23</b>
<b>4.3.1. Blaga preeklampsija .....</b>	<b>23</b>
<b>4.3.2. Teška preeklampsija .....</b>	<b>24</b>
<b>4.3.3. Prijevremeni porod .....</b>	<b>24</b>
<b>4.4. Ostala terapija.....</b>	<b>28</b>
<b>4.5. Postpartalni tijek .....</b>	<b>29</b>
<b>5. KOMPLIKACIJE PREEKLAMPSIJE .....</b>	<b>31</b>
<b>6. PREDIKCIJA PREEKLAMPSIJE .....</b>	<b>33</b>
<b>7. PREVENCIJA PREEKLAMPSIJE .....</b>	<b>35</b>
<b>ZAKLJUČAK.....</b>	<b>38</b>
<b>ZAHVALE .....</b>	<b>39</b>
<b>LITERATURA .....</b>	<b>40</b>
<b>ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>51</b>

## **Sažetak**

Naslov: Antepartalni postupci u dovršenju trudnoća kompliciranih preeklampsijom

Autor: Daniela Katić

Preeklampsija (PE) je multisistemska bolest obilježena hipertenzijom i proteinurijom ili novom pojavom hipertenzije uz značajan poremećaj funkcije organa sa ili bez proteinurije, koja se obično javlja nakon 20 tjedana trudnoće ili nakon poroda. Spada u hipertenzivne poremećaje u trudnoći koji su drugi uzrok maternalne smrtnosti u svijetu i uzrokuje komplikacije u do 8% trudnoća.

Unatoč napretku u razumijevanju patofiziologije preeklampsije, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se razvile efikasnije strategije za prevenciju i liječenje ove kompleksne bolesti. Kada se dijagnosticira preeklampsija, važno je napraviti individualizirani plan skrbi temeljen na težini simptoma, gestacijskoj dobi i prisutnim komplikacijama. Liječenje uključuje kontrolu krvnog tlaka, prevenciju komplikacija i porođaj kao definitivnu terapiju preeklampsije.

U ovom diplomskom radu stavit ću naglasak na antepartalne postupke kod preeklampsije koji imaju ključnu ulogu u upravljanju ovim ozbiljnim stanjem tijekom trudnoće. Preeklampsija je kompleksno stanje i javnozdravstveni problem koje zahtijeva pažljiv nadzor i pravovremeno djelovanje kako bi se smanjio rizik od komplikacija za majku i dijete.

Ključne riječi: preeklampsija, hipertenzija, proteinurija, antepartalno razdoblje, porođaj



## **Summary**

Title: Preeclampsia and antepartum procedures

Author: Daniela Katić

Preeclampsia (PE) is a multisystem disorder characterized by hypertension and proteinuria or new-onset hypertension with significant organ dysfunction, with or without proteinuria, typically occurring after 20 weeks of pregnancy or postpartum. It falls under hypertensive disorders of pregnancy, which are the second leading cause of maternal mortality worldwide and cause complications in up to 8% of pregnancies.

Despite advances in understanding the pathophysiology of preeclampsia, further research is needed to develop more effective strategies for its prevention and treatment. When preeclampsia is diagnosed, it is important to establish an individualized care plan based on the severity of symptoms, gestational age, and existing complications. Treatment includes controlling blood pressure, preventing complications, and delivery as the definitive therapy for preeclampsia.

In this thesis, I will focus on antepartum interventions for preeclampsia, which play a crucial role in managing this serious condition during pregnancy. Preeclampsia is a complex maternal health issue and public health problem that requires careful monitoring and timely intervention to reduce the risk of complications for both the mother and the baby.

Key words: preeclampsia, hypertension, proteinuria, antepartum period, delivery

# 1. UVOD

## 1.1. Definicija i klasifikacija

Hipertenzivni poremećaji u trudnoći drugi su uzrok maternalne smrtnosti u svijetu (1). U hipertenzivne poremećaje spadaju gestacijska hipertenzija, kronična hipertenzija, preeklampsija/eklampsija i preeklampsija superponirana na kroničnu hipertenziju (2). U ovom diplomskom radu detaljno ću objasniti preeklampsiju u trudnoći.

Preeklampsija (PE) je multisistemska bolest obilježena hipertenzijom i proteinurijom ili novom pojavom hipertenzije uz značajan poremećaj funkcije organa sa ili bez proteinurije, koja se obično javlja nakon 20 tjedana trudnoće ili nakon poroda (3).

Hipertenzija podrazumijeva sistolički krvni tlak  $\geq 140$  mmHg (18,7 kPa) ili dijastolički krvni tlak  $\geq 90$  mmHg (12,0 kPa) na najmanje 2 mjerenja u razmaku od najmanje 4 sata. Proteinurija se definira kao izlučivanje proteina urinom od 300 mg/24 sata ili 300 mg/L urina u jednom uzorku. Ako proteinurije nema, preeklampsija je vrlo suspektna kada je povišen krvni tlak popraćen prisutnošću drugih sustavnih pokazatelja toga stanja (2).

Prema kliničkoj slici preeklampsiju dijelimo na blagu i tešku. Dijagnostički kriteriji za postavljanje dijagnoze blage preeklampsije prema ACOG-u (*engl. American College of Obstetricians and Gynecologists*) su sljedeći (4):

- sistolički krvni tlak  $\geq 140$  mmHg i/ili dijastolički krvni tlak  $\geq 90$  mmHg na najmanje 2 mjerenja u razmaku od najmanje 4 sata nakon 20. tjedna gestacije kod prethodno normotenzivne pacijentice i novi početak 1 ili više od sljedećih simptoma:
- proteinurija: 300 mg proteina u uzorku urina od 24 sata ili omjer proteina/kreatinina  $\geq 0,3$  (mg/mg) (30 mg/mmol) u nasumičnom uzorku urina ili test trake  $\geq 2+$  ako nisu dostupna kvantitativna mjerenja,
- broj trombocita  $< 100.000$ /mikroL,

- serumski kreatinin  $>1,1$  mg/dL (97,2 mikromol/L) ili udvostručenje koncentracije kreatinina u odsutnosti drugih bolesti bubrega,
- transaminaze jetre barem dva puta veće od gornje granice normalnih koncentracija ,
- plućni edem,
- novonastala i trajna glavobolja koja se ne može objasniti alternativnim dijagnozama i ne reagira na uobičajene doze analgetika,
- vizualni simptomi (npr. zamagljen vid, trepćuće svjetlosti ili iskre, skotomi).

Dijagnostički kriteriji za postavljanje dijagnoze teške preeklampsije prema ACOG-u (*engl. American College of Obstetricians and Gynecologists*) su sljedeći (4):

- sistolički krvni tlak  $\geq 160$  mmHg i/ili dijastolički krvni tlak  $\geq 110$  mmHg na 2 mjerenja u razmaku od najmanje 4 sata dok je pacijent u mirovanju,
- fotopsija, skotomi, kortikalna sljepoća, vazospazam retine,
- jaka glavobolja ili glavobolja koja se nastavlja i napreduje unatoč analgetskoj terapiji acetaminofenom i ne može se objasniti alternativnim dijagnozama,
- koncentracija serumskih transaminaza  $>2$  puta viša od gornje granice normalnog raspona ili teškim, trajnim bolom u desnom gornjem kvadrantu trbuha ili epigastriju,
- trombocitopenija:  $<100.000$  trombocita/mikroL,
- serumski kreatinin  $>1,1$  mg/dL (97,2 mikromol/L) ili udvostručenje koncentracije serumskog kreatinina u odsutnosti drugih bubrežnih bolesti,
- plućni edem.

Za klasifikaciju i definiciju preeklampsije osim ACOG-a koristi se i ISSHP (*engl. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*), koju podržava FIGO (*engl. International Federation of Gynecology and Obstetrics*). ISSHP navodi da je preeklampsija gestacijska hipertenzija praćena s  $\geq 1$  od sljedećih novonastalih stanja u ili nakon 20. tjedna trudnoće: proteinurija (proteini u 24-satnom urinu  $\geq 300$  mg/dan ili omjer proteina/kreatinina u urinu  $\geq 0,30$  mg/dan ili test urina mjernom trakom  $\geq 1+$ ) te drugi poremećaji organa majke (5,6):

- akutna ozljeda bubrega (kreatinin  $\geq 90$   $\mu\text{mol/L}$ ; 1 mg/dL);
- zahvaćenost jetre (povišena alanin aminotransferaza ili aspartat aminotransferaza  $>40$  IU/L) sa ili bez boli u desnom gornjem kvadrantu ili epigastriju);
- neurološke komplikacije (uključujući eklampsiju, promijenjen mentalni status, sljepoću, moždani udar ili češće hiperrefleksiju kada je popraćena klonusom, jake glavobolje i trajne vidne skotome);
- hematološke komplikacije (trombocitopenija-broj trombocita  $<150\ 000/\mu\text{L}$ , diseminirana intravaskularna koagulacija, hemoliza);
- uteroplacentalna disfunkcija (intrauterini zastoje rasta fetusa, abnormalni dopler umbilikalne arterije ili mrtvorodenost).

Preeklampsija se može pojaviti u antepartalnom (za vrijeme trudnoće) ili u postpartalnom (nakon rođenja djeteta) razdoblju. Antepartalna preeklampsija se prema ISSHP-u po gestacijskoj dobi dijeli na ranu preeklampsiju (do 34. tjedna gestacije), kasnu preeklampsiju (od navršenih 34 tjedana gestacije), prijevremenog početka ( $< 37$  tjedana gestacije) i terminskog početka ( $\geq 37$  tjedana gestacije) (Tablica 1) (5,7).

Tablica 1. Podjela preeklampsije po gestacijskoj dobi prema ISSHP-u (5)

Gestacijska dob	
< 34 tjedna	Preeklampsija s ranim početkom
≥ 34 tjedna	Preeklampsija s kasnim početkom
>37 tjedana	Prijevremena preeklampsija
≥ 37 tjedana	Terminska preeklampsija

Preeklampsija se u većini slučajeva pojavljuje antepartalno, međutim, javlja se i u postpartalnom razdoblju. Postpartalna preeklampsija može se pojaviti odmah nakon poroda, unutar 48 sati, ili može biti odgođena i javiti se između 48 sati i 6 tjedana nakon poroda. Hausprung i sur. preporučuju da se termin postpartalna hipertenzija koristi za žene koje imaju tlak  $\geq 140/90$  mmHg ili  $< 160/110$  mmHg 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).

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). Najčešći simptomi postpartalne preeklampsije su neurološki, a posebno je učestala glavobolja koja se pojavljuje kod 60-70% žena kao glavni simptom (9).

## 1.2. Epidemiologija i rizični čimbenici

Hipertenzivni poremećaji u trudnoći uzrokuju komplikacije u otprilike 10% trudnoća i drugi su uzrok maternalne smrtnosti u svijetu (1). Procjenjuje se da preeklampsija uzrokuje komplikacije u otprilike 2 do 8% trudnoća i zajedno s eklampsijom (pojava konvulzija u trudnice s preeklampsijom) više od 50.000 smrtnih slučajeva majki svake godine diljem svijeta. Učestalost preeklampsije povezana je s etničkim i rasnim podrijetlom te je najčešća među afroameričkim i latinoameričkim pacijenticama, što čini oko 26% smrtnosti majki u toj populaciji (10). Kasna preeklampsija (od navršena 34 tjedna gestacije) češća je od rane preeklampsije (do 34. tjedna gestacije): 2,7 u odnosu na 0,3 posto u populacijskoj studiji (11).

Jedan od rizičnih čimbenika za preeklampsiju je anamnestički podatak preeklampsije u prethodnoj trudnoći. Žene koje su već imale preeklampsiju imaju 8 puta veći rizik od ponovnog razvoja preeklampsije, iako je taj rizik nešto manji ako je preeklampsija dijagnosticirana samo u prvoj trudnoći, a ne i u sljedećim trudnoćama. Procjenjuje se da će 25-30% trudnica koje su imale ranu preeklampsiju ponovno razviti preeklampsiju u sljedećoj trudnoći (12).

Postojeća kronična hipertenzija povećava rizik za preeklampsiju 5 puta, dok pregestacijski dijabetes ovisan o inzulinu povećava vjerojatnost pojave preeklampsije četverostruko (13). Nuliparitet je također značajan rizični čimbenik koji gotovo utrostručuje rizik od preeklampsije (14). Višeplodna trudnoća, preeklampsija u obiteljskoj anamnezi te pregestacijski indeks tjelesne težine veći od 30 kg/m<sup>2</sup> isto povećavaju rizik za preeklampsiju. Intrauterini zastoje rasta ploda (IUZR), mrtvorodenost, abrupcija posteljice i druge opstetričke komplikacije u prethodnim trudnoćama ukazuju na povećani rizik od preeklampsije, što upućuje na moguću zajedničku patofiziologiju kliničkih fenotipova povezanih s disfunkcijom posteljice (10). Rezultati dvaju istraživanja o rizičnim čimbenicima za preeklampsiju prikazani su u Tablici 2 (14,15).

Tablica 2. Rizični čimbenici za preeklampsiju prema Bartsch i Duckitt-u. (14,15)

	Združeni neprilagođeni relativni rizik (95% CI) (15)	Neprilagođeni relativni rizik (95% CI) (14)
Prethodna preeklampsija	8,4 (7,1-9,9)	7,19 (5,85-8,83)
Kronična hipertenzija	5·1 (4·0-6·5)	-
Pregestacijski dijabetes	3,7 (3,1-4,3)	3,56 (2,54-4,99)
Maternalna dob <17godina	-	2,98 (0,39-22,76)
Višeploidna trudnoća	2,9 (2,6-3,1)	2,93 (2,04-4,21) za blizance, 2,83 (1,25-6,40) za trojke
Obiteljska anamneza preeklampsije	-	2,90 (1,70-4,93)
Antifosfolipidni sindrom	2,8 (1,8-4,3)	9,72 (4,34-21,75)
BMI prije trudnoće >30 kg/m <sup>2</sup>	2,8 (2,6-3,1)	-
Sistemska eritemski lupus	2,5 (1,0-6,3)	-
Prethodna mrtvorodenost	2,4 (1,7-3,4)	-
Nuliparitet	2,1 (1,9-2,4)	2,91 (1,28-6,61)
Prethodna abrupcija placente	2,0 (1,4-2,7)	-
Tehnike potpomognute oplodnje	1,8 (1,6-2,1)	-
Kronična bubrežna bolest	1,8 (1,5-2,1)	-
Dob majke >40 godina	1,5 (1,2-2,0)	1,68 (1,23-2,29) za primipare, (1,34-2,87) za multipare
Intrauterini zastoj rasta	1,4 (0,6-3,0)	-
Dob majke >35 godina	1,2 (1,1-1,3)	-

### 1.3. Patofiziologija

Preeklampsija je bolest koja se javlja isključivo u trudnoći, rijetko postpartalno, što ukazuje na to da posteljica ima ključnu ulogu u njenoj etiologiji i patogenezu. Fetus je za imunološki sustav majke „strano tijelo“ zbog očevih gena, dok posteljica služi kao imunološka barijera između majke i fetusa.

Na temelju trenutnih saznanja „model dva stadija“ je jedna od najprihvaćenijih teorija o nastanku preeklampsije. U ovom modelu prvi stadij se naziva stadij posteljice u kojem nepravilno oblikovane spiralne arterije dovode do smanjene perfuzije posteljice i posljedične ishemije. Kako bolest napreduje dolazi do oslobađanja topivih čimbenika u majčinu cirkulaciju koji uzrokuju oštećenje endotela i hipertenziju te vidljive kliničke simptome preeklampsije (drugi stadij). Nije poznato zašto se u nekim trudnoćama ne javlja normalan slijed događaja u razvoju uteroplacentarne cirkulacije. Čini se da važnu ulogu imaju krvožilni, imunološki, genetski i upalni čimbenici (16).

Prvi stadij obično se javlja u prvom tromjesečju, u razdoblju kada stanice ekstraviloznog trofoblasta (EVT) prolaze deciduu, ulaze u miometriju i invadiraju spiralne arterije maternice na način da uklanjaju glatkomišićni sloj pri čemu se one remodeliraju u velike žile s niskim otporom protoku koji omogućuje adekvatnu opskrbu posteljice krvlju. Kada stanice trofoblasta ne uspiju preoblikovati spiralne arterije (zadržavanje glatkog mišićja) dolazi do smanjene perfuzije uteroplacentarnog krvotoka, što se može otkriti i kvantificirati doplerovim ultrazvukom arterija maternice (17,18).

Drugi stadij obilježen je otpuštanjem proupalnih i antiangiogenih proteina u majčinu cirkulaciju što dovodi do oštećenja endotela i uzrokuje kliničke simptome preeklampsije. Dva najproučavanija biomarkera koja se dovode u vezu s razvojem preeklampsije su topljiva fms-u slična tirozin kinaza 1 (sFlt-1) i placentni faktor rasta (PIGF). sFlt-1 je antiangiogeni čimbenik



porijeklom iz posteljice koji dovodi do neutralizacije i smanjenja proangiogenih čimbenika kao što su PIGF i vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF). To uzrokuje generaliziranu krvožilnu upalu kod majke, poremećaj endotela i krvožilnu ozljedu, što dovodi do hipertenzije, proteinurije i drugih kliničkih simptoma preeklampsije. Laboratorijski testovi koji mjere antiangiogene čimbenike u urinu ili plazmi, kao što je topljiva fms-slična tirozin kinaza-1 (sFlt-1), i angiogene čimbenike, kao što je faktor rasta placente (PIGF), ili njihove omjere (sFlt-1/PIGF) može se koristiti za predviđanje rizika od progresije u tešku preeklampsiju unutar dva tjedna nakon testa i onih koji će najvjerojatnije imati nepovoljne ishode kod majke i novorođenčeta (19,20).

Prema Redman i Sargent uloga HLA (humanih leukocitnih antigena), T-stanica, NK stanica (*engl. natural killer cells*) i drugih imunoloških stanica je ključna u patogenezi preeklampsije. Tijekom implantacije deciduu maternice napadaju stanice ekstraviloznog trofoblasta (EVT) čija je funkcija uklanjanje glatkomišićnog sloja stijenki spiralnih arterija kako bi se osigurao odgovarajući protok krvi do fetusa. EVT stanice izražavaju neobičnu kombinaciju molekula HLA klase I (HLA-C i HLA-G). Uloga HLA-G je zaštita fetusa od majčinog imunološkog sustava i stvaranje imunološke tolerancije prema fetusu, a uloga HLA-C je regulacija imunološkog odgovora i osiguravanje adekvatne invazije trofoblasta, što je bitno za razvoj posteljice. S druge strane, decidua je na mjestu implantacije infiltrirana populacijom NK stanica gdje one dolaze u kontakt s EVT stanicama i pomažu u remodeliranju spiralnih arterija u maternici. NK stanice sadrže različite receptore koje prepoznaju molekule HLA-I klase i upravo interakcija između njih regulira implantaciju. Regulatorne T-stanice (Treg) održavaju imunološku toleranciju prema fetusu pa smanjena funkcija ili broj Treg može doprinijeti razvoju preeklampsije jer neuspjeh u imunološkoj toleranciji može dovesti do oštećenja posteljice i razvoja simptoma preeklampsije. Neuspjeh u bilo kojem od ovih mehanizama može

dovesti do razvoja preeklampsije, čime se naglašava potreba za daljnjim istraživanjem kako bi se bolje razumjeli ti procesi i razvile učinkovitije terapije (21).

Preeklampsija je složena bolest koja može imati i nasljednu komponentu što potvrđuje veća učestalost bolesti kod sestara, kćeri i unuka žena koje imaju anamnestički podatak preeklampsije (22). Prvi gen koji je direktno povezan s preeklampsijom je STOX-1 gen (*engl. Storkhead Box 1 gene*) smješten na kromosomu 10q22 (23). Ovaj gen ima ključnu ulogu u diferencijaciji trofoblasta i nije pronađen samo u preeklampsiji već i u placentama iz trudnoća koje su komplicirane intrauterinim zastojem rasta fetusa (IUZR) te kod koriokarcinoma (24). Velika genomska studija (GWAS) otkrila je promjene na 13. kromosomu u novorođenčadi čije su majke imale preeklampsiju, što dodatno potvrđuje genetsku komponentu bolesti (25). Dodatno, genska povezanost polimorfizma inhibitora aktivacije plazminogena (PAI-1) 4G/5G i preeklampsije je potvrđena. Ward i Zhang su ustanovili vezu između mutacije gena za angiotenzinogen (T235) i preeklampsije, kao i IUZR (26,27).

Također, neadekvatna perfuzija i ishemija placente izaziva upalni odgovor koji aktivira ciklooksigenazu (COX). Kao rezultat toga, povećava se razina tromboksana A2 (TXA2), a smanjuje se razina prostaciklina u endotelnim stanicama (PGI2) (28). TXA2 inducira agregaciju trombocita i vazokonstrikciju, dok PGI2 poništava te učinke. Stoga ova neravnoteža igra značajnu ulogu u kliničkim simptomima PE, a upalni odgovor pridonosi fenotipu bolesti (29).

Klinički simptomi preeklampsije mogu se objasniti generaliziranim poremećaj endotela i njegove funkcije. Primjerice, hipertenzija je posljedica poremećene endotelne kontrole tonusa krvnih žila, proteinurija i edem uzrokovani su povećanom krvožilnom propusnošću, a koagulopatija je rezultat poremećene endotelne ekspresije prokoagulansa. Glavobolja, napadaji, vizualni simptomi, epigastrična bol i intrauterini zastoje rasta ploda (IUZR) su posljedice poremećaja endotela u krvnim žilama ciljnih organa, kao što su mozak, jetra, bubrezi i placenta (30).

## 2. KLINIČKA SLIKA

Smatra se da jedna trećina pacijentica oboljelih od preeklampsije nije rodila (nuliparitet) dok preostale dvije trećine imaju visok rizik za razvoj bolesti zbog anamnestičkog podatka preeklampsije u prethodnoj trudnoći, kronične hipertenzije, prekomjerne tjelesne težine/pretilosti, višeploidne trudnoće, kronične bolesti bubrega ili dijabetesa (31). Približno 85% oboljelih pacijentica ima novonastalu hipertenziju i proteinuriju u  $\geq 34$  tjednu trudnoće (kasna PE) (32,33), 10% pacijentica razvije znakove i simptome preeklampsije u  $< 34$  tjedna trudnoće (rana PE) i kod 5% pacijentica znakovi i simptomi se prvi put prepoznaju postpartalno, obično unutar 48 sati od poroda (34,35).

Otpriblike 25% pacijentica razvije tešku preeklampsiju sa sistoličkim krvnim tlakom  $\geq 160$  mmHg i/ili dijastoličkim krvnim tlakom  $\geq 110$  mmHg na 2 mjerenja u razmaku od najmanje 4 sata dok je pacijentica u mirovanju uz jedan ili više karakterističnih simptoma (36):

- uporna i/ili jaka glavobolja;
- vizualne abnormalnosti (skotomi, fotofobija, zamagljen vid ili privremena sljepoća);
- bol u gornjem dijelu trbuha, retrosternalna ili epigastrična bol;
- promijenjen mentalni status (konfuzija, promijenjeno ponašanje);
- nova dispneja, ortopneja.

Ponekad bol u gornjem dijelu trbuha, retrosternalna bol ili epigastrična bol mogu biti glavni simptomi preeklampsije. S obzirom da je refluks čest kod trudnica, osobito noću, potreban je oprez zbog pravovremene dijagnoze preeklampsije, a ne refleksno pripisivanje ovih simptoma gastroezofagelanom refluksu (36).

Rijetka i atipična prezentacija preeklampsije je pojava prije 20. tjedna trudnoće. Potrebno je prije postavljanja dijagnoze isključiti stanja koja uzrokuju istu kliničku sliku poput lupusnog

nefritisa, trombotične trombocitopenijske purpura, hemolitičko-uremijskog sindroma, molarne trudnoće i antifosfolipidnog sindroma (36).

Ukoliko se simptomi pojave ili pogoršaju dva dana nakon poroda, ali manje od šest tjedana nakon poroda, radi se o postpartalnoj preeklampsiji. Najčešći simptomi s kojima se pacijentice javljaju liječniku su glavobolja, u čak 70% slučajeva, te kratkoća daha u 20-30% pacijentica (37).

Rijetko je da pacijentice pokazuju znakove teške preeklampsije bez hipertenzije, ali to se može primjetiti u 15-20% pacijentica s HELLP sindromom te u nekih pacijentica s eklampsijom. HELLP je akronim koji se odnosi na sindrom kod trudnica, može se javiti i postpartalno, te podrazumijeva hemolizu, povišene jetrene enzime i niski broj trombocita. Prema ACOG-u za dijagnozu HELLP sindroma potrebna je prisutnost svih sljedećih kriterija: laktat dehidrogenaza  $\geq 600$  IU/L, povišeni jetreni enzimi (aspartat aminotransferaza ili alanin aminotransferaza  $\geq 2$  puta iznad gornje granice) i niski trombociti ( $< 100\ 000$  stanica/mikroL). Glavni simptomi su bol u desnom gornjem kvadrantu i generalizirana slabost u 90% slučajeva te mučnina i povraćanje u 50% slučajeva (4).

Također, kod pacijentica s novonastalom hipertenzijom, ali bez drugih znakova i simptoma za dijagnozu preeklampsije, postavlja se dijagnoza gestacijske hipertenzije. Takve pacijentice treba pratiti jer će 15-20% zadovoljiti dijagnostičke kriterije za preeklampsiju (36).

### **3. METODE DIJAGNOSTIKE**

Mjerenje krvnog tlaka izvodi se u sjedećem položaju manžetom odgovarajuće veličine na nadlaktici u razini srca. Pacijentice treba obavijestiti da izbjegavaju kofein i nikotin unutar 30 minuta od mjerenja krvnog tlaka jer oboje mogu lažno povećati vrijednosti (38).

Sve trudnice s novonastalom hipertenzijom ili pogoršanjem hipertenzije nakon 20. tjedna trudnoće treba obraditi sa sumnjom na preeklampsiju. Za dijagnozu preeklampsije potrebne su sljedeće laboratorijske pretrage: kompletna krvna slika s trombocitima, razina kreatinina u serumu, koncentracija aspartat aminotransferaze (AST), alanin aminotransferaze (ALT) i bilirubina te određivanje proteina u urinu (omjer proteina i kreatinina u nasumičnom uzorku urina ili prikupljanje 24-satnog urina za ukupne proteine). U pacijentica s patološkim vrijednostima jetrenih enzima dodatno laboratorijsko testiranje uključuje razinu laktat dehidrogenaze (LDH). Ispitivanja koagulacije (protrombinsko vrijeme, parcijalno tromboplastinsko vrijeme, fibrinogen) ne izvode se rutinski, ali je indicirano u pacijentica s dodatnim komplikacijama, kao što je abrupcija posteljice, teško krvarenje, trombocitopenija ili teška disfunkcija jetre (36).

#### **3.1. Laboratorijski nalazi**

##### **3.1.1. Proteinurija i kreatinin**

Brzina glomerularne filtracije i protok krvi kroz bubrege značajno raste tijekom trudnoće što dovodi do fiziološkog pada koncentracije kreatinina u serumu. Povećano izlučivanje proteina urinom posljedica je povećane brzine glomerularne filtracije i povećane propusnosti glomerularne bazalne membrane te smanjene tubularne reapsorpcije proteina (39). Ako se proteinurija javi nakon 20. tjedna trudnoće, preeklampsija je vjerojatna, a ako se javi prije 20. tjedna trudnoće vjerojatna je primarna ili sekundarna bubrežna bolest.

Preeklampsija je najčešći uzrok ozbiljne proteinurije u trudnoći. Definira se kao izlučivanje proteina urinom od 300 mg/24 sata u jednom uzorku ili omjerom proteina/kreatinina  $\geq 0,3$  (mg/mg) (30 mg/mmol) u nasumičnom uzorku urina ili  $\geq 2+$  proteina na papirnoj test traci umočenoj u svježi, čisti uzorak srednjeg mlaza urina i to samo ako jedna od gore navedenih kvantitativnih metoda nije dostupna (4). Proteinurija se povećava kako napreduje preeklampsija i obično iznosi  $< 5$  g/dan, ali mogu se vidjeti i razine do  $> 10$  g/dan (36).

Fiziološko povećanje brzine glomerularne filtracije tijekom normalne trudnoće dovodi do smanjene koncentracije kreatinina u serumu, koja pada u prosjeku za 0,4 mg/dL (35 mikromola/L) do raspona od 0,4 do 0,8 mg/dL (35 do 70 mikromola/L). Koncentracija kreatinina u serumu pacijentice s preeklampsijom ostaje u tom rasponu ili je samo blago povišena. Koncentracija kreatinina  $> 1,1$  mg/dL (97,3 mikromol/L) ukazuje na teški oblik preeklampsije. Iako razine kreatinina ostaju  $< 1,5$  mg/dL (133 mikromola/L) u većine pacijentica, preeklampsija je najčešći uzrok akutne ozljede bubrega u trudnoći (36).

### **3.1.2. Trombocitopenija**

Trombocitopenija je najčešći poremećaj koagulacije kod preeklampsije. Posljedica je endotelne ozljede malih krvnih žila te agregacije trombocita i fibrina u mikrocirkulaciji. Ubrzana potrošnja trombocita dovodi do trombocitopenije (40). Broj trombocita manji od 150 000/mikroL pojavljuje se u otprilike 20 % pacijentica s preeklampsijom. Broj trombocita manji od 100 000/mikroL upućuje na tešku preeklampsiju. Nizak broj trombocita zajedno s povišenim jetrenim enzimima i hemolizom upućuje na razvoj HELLP sindroma (4).

### **3.1.3. Jetreni enzimi**

Povišene vrijednosti jetrenih enzima govore u prilog teške preeklampsije. Povišenim vrijednostima smatraju se vrijednosti iznad dvostruke normalne granice za pojedini laboratorij. Posljedica poremećenih vrijednosti transaminaza je smanjen protok krvi kroz jetru zbog oštećenja endotela malih krvnih žila u jetri i taloženja fibrina u mikrocirkulaciji što može dovesti

do ishemije, nekroze i periportalnog krvarenja (41). U pacijentica s patološkim vrijednostima jetrenih enzima dodatno laboratorijsko testiranje uključuje razinu laktat dehidrogenaze (LDH). LDH može biti povišena zbog poremećene funkcije jetre ili zbog hemolize. Povišene vrijednosti nekonjugiranog bilirubina isto upućuju na hemolizu (36).

#### **3.1.4. Ostale pretrage**

Razine ukupnog kolesterola i triglicerida više su nego u normotenzivnih trudnica (42). U diferencijalnoj krvnoj slici prevladava neutrofilija. Hipokalcijurija se javlja zbog povećane tubularne reapsorpcije kalcija (43). Također, kod pacijentica s preeklampsijom zabilježene su niže razine paratiroidnog hormona u usporedbi s normalnom trudnoćom (44). Srčani troponin može biti povišen iznad normalnog prag te vrlo mala podskupina pacijentica s teškom preeklampsijom može razviti oštećenje miokarda ili globalnu dijastoličku disfunkciju (45). Stoga se razine troponina trebaju odrediti kada je to klinički indicirano, primjerice kada se pacijentica žali na bol u prsima koja ukazuje na ishemiju miokarda ili se primijete nove promjene na elektrokardiogramu (46).

### **3.2. Ultrazvuk**

Pogoršanje fetalnog stanja jedna je od indikacija za porod u preeklampsiji pa je potrebno pažljivo nadziranje fetusa sve do poroda. Korištenje ultrazvuka u PE temelji se na činjenici da poremećena placentacija rezultira nepravilno oblikovanim spiralnim arterijama zbog čega se javlja povećani otpor protoka krvi u uterinim arterijama (16). Kao što je opisano u ISUOG-u (*eng. The International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*) o korištenju dopler ultrazvuka u opstetriciji, sistolički/dijastolički omjer (S/D), indeks otpora (RI) i pulsatilni indeks (PI) tri su najpoznatija indeksa s kojima se opisuje arterijska brzina protoka. PI bi se trebao koristiti za određivanje otpora uterine arterije u kontekstu probira na preeklampsiju (47).

Kod pacijentica s potvrđenom preeklampsijom mjerenje brzine protoka u krvnim žilama majke i fetusa daje informacije o uteroplacentarnom protoku krvi te odgovoru fetusa na patološke promjene. Tri glavne komponente za procjenu fetusa u kliničkoj praksi su: (1) B-mod ultrazvuka, (2) dopler i (3) praćenje fetalnog otkucaja srca (48). S obzirom da se PE obično povezuje s intrauterinim zastojem rasta fetusa (IUZR) i da postoji veći rizik za prijevremeni porod u usporedbi s IUZR kod normotenzivnih majki, identifikacija IUZR i nadzor fetusa od iznimne je važnosti za perinatalni ishod kod preeklampsije (49).

U B-mod ultrazvuka spada biometrija, indeks amnionske tekućine, pokreti fetusa i pregled posteljice. Fetalna biometrija mjeri biparijetalni dijametar (BPD), opseg glave (eng. *head circumference, HC*), opseg abdomena (eng. *abdominal circumference, AC*) i duljinu dijafize femura (eng. *femur length, FL*) te se izvodi kako bi se na vrijeme uočio IUZG (50) Količina amnionske tekućine može se procijeniti indeksom amnionske tekućine (AFI) ili maksimalnim okomitim džepom (MVP). MVP <2 cm i/ili AFI <5 cm smatraju se graničnim vrijednostima za dijagnozu oligohidramnija (smanjena količina amnionske tekućine) (51). Kao dio biofizičkog profila fetusa treba promatrati fetalne pokrete disanja, pokrete tijela/udova i mišićni tonus. Ove tri komponente zajedno s volumenom amnionske tekućine i srčanim ritmom fetusa, čine biofizički profil fetusa (52). Pregled posteljice može pomoći u određivanju teške PE ukoliko se pronađe zadebljana posteljica s difuznom ehogenošću najvjerojatnije zbog edema, tanka posteljica sa smanjenom vaskularizacijom (53) ili cistične regije koje upućuju na infarkt ili hematome (54).

Četiri dopler područja koja se obično mjere za procjenu fetusa i majke su: umbilikalna arterija, fetalna srednja cerebralna arterija, fetalni ductus venosus i arterije maternice. Odsutnost ili obrnuta brzina protoka na kraju dijastole u umbilikalnoj arteriji povezana je s perinatalnim morbiditetom i mortalitetom (55,56). Smanjeni pulsatilni indeks (PI) u srednjoj cerebralnoj arteriji <10. percentile znak je moždane vazodilatacije i povezan je s hitnim carskim rezom



zbog nestabilnog srčanog ritma fetusa, posebno kod IUZR (57,58). Omjer protoka krvi kroz srednju cerebralnu arteriju i protoka krvi kroz umbilikalnu arteriju manji od 10. percentile smatra se znakom hemodinamske redistribucije i zahtjeva pomno praćenje stanja fetusa (59,60). Obrnuti a-val u ductusu venosusu znači da krv teče u suprotnom smjeru od normalnog, što ukazuje na ozbiljne probleme u srčanoj funkciji fetusa i povezan je s visokim rizikom od perinatalne smrtnosti i ozbiljnog neonatalnog morbiditeta (61,62).

Prema TRUFFLE studiji (*eng. Trial of Umbilical and Fetal Flow in Europe*) koja je istraživala optimalne strategije za praćenje i određivanje vremena poroda kod fetusa s intrauterinim ograničenjem rasta (IUZR) utvrđeno je da se optimalan dugoročni ishod za fetuse s ograničenjem rasta i abnormalnim protokom u umbilikalnoj arteriji postiže kada se porođaj odgodi dok se ne pojavi obrnuti a-val u ductus venosusu. Hitan porođaj se izvodi ako se u međuvremenu ne uoči da nema dovoljno promjena u srčanom ritmu fetusa (*eng. nonstress test, NST*), što može biti znak fetalnog distresa. Povećan otpor u arterijama maternice ukazuje na poremećenu transformaciju spiralnih arterija i ukazuje na preeklampsiju, ali sam po sebi nije koristan pokazatelj za hitan porođaj. U ovoj kliničkoj studiji sudjelovale su trudnice s fetusima kojima je dijagnosticirano ograničenje rasta (IUZR) i koje su imale preeklampsiju ili su je razvile tijekom praćenja. Studija je pratila fetalni status koristeći nekoliko parametara, uključujući dopler ultrazvuk, NST i biometrijske mjere (49).

## **4. TERAPIJA**

Porodaj je definitivna terapija kod pacijentica s preeklampsijom kako bi se spriječile komplikacije kod majke i fetusa. Vrijeme porođaja temelji se na gestacijskoj dobi, težini preeklampsije te stanju majke i fetusa. Antihipertenzivnu terapiju koristimo kako bi djelovali na jedan od simptoma bolesti, povišen krvni tlak, a ne na sistemsku zahvaćenost. Za prevenciju napadaja kod žena s teškom preeklampsijom koristi se magnezijev sulfat. Potrebni su redoviti pregledi i nadzor stanja majke i fetusa radi prepoznavanja znakova pogoršanja bolesti tijekom trudnoće i postpartalno, s ciljem prepoznavanja i liječenja eventualnih komplikacija. Navedena načela pružaju sveobuhvatan pristup liječenju preeklampsije kako bi se smanjio rizik od komplikacija kod majke i fetusa.

### **4.1. Akutna terapija teške PE**

Kod potvrđenog povišenog sistoličkog krvnog tlaka,  $\geq 160$  mmHg i/ili dijastoličkog krvnog tlaka  $\geq 110$  mmHg, pacijenticu treba odmah hospitalizirati i liječiti kako bi se smanjio rizik od intrakranijalnog krvarenja, moždanog udara, zatajenja srca i drugih ozbiljnih komplikacija. Antihipertenzivna terapija za hitnu kontrolu povišenog krvnog tlaka (tablica 3) treba biti započeta što je prije moguće, idealno unutar 30 do 60 minuta, s ciljem sprječavanja moždanog udara i moguće abrupcije (4,63).

ACOG smatra labetalol, hidralazin i nifedipin s trenutnim oslobađanjem jednako sigurnim i učinkovitim kao prvu liniju za hitno liječenje teške hipertenzije (4). Nakon što je liječenje započeto, treba paziti da ne dođe do naglog pada krvnog tlaka jer to može smanjiti uteroplacentarnu perfuziju i dovesti do cerebralne ili miokardijalne ishemije. Ciljni krvni tlak iznosi 130 do 150 mmHg sistolički i 80 do 100 mmHg dijastolički. Kada je postignut ciljni krvni tlak potrebno ga je pratiti svakih 15 minuta za klinički nestabilne trudnice te svakih 30 minuta

za klinički stabilne. Rijetko se dogodi da se krvni tlak ne može kontrolirati prvom linijom lijekova pa se u tim slučajevima predlaže nikardipin pomoću infuzijske pumpe (38).

Tablica 3. Antihipertenzivi koji se koriste za hitnu kontrolu krvnog tlaka u trudnoći prema ACOG-u i Bernstein-u i sur. (4,63)

Lijek	Početna doza	Praćenje
Labetalol	20 mg IV postupno tijekom 2 minute	<p>Ponovite mjerenje krvnog tlaka u intervalima od 10 minuta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ako krvni tlak ostane iznad ciljane razine nakon 10 minuta, dajte 40 mg IV tijekom 2 minute</li> <li>• Ako krvni tlak ostane iznad ciljane razine nakon 20 minuta, dajte 80 mg IV tijekom 2 minute</li> <li>• Ako krvni tlak ostane iznad ciljane razine nakon 30 minuta, dajte 80 mg IV tijekom 2 minute</li> <li>• Ako krvni tlak ostane iznad ciljane razine nakon 40 minuta, dajte 80 mg IV tijekom 2 minute</li> </ul> <p>Maksimalna kumulativna doza je 300 mg. Ako ciljni krvni tlak nije postignut, prijedite na drugu klasu antihipertenziva</p>
	Kontinuirana IV infuzija od 1 do 2 mg/min može se koristiti umjesto intermitentne terapije ili započeti	<p>Prilagodite dozu unutar ovog raspona kako biste postigli ciljani krvni tlak</p> <p>Maksimalna kumulativna doza je 300 mg. Ako ciljni krvni tlak nije postignut, prijedite na drugu klasu antihipertenziva</p>

	nakon IV doze od 20 mg	
Hidralazin	5 mg IV postupno tijekom 1 do 2 minute  Sniženje krvnog tlaka manje je predvidljivo nego kod IV labetalola	Ponovite mjerenje krvnog tlaka u intervalima od 20 minuta: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ako krvni tlak ostane iznad ciljane razine nakon 20 minuta, dajte 5 ili 10 mg IV tijekom 2 minute, ovisno o početnom odgovoru</li> <li>• Ako krvni tlak ostane iznad ciljane razine nakon 40 minuta, dajte 5 do 10 mg IV tijekom 2 minute, ovisno o prethodnom odgovoru</li> </ul> Kumulativna najveća doza je 20 do 30 mg, ako ciljni krvni tlak nije postignut, prijedite na drugu klasu antihipertenziva
Nikardipin	Početna doza je 5 mg/sat IV kontinuiranom infuzijom koja se titrira do 15 mg/sat kako bi se postigao tlak od 130 do 150/80 do 100 mmHg	Prilagodite dozu unutar ovog raspona kako biste postigli ciljani krvni tlak
Nifedipin (trenutačno oslobađanje)	10 mg oralno	Ponovite mjerenje krvnog tlaka u intervalima od 20 minuta: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ako krvni tlak ostane iznad ciljane vrijednosti nakon 20 minuta, dajte 10 ili 20 mg oralno</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ako krvni tlak ostane iznad ciljnog nakon 40 minuta, dajte 10 ili 20 mg oralno</li> </ul> <p>Ako ciljni krvni tlak nije postignut, prijedite na drugu klasu antihipertenziva</p>
Nifedipin (odgođeno oslobađanje)	30 mg oralno	<p>Ako se ciljni krvni tlak ne postigne za 1 do 2 sata, može se primijeniti druga doza</p> <p>Ako ciljni krvni tlak nije postignut, prijedite na drugu klasu antihipertenziva</p>

IV:intravenski

#### 4.1.1. Labetalol

Labetalol se može primijeniti intravenski ili oralno, iako je intravenska primjena češća u hipertenzivnim hitnim slučajevima. To je kombinirani alfa i beta blokator s većim učinkom na beta receptore. Intravenski labetalol se preporučuje kao terapija prve linije zbog učinkovitosti, brzog početka djelovanja (unutar pet minuta) i dobrog sigurnosnog profila (64). Astma ili broj otkucaja srca majke manji od 50 otkucaja u minuti su kontraindikacije za primjenu labetalola. Međutim, labetalol se preferira u odnosu na druge antihipertenzive ako je broj otkucaja srca majke veći od 110 otkucaja u minuti. Terapija započinje s 20 mg intravenski tijekom 2 minute, a zatim se u intervalima od 10 minuta daju doze od 20 do 80 mg, sve dok se ne postigne maksimalna ukupna kumulativna doza od 300 mg. Umjesto intermitentne terapije, može se koristiti kontinuirana infuzija od 1 do 2 mg/minuti. Kontinuirano praćenje rada srca nije rutinski potrebno, ali bi se trebalo provoditi kod bolesnika s relevantnim komorbiditetima, kao što su bolesti koronarnih arterija. Pad krvnog tlaka počinje unutar 5 do 10 minuta i traje od tri do šest

sati. Ako labetalol sam nije učinkovit, preporučuje se prelazak na hidralazin. Alternativno, može se koristiti intravenski nikardipin ili oralni nifedipin (65).

#### **4.1.2. Hidralazin**

Hidralazin dolazi u intravenskom i oralnom obliku kao i labetalol. Snižava krvni tlak djelujući kao izravni vazodilatator arteriola. Od nuspojava zabilježene su glavobolja, crvenilo, gastrointestinalni poremećaji te nelagoda u prsima (66). Terapija započinje s 5 mg intravenski tijekom 1 do 2 minute, a zatim bolus od 5 do 10 mg ukoliko se ciljni krvni tlak ne postigne unutar 20 min. Pad krvnog tlaka očekuje se unutar 10 do 30 minuta i traje dva do četiri sata. Najveća kumulativna doza je 20 do 30 mg. Ako ciljni tlak nije postignut, prelazi se na drugu klasu antihipertenziva (65).

#### **4.1.3. Nikardipin**

Nikardipin je dihidropiridinski blokator kalcijevih kanala koji se daje intravenski. Početna doza je 5 mg na sat putem infuzijske pumpe i može se povećati najviše do 15 mg na sat. Učinak titracije doze možda se neće primijetiti 5 do 15 minuta zato treba izbjegavati brzu titraciju kako bi se smanjio rizik od prekoračenja doze (65).

#### **4.1.4. Nifedipin**

Nifedipin je siguran i učinkovit oralni lijek za snižavanje krvnog tlaka kod pacijentica s preeklampsijom. Prednosti ovog lijeka uključuju njegovu relativno nisku cijenu i široku dostupnost (67). Djeluje kao blokator kalcijevih kanala s brzim vazodilatacijskim učinkom, a povezan je s malo nuspojava i niskim rizikom od hipotenzije. Njegov opuštajući učinak na miometriju također ga čini učinkovitim tokolitičkim lijekom koji se često koristi za sprečavanje prijevremenog poroda (68). Nifedipin s trenutnim oslobađanjem snižava krvni tlak unutar 20 minuta te je uobičajena početna doza 20 mg oralno. Ako se ne postigne ciljni krvni tlak u roku od 20 minuta daje se 10 do 20 mg i ponovi se mjerenje krvnog tlaka 20 minuta kasnije. Ukoliko ni tada nije postignut ciljni krvni tlak, ponovi se prethodni postupak još jednom i u slučaju ne

postizanja ciljnog tlaka prelazi se na drugi antihipertenzivni lijek. Nifedipin s produljenim oslobađanjem snižava krvni tlak u roku od jednog do dva sata i traje 24 sata te je početna doza 30 mg. Ako se ciljni krvni tlak ne postigne za jedan do dva sata primjenjuje se druga doza (65).

#### 4.2. Oralna terapija održavanja

Oralna antihipertenzivna terapija (tablica 4) može biti potrebna za održavanje ciljnog krvnog tlaka kod pacijentica kod kojih je započeta antihipertenzivna terapija, a porod je neizbježan (69,70). Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE), blokatori angiotenzin II receptora (ARB) i izravni inhibitori renina kontraindicirani su u svim fazama trudnoće zbog mogućnosti teratogeneze (71).

Tablica 4. Doze lijekova za oralno liječenje hipertenzije u trudnoći prema Seely-u i Magee-u (69,70)

Lijek	Početna doza
Labetalol	2x100 mg/dnevno, po potrebi povećati za 2x100mg svakih 2-3 dana (max 2400 mg)
Hidralazin	4x10mg/dnevno, povećati za 10-25mg svakih 2-3 dana (max 200 mg)
Nifedipin (produljeno oslobađanje)	1x30-60mg/dnevno, povećavati u intervalima od 7 do 14 dana (max 120 mg)
Metildopa	2-3x250mg/dnevno, po potrebi povećavati svaka 2 dana (max 3000 mg)

## 4.3. Porod

### 4.3.1. Blaga preeklampsija

Porodaj je indiciran za terminske trudnoće ( $\geq 37+0$  tjedana) komplicirane preeklampsijom bez obzira na težinu kliničke slike (4,72,73).

Prednosti ovog pristupa potvrđuje multicentrično, randomizirano ispitivanje (HYPITAT) provedeno u Nizozemskoj između 2005. i 2008. godine, u kojem je sudjelovalo 756 pacijentica s blagom preeklampsijom ili gestacijskom hipertenzijom u razdoblju od 36+0 do 41+0 tjedna trudnoće. Pacijentice su slučajnim odabirom podijeljene u dvije skupine, pri čemu je kod jedne skupine induciran porod. Primarni ishod ispitivanja obuhvaćao je maternalnu smrtnost i morbiditet (uključujući eklampsiju, HELLP sindrom, plućni edem, tromboemboličku bolest, abrupciju posteljice, progresiju do teške hipertenzije ili proteinurije te veliko postporođajno krvarenje). Zaključak istraživanja pokazao je da je indukcija poroda povezana s boljim ishodom za majku, te se preporučuje kod pacijentica s blagom hipertenzivnom bolešću nakon 37. tjedna trudnoće (74).

Prije 34+0 tjedana trudnoće, ukoliko su majka i fetus stabilni, tada je razumno pažljivo praćenje (ekspektativni stav) kako bi se postigao daljnji rast i zrelost fetusa. Međutim, ako se razvije teška hipertenzija, ozbiljni poremećaj organa majke ili narušeno stanje fetusa, tada je indiciran porod neovisno o gestacijskoj dobi (4,72,73).

U periodu od 34+0 do 36+6 manje je konsenzusa o optimalnom liječenju blage preeklampsije. Ekspektativni stav do 37+0 tjedana razuman je u informiranih pacijentica jer je apsolutni rizik za majku od ozbiljnog štetnog ishoda nizak, a postoji skromna neonatalna korist od rođenja u 37+0 nego u ranijim tjednima. Nakon razgovora o rizicima i prednostima planiranog kasnog prijevremenog porođaja (34+0 do 36+6 tjedana) naspram planiranog ranog porođaja u roku od



37+0 tjedana ili ubrzo nakon njega, vrijeme poroda bi u konačnici trebalo biti zajednička odluka liječnika i pacijentice (75).

#### **4.3.2. Teška preeklampsija**

Porod je obično preporučen za trudnoće  $\geq 34+0$  tjedana gestacije koje su komplicirane teškom preeklampsijom (4). Porod smanjuje rizik ozbiljnih komplikacija kod majke poput moždanog udara, rupture jetre, zatajenja bubrega, plućnog edema, trombocitopeničnog krvarenja, infarkta miokarda, sindroma akutnog respiratornog distresa, ozljede mrežnice ili abrupcije, koje se ne mogu točno predvidjeti i mogu se dogoditi iznenada. Osim toga, porod smanjuje rizik od fetalnih komplikacija poput ograničenja rasta i smrti, iako može rezultirati kasnim prijevremenim porodom. Novorođenčad  $\geq 34$  tjedna ima dobru prognozu što se tiče neonatalnog morbiditeta i mortaliteta (4,72,76,77).

U slučajevima teške preeklampsije indicirano je dovršenje trudnoće ukoliko je:

- trudnoća ispod granice viabiliteta ploda (22 tjedna);
- započet porođaj prije  $< 34+0$  tjedna;
- ugroženo stanje majke i/ili fetusa

Pokušaj produljenja trudnoće u ove tri situacije dovodi majku i fetus u značajan rizik, s relativno malim potencijalnim dobrobitima; stoga je poželjan porod (75).

Ekspektativni stav kod teške preeklampsije razmatra se za trudnoće između  $\geq 24$  tjedna i  $< 34$  tjedna u kojima su i majka i fetus stabilno te se mogu iznimno i sustavno pratiti u tercijalnim centrima s multidisciplinarnim pristupom i jedinicom neonatalnog liječenja.

#### **4.3.3. Prijevremeni porod**

Svaki porod koji uslijedi prije navršenih 37 tjedana trudnoće jest prijevremeni i obzirom na gestacijsku dob, prijevremeni porod dijeli se na ekstremno rani prijevremeni (manje od 28 tjedana), rani prijevremeni (28 do 32 tjedna) i umjereni do kasni prijevremeni porod (32 do 37

tjedana) (2). Ako se radi o prijevremenom porodu prije 32. tjedna gestacije potrebna je hospitalizacija s ciljem ubrzavanja fetalnog sazrijevanja i zaustavljanja kontrakcija maternice kako bi se porod odgodio (78).

Kao profilaksa za prevenciju neonatalnog morbiditeta i mortaliteta daju se antenatalni kortikosteroidi, betametazon i deksametazon, prije spontanog i inducirano prijevremenog poroda. Antenatalni kortikosteroidi ubrzavaju razvoj pneumocita tipa 1 i tipa 2 što dovodi do poboljšane mehanike pluća i izmjene plinova. Utječu na plućne beta-receptore koji imaju ulogu u oslobađanju surfaktanta i olakšavaju apsorpciju alveolarne tekućine (79), induciraju plućne antioksidativne enzime i pojačano reguliraju gen za medijatore apsorpcije natrija i tekućine u plućnom epitelu, koji su važni za postnatalnu apsorpciju plućne tekućine (80,81). Međutim, fetalna pluća moraju dosegnuti stupanj razvoja koji je biološki osjetljiv na kortikosteroide. U obzir dolazi betametazon u dvije doze od 12 mg intramuskularno u razmaku od 24 sata ili deksametazon natrijev fosfat četiri doze od 6 mg intramuskularno u razmaku od 12 sati. Deksametazon ima brži početak i kraće djelovanje od betametazona (82).

Trudnoće <22 tjedna ne smatraju se kandidatima za primjenu antenatalnih kortikosteroida jer postoji samo nekoliko primitivnih alveola u ovoj gestacijskoj dobi na koje lijek može djelovati (83). Za trudnoće od 22+0 do 22+6 tjedana gestacije može se razmotriti davanje antenatalnih kortikosteroida ako se očekuje porod u sljedećih 7 dana, međutim rizik od morbiditeta kod preživjelih je visok (84). Kod trudnoća od 23+0 do 33+6 tjedana gestacije, koje su pod povećanim rizikom od prijevremenog poroda unutar sljedećih 7 dana, primjenjujemo antenatalne kortikosteroide (80).

Za trudnoće s visokim rizikom od prijevremenog poroda unutar 7 dana između 34+0 do 36+6 postoji nekoliko smjernica s obzirom na dokaze o dobrobiti primjene antenatalnih kortikosteroida. ACOG (*engl. American College of Obstetricians and Gynecologists*) preporuča primjenu kortikosteroida kod žena s jednoplodnom trudnoćom uz sljedeća upozorenja (85):

- ne primjenjivati kortikosteroide u trudnica sa sumnjom ili dokazanim korioamnionitisom,
- tokoliza se ne smije primjeniti za odgodu porođaja kako bi se omogućila primjena kortikosteroida,
- medicinski inducirani porođaji ne smije se odgađati zbog primjene kortikosteroida.

S druge strane, SMFM (*eng. Society for Maternal-Fetal Medicine*) preporuča dvije doze antenatalnih kortikosteroida uz sljedeća upozorenja (86):

- za žene sa simptomima prijevremenog porođaja, dilatacija grlića maternice trebala bi biti  $\geq 3$  cm,
- tokoliza se ne smije primjeniti za odgodu porođaja kako bi se omogućila primjena kortikosteroida,
- ne primjenjivati kod višepodne trudnoće,
- ne primjenjivati kod pacijentica koje su prethodno bile liječene betametazonom prije 34 tjedna,
- ne primjenjivati kod pacijentica s pregestacijskim dijabetesom.

U kontekstu ovog diplomskog rada svakako treba spomenuti magnezijev sulfat ( $MgSO_4$ ) koji se koristi kao antikonvulziv za prevenciju i liječenje konvulzija kod trudnica s preeklampsijom ili eklampsijom te za neuroprotekciju fetusa kod trudnica s rizikom jatrogenog prijevremenog poroda zbog teške preeklampsije.

Meta analiza Cochrane iz 2009. godine zaključila je da antenatalna terapija magnezijevim sulfatom koja se daje ženama s rizikom od ranog prijevremenog poroda (ispod 34 tjedna) smanjuje rizik od cerebralne paralize. Preporuka je da se  $MgSO_4$  treba primijeniti kada se

planira rani prijevremeni porod ili se očekuje unutar 24 sata za neuroprotekciju fetusa i to intravenozno s udarnom dozom od 4 g te 1 g na sat kao terapija održavanja sve do poroda (87).

U usporedbi s placebom i drugim antikonvulzivima poput fenitoina i diazepama, magnezijev sulfat se pokazao učinkovitijim s manje nuspojava za prevenciju konvulzija kod teške preeklampsije (88). Mehanizam djelovanja magnezijevog sulfata nije u potpunosti razjašnjen, ali se smatra da djeluje kao antagonist kalcija i inhibira otpuštanje acetilkolina ovisnog o kalciju. Kalcij uzrokuje vazospazam i kontrakciju glatkih mišića, a magnezij upravo suprotno pa je uporaba magnezijevog sulfata opravdana s obzirom da je cerebralni vazospazam čest nalaz kod preeklampsijskih napadaja. Druga teorija je da djeluje kao blokator n-metil d-aspartat (NMDA) receptora i tako sprječava dotok kalcija (89,90).

Kod žena s teškom preeklampsijom ili eklampsijom, magnezijev sulfat se može primijeniti s početnom udarnom dozom intravenski ili intramuskularno. Udarne doze od 4 do 6 g 10% otopine daje se intravenski tijekom 15 do 20 minuta nakon čega slijedi 1 do 2 g/sat kao kontinuirana infuzija (4,91,92). Ukoliko intravenski pristup nije dostupan, daje se 5 g 50% otopine intramuskularno u svaki gluteus (ukupno 10 g) nakon čega slijedi 5 g intramuskularno svaka 4 sata. Intramuskularna primjena dovodi do većih oscilacija razine magnezija i povezana je s više nuspojava i boli na mjestu ubrizgavanja (93).

Nuspojave poput osjećaja topline, crvenila, mučnine i povraćanja mogu se pojaviti unutar terapijskog prozora. Međutim, ozbiljne nuspojave mogu se pojaviti ako dođe do izražene hipermagnezije. Gubitak normalnog patelarnog refleksa može se primijetiti kada serumska koncentracija magnezija dosegne 8 do 10 mEq/L, dok ozbiljnija respiratorna depresija može nastupiti pri koncentracijama od 13 mEq/L ili više. Stoga je potrebno kontinuirano praćenje neurološke funkcije, uključujući prisutnost patelarnog refleksa, respiratornog obrasca i izlučivanja urina kako bi se izbjegla toksičnost magnezija i ozbiljne nuspojave. Ako dođe do predoziranja ili toksičnosti, kalcijev glukonat se može primijeniti kao antidot (94).

#### 4.4. Ostala terapija

Preeklampsija uzrokuje promjene u krvnim žilama i funkciji bubrega. Povećana propusnost kapilara dovodi do izlaska tekućine iz krvnih žila u okolna tkiva, što rezultira edemom. Visoki krvni tlak uzrokuje dodatni pritisak na krvne žile, što može pogoršati zadržavanje tekućine jer tijelo pokušava kompenzirati promjene u cirkulaciji. Uz navedeno, oštećenje bubrega može smanjiti njihovu sposobnost filtracije, što dovodi do smanjene eliminacije tekućine iz tijela. Ravnotežu tekućine, unos u odnosu na izlučenu mokraću plus neosjetljivi gubici, treba pomno pratiti budući da su pacijentice s preeklampsijom izložene riziku od plućnog edema. Infuzija izotonične fiziološke otopine pri približno 80 mL/sat prikladna je za pacijentice kojima nije dopušten oralni unos i kad nema trajnih abnormalnih gubitaka tekućine, kao što je krvarenje. Oligurija koja se javlja kod umjerenog unosa tekućine ukazuje na bubrežnu insuficijenciju (95,96).

Trombocitopenija u trudnoći, osobito kod preeklampsije, zahtijeva pažljivo praćenje i prilagođeni pristup liječenju kako bi se smanjio rizik od krvarenja i drugih komplikacija. Rizik od krvarenja zbog trombocitopenije obično se povećava tek kada broj trombocita padne ispod 100,000/mikroL, a značajno se povećava kada je broj trombocita ispod 50,000/mikroL. Transfuzija trombocita ne bi se trebala koristiti za normalizaciju broja trombocita kod pacijentica koji ne krvare, sve dok je broj trombocita iznad 10,000 do 20,000/mikroL. Broj trombocita >50,000/mikroL općenito se smatra sigurnim za porođaj (vaginalni ili carski rez). ACOG nije dao specifičnu preporuku, ali citira smjernicu „*Association for the Advancement of Blood & Biotherapies*“ koja preporuča transfuziju trombocita kako bi se povećao broj trombocita kod majke na >50,000/mikroL prije planirane velike nenuraksijalne anestezije (spinalne ili epiduralne) (96,97).

Neuraksijalne tehnike općenito su sigurne i učinkovite u pacijentica s preeklampsijom (98). Dva glavna problema povezana s epiduralnom ili spinalnom anestezijom su mogućnost naglog

velikog pada krvnog tlaka zbog smanjenog intravaskularno volumena i simpatičke blokade te periduralni hematoma u pacijentica s teškom trombocitopenijom. Rizik od naglog pada krvnog tlaka može se minimalizirati prilagodbom hidracije prije zahvata, izborom i doziranjem lijeka od strane anesteziologa. Glavni problemi povezani s općom anestezijom (za porod carskim rezom) su teška ili neuspješna intubacija zbog orofaringealnog edema, prolazni skok krvnog tlaka tijekom intubacije kao odgovor na štetne podražaje i hipotenzija izazvana anestetikom. S obzirom na navedene probleme poželjna je rana procjena pacijentice od strane anesteziološkog tima.

#### 4.5. Postpartalni tijek

Kod pacijentica s preeklampsijom postpartalno je potrebno mjeriti krvni tlak 4 puta na dan. Antihipertenzivna terapije se preporuča svim pacijenticama sa sistoličkim krvnim tlakom iznad 150 mmHg i/ili dijastoličkim krvnim tlakom iznad 100 mmHg, a bez prethodne antihipertenzivne terapije. Ukoliko je pacijentica već na antihipertenzivnoj terapiji, cilj je spustiti krvni tlak ispod 130/80 mmHg te prestati s terapijom kod tlaka manjeg od 120/70 mmHg. Od lijekova u obzir dolaze enalapril, nifedipin, amlodipin i labetalol (tablica 5) (99).

Tablica 5. Postpartalna antihipertenzivna terapija (99)

1. linija	Enalapril 5 mg do 20 mg ; monitoring ureje i elektrolita
1. linija	Enalapril + Nifedipin/Amlodipin
1. linija	Enalapril + Nifedipin/Amlodipin + Labetalol

Navedeni lijekovi daju se u jednokratnoj dozi i sigurni su kod dojilja. Osim mjerenja tlaka potreban je i monitoring simptoma preeklampsije. 48-72 sata nakon poroda treba napraviti kontrolni laboratorij (trombociti, AST, ALT, kreatinin) i ponavljati ga sve do normalizacije

nalaza. Kriterij za otpuštanje iz bolnice je vrijednost krvnog tlaka ispod 150/100 mmHg treći postpartalni dan, odsutnost simptoma preeklampsije i uredan kontrolni laboratorij. Ukoliko se pacijentica otpušta uz terapiju, potrebna je kontrola krvnog tlaka svakih 1-2 dana (99).

## 5. KOMPLIKACIJE PREEKLAMPSIJE

Eklampsija, intrakranijalno krvarenje i plućni edem su najčešće komplikacije kod pacijentica s preeklampsijom sa značajnom stopom mortaliteta i morbiditeta (100).

Eklampsija je najčešća neurološka komplikacija preeklampsije i definirana je pojavom novonastalih, generaliziranih toničko-kloničkih napadaja (konvulzija) ili kome kod pacijentica s preeklampsijom (102). Može se javiti tijekom ili nakon poroda te iznenada i bez prethodnih simptoma što opravdava upotrebu magnezijevog sulfata kao profilakse kod žena s teškom preeklampsijom. Etiologija nije poznata, ali smatra se da hipertenzija uzrokuje vazospazam, ishemiju i intracelularni edem u mozgu (101,102). Ukoliko dođe do napadaja postupak je sljedeći: održavanje prohodnosti dišnih puteva i sprječavanje aspiracije, okretanje pacijentice na lijevi bok, prevencija hipoksije i traume, liječenje teške hipertenzije i prevencija ponovnih napadaja te procjena za hitni porođaj (103). Napadaj obično traje 1 do 2 minute, a 10% žena doživi ponovne napadaje (104). Stoga je potrebna intravenska udarna doza magnezijevog sulfata nakon čega slijedi intravenska infuzija za održavanje terapijske razine magnezija u serumu.

Intrakranijalno krvarenje kod pacijentica s preeklampsijom u 90% slučajeva nastaje pucanjem cerebralnih kapilara zbog visokog krvnog tlaka. Upravo je cerebralno krvarenje kod nekontrolirane teške hipertenzije vodeći uzrok smrti kod pacijentica s preeklampsijom. Zbog toga postoje nacionalne smjernice za antihipertenzivnu terapiju za hitnu kontrolu krvnoga tlaka (104). Hitno liječenje teške hipertenzije smanjuje rizik i za druge komplikacije poput abrupcije posteljice i plućnog edema. Liječenje podrazumijeva intravensku primjenu labetalola ili hidralazina ili oralnu primjenu nifedipina dok se ne postigne ciljni krvni tlak (4).

Plućni edem je najčešća kardiopulmonalna komplikacija preeklampsije i javlja se kod 3% pacijentica s teškom preeklampsijom (105). Etiologija plućnog edema je multifaktorijalna.



Preopterećenje tekućinom, smanjen onkotski tlak plazme, povećana propusnost kapilara i povećan hidrostatski tlak zajedno pridonose nastanku plućnog edema (106,107). U kliničkoj slici nalazimo dispneju, tahipneju, tahikardiju, hipoksemiju, bol u prsima i/ili kašalj. Liječenje plućnog edema podrazumijeva prije svega liječenje preeklampsije, zatim restrikcija tekućine i dodatni kisik.

Preeklampsija je povezana i s povećanim rizikom od hemoragije (108). Hipertenzija povećava rizik za abrupciju placente i do 5 puta u odnosu na trudnoće bez hipertenzije (109). Patofiziologija preeklampsije, koja podrazumijeva plitku invaziju trofoblasta u spiralne arterije maternice i lošu placentaciju, može dovesti do preranog odvajanja posteljice (110). Diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK) javlja se kod 10% abrupcija. Poremećaj endotela uz odvajanje posteljice dovodi do oslobađanja tkivnog faktora u majčinu cirkulaciju čime dolazi do neravnoteže između prokoagulansa i antikoagulansa i posljedičnog DIK-a (111).

Fetalne komplikacije preeklampsije, osim abrupcije placente, uključuju i intrauterini zastoje rasta ploda, prijevremeni porod i intrauterinu smrt (4)

Intrauterini zastoje rasta ploda (IUZR) je usporenje rasta fetusa čiji je potencijal za rast veći od izmjerenog (112). Rani zastoje rasta nastupa prije 32. tjedna trudnoće i obično je ozbiljnije stanje nego kasni IUZR te je češće povezan s posteljličnom patologijom koja se primjećuje i u ranoj preeklampsiji što je dokaz povezanosti ranog IUZR-a i preeklampsije (113). Rani IUZR je lakše prepoznati nego kasni, međutim izazov je odrediti trenutak za dovršetak trudnoće. Pravovremena primjena kortikosteroida, magnezijevog sulfata i hospitalizacija, ključni su koraci u zbrinjavanju ranog IUZR-a (114).

## 6. PREDIKCIJA PREEKLAMPSIJE

U predikciji preeklampsije koristi se upravo ono što smo opisali u patofiziologiji, antiangiogeni i proangiogeni čimbenici, kao što je topljiva fms-u slična tirozin kinaza 1 (sFlt-1) i placentni faktor rasta (PIGF) te njihovi omjeri (75).

PRAECIS studija (eng. *Prediction of Risk for Adverse Outcomes in Pregnancy Complicated by Hypertensive Disorders*) proučavala je učinkovitost navedenih biomarkera u predviđanju rizika od razvoja teške preeklampsije kod trudnica s hipertenzivnim poremećajima u trudnoći. Trudnice s omjerom sFlt-1/PIGF manjim od 40 imaju manje od 5% šanse za razvoj teške PE unutar dva tjedna od testa, dok one s omjerom većim ili jednakim od 40, 65% šanse za razvoj teške PE unutar dva tjedna. Studija je pokazala i da trudnice s omjerom  $\geq 40$  imaju višu stopu nepovoljnih ishoda za majku (npr. teška hipertenzija, abrupcija, moždani udar, eklampsija, plućni edem, trombocitopenija) u usporedbi s onima s omjerom  $< 40$  (16.1% naspram 2.8%). Nepovoljni fetalni i neonatalni ishodi (npr. fetalna smrt i IUZR) također su bili češći kod trudnica s omjerom sFlt-1/PIGF  $\geq 40$  (80% naspram 26%). ACOG je naveo da se omjer sFlt-1/PIGF može koristiti samo kod pacijentica koje ispunjavaju kriterije za uključivanje u PRAECIS studiju (hospitalizirane pacijentice s hipertenzivnim poremećajem trudnoće u 23+0 do 34+6 tjedana gestacije) (75).

Prema vrijednostima omjera sFlt-1/PIGF razlikuju se tri skupine pacijentica (19,20):

- sFlt-1/PIGF udio  $< 38$ : ova podgrupa žena najvjerojatnije neće razviti preeklampsiju, barem ne na samom početku trudnoće;
- sFlt-1/PIGF udio  $> 85$  upućuje na veliku vjerojatnost ranog razvoja preeklampsije dok udio  $> 110$  upućuje na kasni razvoj preeklampsije te generalno upućuje na veliku vjerojatnost razvoja preeklampsije i drugih poteškoća vezanih uz stanje posteljice;

- sFlt-1/PlGF udio 38–85 upućuje na veliku vjerojatnost razvoja preeklampsije u razdoblju od četiri tjedna.

Osim navedenih biomarkera, za predikciju preeklampsije koristi se i dopler ultrazvuk uterinih arterija. S obzirom da preeklampsija nastaje kao posljedica nepravilnog remodeliranja spiralnih arterija, patološke promjene na uteroplacentarnom krvotoku se uočavaju rano. Postoje dvije tehnike analize doplera uterinih arterija za predikciju preeklampsije:

- 1) prisutnost ili odsutnost dijastoličkog ureza (*eng. „notch“*) i
- 2) omjeri protoka krvi.

U doplerskoj analizi, "urez" (*engl. "notch"*) se definira kao smanjenje brzine protoka krvi nakon sistole, koje je ispod minimalne brzine protoka krvi na kraju dijastole. Ovo stanje rezultira nedovoljno remodeliranim arterijama koje zadržavaju mišićni sloj sposoban za kontrakciju, što direktno utječe na protok krvi na kraju sistole (115).

Upotreba dopler ultrazvuka uterinih arterija za predikciju preeklampsije najbolje je prikazana u sustavnom pregledu 74 studije koje su uključivale oko 80 000 sudionika. Pokazano je da je dopler uterinih arterija bio precizniji za predviđanje preeklampsije kada je proveden u drugom tromjesečju u odnosu na prvo. Kod pacijenata s visokim rizikom od razvoja preeklampsije, ukupni rizik od preeklampsije najbolje je predviđen povećanjem pulsatilnog indeksa uz prisutnost ureza (*eng. „notch“*) na uterinoj arteriji u drugom tromjesečju dok je rizik od teške preeklampsije najbolje predviđen povećanim indeksom otpora u drugom tromjesečju. Studije koje koriste dopler uterinih arterija za predikciju preeklampsije teško je uspoređivati jer su istraživači koristili različite definicije abnormalnih protoka krvi, populacije, gestacijsku dob pri ispitivanju i kriterije za dijagnozu preeklampsije. Obično se nalazi doplera uterinih arterija ne tumače samostalno, već u kombinaciji s drugim kliničkim/demografskim čimbenicima rizika, serumskim biomarkerima i drugim ultrazvučnim mjerenjima (116).

## 7. PREVENCIJA PREEKLAMPSIJE

Niske doze aspirina smanjuju učestalost preeklampsije i neželjene ishode trudnoće poput prijevremenog poroda i intrauterinog zastoja rasta ploda za 10-20% kod pacijentica s umjerenim i visokim rizikom od razvoja preeklampsije (117).

Aspirin, kao jedan od najstarijih lijekova u upotrebi, široko se koristi kao antitrombotski lijek, djelujući na inaktivaciju trombocita putem inhibicije enzima ciklooksigenaze 1 (COX-1) i blokiranja sinteze tromboksana A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>). Niske doze aspirina (60 do 150 mg/dan) smanjuju sintezu TXA<sub>2</sub>, ali ne i prostaglandina I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) (118).

Za odabir kandidatkinja za primjenu niske doze aspirina koriste se USPSTF (*eng. United States Preventive Services Task Force*) kriteriji visokog rizika, koje podržava ACOG. Incidencija preeklampsije procjenjuje se na 8% kod trudnica koje imaju bilo koji od ovih rizičnih čimbenika (119):

- prethodna trudnoća s preeklampsijom, posebno rana pojava i s lošim ishodom;
- dijabetes melitus tipa 1 ili 2;
- konična hipertenzija;
- višeplodna trudnoća;
- bubrežna bolest;
- autoimuna bolest s potencijalnim vaskularnim komplikacijama (antifosfolipidni sindrom, sistemski lupus eritematosus).

Kod pacijentica s umjerenim rizikom preporuka je uzimanje niske doze aspirina ukoliko je prisutno dva ili više sljedećih rizičnih čimbenika (119):

- multiparitet;
- pretilost (indeks tjelesne mase >30 kg/m<sup>2</sup>);
- obiteljska povijest preeklampsije kod majke ili sestre;

- dob  $\geq 35$  godina;
- sociodemografske karakteristike (crna rasa);
- osobni čimbenici rizika (npr. prethodna trudnoća s niskom porođajnom težinom ili malo dijete za gestacijsku dob, prethodni nepovoljan ishod trudnoće, interval  $>10$  godina između trudnoća);
- In vitro začeće.

Tablica 6 prikazuje trenutne preporuke za primjenu niske doze aspirina kod žena s rizikom od razvoja preeklampsije. USPSTF preporučuje upotrebu niskih doza aspirina (81 mg/dan) kod žena s visokim rizikom od preeklampsije, počevši između 12. i 28. tjedna trudnoće. Za žene s više od jednog umjerenog čimbenika rizika, odluka o terapiji aspirinom treba se temeljiti na kliničkoj prosudbi (119). ACOG također preporučuje niske doze aspirina (81 mg/dan) kod visokorizičnih žena, počevši između 12. i 28. tjedna trudnoće (119). NICE (*eng. National Institute for Health and Care Excellence*) smjernice preporučuju upotrebu niskih doza aspirina (75 mg/dan) kod žena s barem jednim visokorizičnim faktorom za preeklampsiju ili najmanje dva umjereni čimbenika rizika (120). FIGO preporučuje niske doze aspirina (približno 150 mg/dan) za visokorizične žene, počevši od 11. do 14. tjedna trudnoće (121).

Tablica 6. Preporuke za primjenu niske doze aspirina u žena s rizikom od buduće preeklampsije

Organizacija	ACOG 2018	USPSTF 2021	NICE 2019	FIGO 2019
Indikacija	Preporuča se kod pacijenata s visokim rizikom	Preporuča se u bolesnika s $\geq 1$ čimbenikom visokog rizika ili 2 čimbenika umjerenog rizika	Preporuča se kod pacijenata s visokim rizikom	Preporuča se kod pacijenata s visokim rizikom ili kada je rizik $\geq 1/100$
	Razmatra se u bolesnika s 1 ili više umjerenih čimbenika rizika	Razmatra se u bolesnika s $\geq 1$ umjerenim čimbenicima rizika	Razmatra se u bolesnika s 1 ili više umjerenih čimbenika rizika	
Vrijeme (gestacijska dob)	Započnite između 12 i 28 tjedna gestacije	Započnite $\geq 12$ tjedana gestacije	Započnite $\geq 12$ tjedana gestacije	Započnite između 11 i 14 tjedna gestacije i koristite do 36 tjedana gestacije, poroda ili preeklampsije
Doza	81 mg/dan	81 mg/dan	75-150 mg/dan	150 mg/dan

## ZAKLJUČAK

Preeklampsija (PE) je ozbiljan globalni zdravstveni problem s obzirom na visoku učestalost, težinu komplikacija i potencijalne dugoročne posljedice za majku i dijete. Procjenjuje se da pogađa do 8% trudnica diljem svijeta i smatra se vodećim uzrokom maternalne i neonatalne smrtnosti.

Jedan od najvećih izazova s preeklampsijom je njezina nepredvidljivost i brzina kojom se može razviti, što često otežava pravovremenu dijagnozu i liječenje. Iako su identificirani neki faktori rizika koji mogu predisponirati žene za razvoj preeklampsije, uzroci preeklampsije još uvijek nisu u potpunosti razumljivi, što dodatno komplicira prevenciju i liječenje.

Unatoč napretku u razumijevanju patofiziologije preeklampsije, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se razvile efikasnije strategije za prevenciju i liječenje ove kompleksne bolesti. Multidisciplinarni pristup, uključujući redovite prenatalne preglede, edukaciju trudnica o rizičnim faktorima i simptomima preeklampsije, te koordiniranu skrb između ginekologa, internista i neonatologa, može značajno doprinijeti smanjenju komplikacija povezanih s preeklampsijom i poboljšanju ishoda za majke i novorođenčad.

Globalni naponi usmjereni na podizanje svijesti, poboljšanje pristupa zdravstvenoj skrbi te kontinuirano istraživanje i inovacije od velike su važnosti za borbu protiv preeklampsije kao globalnog javnozdravstvenog izazova.

## ZAHVALE

Zahvaljujem se svojoj mentorici doc. Ivanki Bekavac Vlatković za svu podršku i vodstvo tijekom izrade ovog diplomskog rada. Vaša stručnost, strpljenje i nesebična posvećenost imali su ogroman utjecaj na moj profesionalni i osobni razvoj. Posebno sam zahvalna na Vašoj sposobnosti da složene koncepte objasnite na jasan i razumljiv način što je poboljšalo moje razumijevanje i samopouzdanje. Još jednom, hvala Vam od srca na svemu!

Dragim roditeljima, želim vam se zahvaliti na svemu što ste učinili za mene. Kroz sve ove godine uvijek ste bili tu za mene, pružajući mi nesebičnu ljubav, razumijevanje i podršku. Vaša žrtva i vjera u mene dala mi je snagu da slijedim svoje snove i postignem sve ciljeve. Mama i tata, hvala vam!

Puno hvala mojim sestrama Lauri, Gabrieli i Mihaeli čija je prisutnost u mom životu učinila sve izazove lakšima i sve uspjehe slađima.

Hvala cijeloj obitelji Šparac! Vaša ljubav, podrška i toplina učinile su da se osjećam kao dio obitelji. Posebno želim zahvaliti barba Vladi, koji me uveo u svijet ginekologije i potaknuo moju strast prema ovoj specijalizaciji.

Dragi Marko, tvoje strpljenje, ljubav, razumijevanje i podrška su neprocjenjivi. Hvala ti što si bio moj oslonac, moj najbolji prijatelj i moj najveći navijač. Tvoja prisutnost u mom životu daje mi snagu i inspiraciju za postizanje svih ciljeva. Zajedno znam da možemo daleko stići!



## LITERATURA

1. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, i sur. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014; Jun;2(6):323–33. 2.
2. Đelmiš J, Orešković S. *Fetalna medicina i opstetricija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
3. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, i sur. Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Hypertension*. 2018; Jul;72(1):24–43.
4. ACOG Practice Bulletin No. 222: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 2020; Jun; 135:e237
5. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, i sur. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens*. 2018;13:291–310.
6. FIGO Working Group on Good Clinical Practice in Maternal–Fetal Medicine. Good clinical practice advice: First trimester screening and prevention of preeclampsia in singleton pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 2019;144:325–329.
7. von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of Preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2003; Jan 7;22(2):143–8.
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. 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.
10. ACOG Practice Bulletin No. 222: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 2020; Jun; 135:e237-260
11. Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, Young C, Skoll A, Joseph KS. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2014; 124:771.
12. Chappell LC, Cluver CA, Kingdom J, Tong S. Pre-eclampsia. *The Lancet*. 2021 Jul;398(10297):341–54.

13. Dildy GA, Belfort MA, Smulian JC. Preeclampsia Recurrence and Prevention. *Semin Perinatol.* 2007; Jun;31(3):135–41.
14. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ.* 2005; Mar; 330(7491):565.
15. 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.
16. Staff AC. The two-stage placental model of preeclampsia: An update. *J Reprod Immunol.* 2019; Sep;134-135:1-10.
17. Sato Y, Fujiwara H, Konishi I. Mechanism of maternal vascular remodeling during human pregnancy. *Reprod Med Biol.* 2011; Jul 16;11(1):27-36.
18. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, McFadyen IR, van Asshe A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994;101:669–74.
19. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, i sur. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2016; Jan 7;374(1):13-22.
20. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Zeisler H, Calda P, i sur. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertension.* 2014; Feb;63(2):346-52.
21. Redman CW, Sargent IL. Immunology of pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 2010; 63(6):534-543
22. Mogren I, Högberg U, Winkvist A, Stenlund H. Familial occurrence of preeclampsia. *Epidemiology.* 1999; 10:518.
23. Van Dijk M, Mulders J, Poutsma A, Lachmeijer AM, Dekker GA, Blankenstein MA. Maternal segregation of the Dutch preeclampsia locus at 10q22 with a new member of the winged helix gene family. *Nat Genet.* 2005;37:514–19.

24. Fenstad MH, Johnson MP, Løset M, Mundal SB, Roten LT, Eide IP, i sur. STOX2 but not STOX1 is differentially expressed in decidua from pre-eclamptic women: data from the Second Nord-Trondelag Health Study. *Mol Hum Reprod.* 2010 Dec;16(12):960-8.
25. McGinnis R, Steinhorsdottir V, Williams NO, Thorleifsson G, Shooter S, Hjartardottir S, i sur. Variants in the fetal genome near FLT1 are associated with risk of preeclampsia. *Nat Genet.* 2017; Aug;49(8):1255-1260.
26. Ward K, Hata A, Jeunemaitre X, Helin C, Nelson L, Namikawa C. A molecular variant of angiotensinogen associated with preeclampsia (comment). *Nat Genet.* 1993;4(1):59–61.
27. Zhang XQ, Varner M, Diazon-Townson D, Song F, Kenneth Ward K. A molecular variant of angiotensinogen is associated with idiopathic intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2003;101(2):237–42.
28. Walsh SW. Preeclampsia: an imbalance in placental prostacyclin and thromboxane production. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;152:335–40
29. Mills JL, DerSimonian R, Raymond E, Morrow JD, Roberts LJ 2nd, Clemens JD, i sur. Prostacyclin and thromboxane changes predating clinical onset of preeclampsia: a multicenter prospective study. *JAMA.* 1999 Jul 28;282(4):356-62.
30. Roberts JM, Taylor RN, Goldfien A. Clinical and biochemical evidence of endothelial cell dysfunction in the pregnancy syndrome preeclampsia. *Am J Hypertens.* 1991; 4:700.
31. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ.* 2016 Apr 19;353:i1753.
32. Cunningham FG, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy. *N Engl J Med.* 1992; 326:927.
33. Sibai BM. Pitfalls in diagnosis and management of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1988; 159:1.
34. Yancey LM, Withers E, Bakes K, Abbott J. Postpartum preeclampsia: emergency department presentation and management. *J Emerg Med.* 2011; 40:380.
35. Matthys LA, Coppage KH, Lambers DS, Barton JR, Sibai BM. Delayed postpartum preeclampsia: an experience of 151 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 May;190(5):1464-6.

36. August P, Sibai BM. Preeclampsia: Clinical features and diagnosis [Internet]. Uptodate. 2022. Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
37. Al-Safi Z, Imudia AN, Filetti LC, Hobson DT, Bahado-Singh RO, Awonuga AO. Delayed postpartum preeclampsia and eclampsia: demographics, clinical course, and complications. *Obstet Gynecol.* 2011 Nov;118(5):1102-1107.
38. August P, Lockwood CJ, Bakris GL. Treatment of hypertension in pregnant and postpartum patients. [Internet]. Uptodate. 2022. Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
39. Roberts M, Lindheimer MD, Davison JM. Altered glomerular permselectivity to neutral dextrans and heteroporous membrane modeling in human pregnancy. *Am J Physiol.* 1996; 270:F338.
40. Burrows RF, Hunter DJ, Andrew M, Kelton JG. A prospective study investigating the mechanism of thrombocytopenia in preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1987; 70:334
41. Minakami H, Oka N, Sato T, Tamada T, Yasuda Y, Hirota N. Preeclampsia: a microvesicular fat disease of the liver? *Am J Obstet Gynecol.* 1988 Nov;159(5):1043-7.
42. Spracklen CN, Smith CJ, Saftlas AF, Robinson JG, Ryckman KK. Maternal hyperlipidemia and the risk of preeclampsia: a meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2014 Aug 15;180(4):346-58.
43. Taufield PA, Ales KL, Resnick LM, Druzin ML, Gertner JM, Laragh JH. Hypocalciuria in preeclampsia. *N Engl J Med.* 1987 Mar 19;316(12):715-8.
44. Hojo M, August P. Calcium metabolism in normal and hypertensive pregnancy. *Semin Nephrol.* 1995; 15:504.
45. Pergialiotis V, Prodromidou A, Frountzas M, Perrea DN, Papantoniou N. Maternal cardiac troponin levels in pre-eclampsia: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016 Oct;29(20):3386-90.
46. Nabatian S, Quinn P, Brookfield L, Lakier J. Acute coronary syndrome and preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2005; 106:1204.
47. Bhide A, Acharya G, Bilardo CM, Brezinka C, Cafici D, Hernandez-Andrade E, et al. ISUOG practice guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Feb;41(2):233-39.

48. ACOG Practice Bulletin No. 125: Chronic hypertension in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2012; 119:396-407
49. 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 Obstet Gynecol*. 2013 Oct;42(4):400-8.
50. Sovio U, White IR, Dacey A, Pasupathy D, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study. *Lancet*. 2015; Nov 21;386(10008):2089-2097.
51. Williams K. Amniotic fluid assessment. *Obstet Gynecol Surv*. 1993; 48:795–800.
52. Manning FA. Fetal biophysical profile: a critical appraisal. *Clin Obstet Gynecol*. 2002; 45: 975–985.
53. Predoi CG, Grigoriu C, Vladescu R, Mihart AE. Placental damages in preeclampsia - from ultrasound images to histopathological findings. *J Med Life*. 2015;8 Spec Issue(Spec Issue):62-5.
54. Proctor LK, Whittle WL, Keating S, Viero S, Kingdom JC. Pathologic basis of echogenic cystic lesions in the human placenta: role of ultrasound-guided wire localization. *Placenta*. 2010 Dec;31(12):1111-5.
55. Hartung J, Kalache KD, Heyna C, Heling KS, Kuhlig M, Wauer R, et al. Outcome of 60 neonates who had ARED flow prenatally compared with a matched control group of appropriate-for-gestational age preterm neonates. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005 Jun;25(6):566-72.
56. Montenegro N, Santos F, Tavares E, Matias A, Barros H, Leite LP. Outcome of 88 pregnancies with absent or reversed end-diastolic blood flow (ARED flow) in the umbilical arteries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1998 Jul;79(1):43-6.
57. Prior T, Mullins E, Bennett P, Kumar S. Prediction of intrapartum fetal compromise using the cerebroumbilical ratio: a prospective observational study. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Feb;208(2):124.e1-6.

58. Eser A, Zulfikaroglu E, Eserdag S, Kılıc S, Danisman N. Predictive value of middle cerebral artery to uterine artery pulsatility index ratio in preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet*. 2011 Aug;284(2):307-11.
59. Piazzze J, Padula F, Cerekja A, Cosmi EV, Anceschi MM. Prognostic value of umbilical-middle cerebral artery pulsatility index ratio in fetuses with growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005 Dec;91(3):233-7.
60. Yalti S, Oral O, Gürbüz B, Ozden S, Atar F. Ratio of middle cerebral to umbilical artery blood velocity in preeclamptic & hypertensive women in the prediction of poor perinatal outcome. *Indian J Med Res*. 2004 Jul;120(1):44-50.
61. Cruz-Lemini M, Crispi F, Van Mieghem T, Pedraza D, Cruz-Martínez R, Acosta-Rojas R, i sur. Risk of perinatal death in early-onset intrauterine growth restriction according to gestational age and cardiovascular Doppler indices: a multicenter study. *Fetal Diagn Ther*. 2012;32(1-2):116-22.
62. Baschat AA. Ductus venosus Doppler for fetal surveillance in high-risk pregnancies. *Clin Obstet Gynecol*. 2010 Dec;53(4):858-68.
63. Bernstein PS, Martin JN Jr, Barton JR, Shields LE, Druzin ML, Scavone BM, i sur. National Partnership for Maternal Safety: Consensus Bundle on Severe Hypertension During Pregnancy and the Postpartum Period. *Obstet Gynecol*. 2017 Aug;130(2):347-357.
64. MacCarthy, EP.; Bloomfield, SS. Labetalol: A review of its pharmacology, pharmacokinetics, clinical uses and adverse effects. *Pharmacotherapy*. 1983, 3, 193–219.
65. August P. Treatment of hypertension in pregnant and postpartum patients [Internet]. Uptodate. 2022. Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
66. Bethesda. Drugs and Lactation Database-Hydralazine [Internet]. National Institute of Child Health and Human Development. 2006. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500954/>
67. Aali BS, Nejad SS. Nifedipine or hydralazine as a first-line agent to control hypertension in severe preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002 Jan;81(1):25-30.
68. Ferguson JE 2nd, Schutz T, Pershe R, Stevenson DK, Blaschke T. Nifedipine pharmacokinetics during preterm labor tocolysis. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Dec;161(6 Pt 1):1485-90.

69. Seely EW, Ecker J. Chronic hypertension in pregnancy. *N Engl J Med.* 2011; 365:439.
70. Magee LA. Treating hypertension in women of child-bearing age and during pregnancy. *Drug Saf.* 2001; 24:457.
71. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, *i sur.* Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med.* 2006 Jun 8;354(23):2443-51.
72. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy, RCOG Press, London 2010.
73. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P, *i sur.* Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014 May;36(5):416-41.
74. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, *i sur.* Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2009 Sep 19;374(9694):979-988.
75. Norwitz ER, Lockwood CJ, Barss VA. Antepartum management and timing of delivery. [Internet]. Uptodate. 2024. Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
76. Heard AR, Dekker GA, Chan A, Jacobs DJ, Vreeburg SA, Priest KR. Hypertension during pregnancy in South Australia, part 1: pregnancy outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2004 Oct;44(5):404-9.
77. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, Esterlitz JR, Sibai B, Curet LB, *i sur.* Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group. *Obstet Gynecol.* 2000 Jan;95(1):24-8.
78. Lockwood JC. Preterm labor: Clinical findings, diagnostic evaluation, and initial treatment [Internet]. Uptodate. 2019. Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
79. Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 173:254.

80. Grier DG, Halliday HL. Effects of glucocorticoids on fetal and neonatal lung development. *Treat Respir Med.* 2004; 3:295.
81. Süvari L, Helve OM, Kari MA, Turpeinen LU, Palojärvi PA, Leskinen MJ, i sur. Glucocorticoids, sodium transport mediators, and respiratory distress syndrome in preterm infants. *Pediatr Res.* 2021 Apr;89(5):1253-1260.
82. Lee MJ, Guinn D. Antenatal corticosteroid therapy for reduction of neonatal respiratory morbidity and mortality from preterm delivery. [Internet]. Uptodate. 2022. Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
83. Moore KL, Persaud TVN. The respiratory system. In: *The Developing Human*, 5th ed, WB Saunders, Philadelphia 1993. p.226.
84. Raju TN, Mercer BM, Burchfield DJ, Joseph GF Jr. Periviable birth: executive summary of a joint workshop by the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Academy of Pediatrics, and American College of Obstetricians and Gynecologists. *Am J Obstet Gynecol.* 2014; 210:406.
85. Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 713: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. *Obstet Gynecol.* 2017; 130:e102.
86. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee. Implementation of the use of antenatal corticosteroids in the late preterm birth period in women at risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 215:B13.
87. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21;(1):CD004661.
88. Euser, AG.; Cipolla, MJ. Magnesium sulfate for the treatment of eclampsia: A brief review. *Stroke.* 2009; 40, 1169–1175.
89. Sadeh, M. Action of magnesium sulfate in the treatment of preeclampsia-eclampsia. *Stroke.* 1989; 20, 1273–1275.
90. Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: physiology and pharmacology. *Br J Anaesth.* 1999 Aug;83(2):302-20.



91. Witlin AG, Sibai BM. Magnesium sulfate therapy in preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol.* 1998; 92:883.
92. Alexander JM, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. Selective magnesium sulfate prophylaxis for the prevention of eclampsia in women with gestational hypertension. *Obstet Gynecol.* 2006; 108:826.
93. Okusanya BO, Oladapo OT, Long Q, Lumbiganon P, Carroli G, Qureshi Z, i sur. Clinical pharmacokinetic properties of magnesium sulphate in women with pre-eclampsia and eclampsia. *BJOG.* 2016 Feb;123(3):356-66.
94. Chappell LC, Brocklehurst P, Green ME, Hunter R, Hardy P, Juszczak E, i sur. Planned early delivery or expectant management for late preterm pre-eclampsia (PHOENIX): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2019 Sep 28;394(10204):1181-1190.
95. Anthony J, Schoeman LK. Fluid management in pre-eclampsia. *Obstet Med* 2013; 6:100.
96. Norwitz ER. Preeclampsia: Intrapartum and postpartum management and long-term prognosis [Internet]. Uptodate. 2022. Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
97. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice Bulletin No. 166: Thrombocytopenia in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2016; 128:e43.
98. Wallace DH, Leveno KJ, Cunningham FG, et al. Randomized comparison of general and regional anesthesia for cesarean delivery in pregnancies complicated by severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1995; 86:193.
99. Management of severe preeclampsia/eclampsia in a critical care setting V 7.8, Liverpool Women's NHS Foundation Trust, 2021.
100. Clark SL, Hankins GD. Preventing maternal death: 10 clinical diamonds. *Obstet Gynecol.* 2012 Feb;119(2 Pt 1):360-4.
101. Sibai BM. Preeclampsia and hypertensive disorders. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, et al, eds. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies.* 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017:661-705.

102. Kane SC, Dennis A, Da Silva Costa F, Brennecke S. Contemporary clinical management of the cerebral complications of preeclampsia. *Obstet Gynecol Int.* 2013;2013:985606. doi:10.1155/2013/985606.
103. Norwitz ER. Eclampsia [Internet]. Uptodate. 2022. Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
104. Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA. The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia: evaluation of 245 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148:951.
105. Melchiorre K, Sharma R, Thilaganathan B. Cardiovascular implications of preeclampsia: an overview. *Circulation.* 2014;130(8):703-714.
106. Benedetti TJ, Kates R, Williams V. Hemodynamic observations in severe preeclampsia complicated by pulmonary edema. *Am J Obstet Gynecol.* 1985; 152:330.
107. Dennis AT, Solnordal CB. Acute pulmonary oedema in pregnant women. *Anaesthesia.* 2012; 67:646.
108. Ukah UV, Payne B, Lee T, Magee LA, von Dadelszen P; fullPIERS and miniPIERS Working Groups. External Validation of the fullPIERS Model for Predicting Adverse Maternal Outcomes in Pregnancy Hypertension in Low- and Middle-Income Countries. *Hypertension.* 2017 Apr;69(4):705-711.
109. Oyelese Y, Ananth CV. Placental abruption. *Obstet Gynecol.* 2006;108(4):1005-1016.
110. Herraiz I, Llurba E, Verlohren S, Galindo A; Spanish Group for the Study of Angiogenic Markers in Preeclampsia. Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/ PlGF Ratio in Singleton Pregnancies. *Fetal Diagn Ther.* 2018;43(2):81-89.
111. Erez O, Mastrolia SA, Thachil J. Disseminated intravascular coagulation in pregnancy: insights into pathophysiology, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(4):452-463.
112. Kurjak A, Matijević R. Fetalni rast U: Kurjak A i sur.(ur): Ginekologija i perinatologija. Tonimir. Varaždinske toplice. 2003. str. 259-78.
113. Melamed N, Baschat A, Yinon Y, Athanasiadis A, Mecacci F, Figueras F, i sur. FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021 Mar;152 Suppl 1(Suppl 1):3-57.

114. Lees CC, Stampalija T, Baschat A, da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, i sur. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Aug;56(2):298-312.
115. Irion O, Massé J, Forest JC, Moutquin JM. Peak systolic over protodiastolic ratio as an objective substitute for the uterine artery notch. *BJOG* 1996;103:993–98.
116. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, i sur. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ.* 2008 Mar 11;178(6):701-11.
117. August P, Jeyabalan A. Preeclampsia: Prevention [Internet]. Uptodate. 2022. Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
118. Paez Espinosa EV, Murad JP, Khasawneh FT. Aspirin: pharmacology and clinical applications. *Thrombosis.* 2012;2012:173124.
119. US Preventive Services Task Force; Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, Davis EM, i sur. Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2021 Sep 28;326(12):1186-1191.
120. Visintin C, Mugglestone MA, Almerie MQ, Nherera LM, James D, Walkinshaw S; Guideline Development Group. Management of hypertensive disorders during pregnancy: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2010 Aug 25;341:c2207.
121. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, i sur. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019 May;145 Suppl 1(Suppl 1):1-33. doi: 10.1002/ijgo.12802. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet.* 2019 Sep;146(3):390-391.

## **ŽIVOTOPIS**

Zovem se Daniela Katić i rođena sam 28. rujna 1996. godine u Splitu gdje sam završila osnovnu školu, a potom i opću IV. Gimnaziju Marko Marulić. 2015. godine upisujem Zdravstveno Veleučilište u Zagrebu da bi 2018. godine stekla titulu Sveučilišnog prvostupnika (baccalaureus) medicinsko laboratorijske dijagnostike. Iste godine upisujem se na Medicinski fakultet u Rijeci. Nakon tri godine studij nastavljam na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Tijekom studija bila sam demonstratorica na Zavodu za biologiju i genetiku te na Zavodu za anatomiju Medicinskog fakulteta u Rijeci. Također, bila sam član vodstva Studentske sekcije za ginekologiju i opstetriciju Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Aktivno se služim engleskim jezikom u govoru i pismu, a poznajem i osnove talijanskog jezika.