

# Hipertenzija u trudnoći

---

Tokić, Iva

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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:105:571966>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Iva Tokić**

# **Hipertenzija u trudnoći**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2022.**

*Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za Internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice, pod vodstvom prof. dr. sc. Diane Delić-Brkljačić, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.*

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. FIZIOLOGIJA KARDIOVASKULARNOG SUSTAVA ŽENA U TRUDNOĆI .....	2
3. KLASIFIKACIJA HIPERTENZIVNIH POREMEĆAJA .....	4
3.1. Kronična hipertenzija .....	4
3.2. Gestacijska hipertenzija.....	7
3.3. Preeklampsija/ Eklampsija.....	9
3.3.1 Preeklampsija .....	9
3.3.2 Eklampsija .....	17
3.3.3 HELLP .....	19
3.4 Preeklampsija superponirana na kroničnu hipertenziju.....	23
4. FARMAKOTERAPIJA HIPERTENZIJE U TRUDNOĆI.....	25
4.1 Dugotrajna terapija .....	25
4.2 Akutno snižavanje krvnog tlaka.....	26
5. ZAHVALE .....	29
LITERATURA .....	30
ŽIVOTOPIS.....	40

ACC-Američko kardiološko društvo (*eng. American College of Cardiology*)

ACEi-inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima

ACOG-Američko društvo porodničara i ginekologa (*eng. The American College of Obstetricians and Gynecologists*)

AHA-Američka udruga za srce (*eng. American Heart Association*)

ALT-alanin aminotransferaza

ARB-blokatori angiotenzinskih receptora (*eng. angiotensin II receptor blockers*)

ASA-Američko društvo za moždani udar (*eng. American Stroke Association*)

AST-aspartat aminotransferaza

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

CNS-središnji živčani sustav (*eng. central nervous system*)

DASH-dijeta za osobe s hipertenzijom (*eng. Dietary Approaches to Stop Hypertension*)

DGK-desni gornji kvadrant

DIK-diseminirana intravaskularna koagulacija

DKT-dijastolički krvni tlak

dL-decilitar

EKG-elektrokardiogram

ESC-Europsko društvo kardiologa (*eng. European Society of Cardiologists*)

FDA-Američka Agencija za hranu i lijekove (*eng. Food and Drug Administration*)

h-sat (*eng. hour*)

HELLP-(*eng. Hemolysis, Elevated liver enzymes, Low platelets*)

IM-intramuskularno

ISSHP-Međunarodno društvo za proučavanje hipertenzije u trudnoći (*eng. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*)

IV-intravenski

KOPB-kronična opstruktivna bolest pluća

KVB-kardiovaskularne bolesti

LDH-laktat dehidrogenaza

L-litra

mg-miligram

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

min-minuta

NICE-Nacionalni institut za zdravlje i kliničku izvrsnost (*eng. National Institute for Health and Care Excellence*)

NO - dušikov oksid

p.o-na usta (lat. per os)

PIGF-placentni faktor rasta (*eng. placental growth factor*)

RAAS-sustav renin-angiotenzin-aldosteron (*eng. renin-angiotensin-aldosterone system*)

sFlt-1-topiva tirozin kinaza 1 slična fms (*eng. soluble fms-like tyrosin kinase 1*)

SKT-sistolički krvni tlak

SLE-sistemiški eritemski lupus (*eng. systemic lupus erythematosus*)

UZV- ultrazvuk

VEGF-vaskularni endotelni faktor rasta (*eng. vascular endothelial growth factor*)

## **I. Sažetak**

### **Hipertenzija u trudnoći**

**Autor: Iva Tokić**

Hipertenzija u trudnoći klasificira se u četiri tipa: kronična hipertenzija, gestacijska hipertenzija, preeklampsija/eklampsija i preeklampsija superponirana na kroničnu hipertenziju. KomPLICIRA 5-10 % svih trudnoća i među glavnim je čimbenicima morbiditeta i mortaliteta majke i djeteta. Neki od rizičnih čimbenika za ovaj spektar bolesti su: nuliparnost, dob >40 ili <18, višeploidna trudnoća, pretilost i šećerna bolest. Liječenje obuhvaća promjenu životnih navika (prehrana, tjelevoježba) i primjenu antihipertenziva. Najčešće primjenjivani antihipertenzivi koji su sigurni u trudnoći su labetalol, metildopa i nifedipin. Uz njih se u hitnom snižavanju krvnog tlaka koristi i hidralazin. Apsolutno kontraindicirani lijekovi su ACEi/ARB (inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima/blokatori angiotenzinskih receptora) jer uzrokuju fetalne malformacije različitih organskih sustava. Kao posljedica neliječene hipertenzije može doći do intrauterinog zastoja rasta, abrupcije placente, neonatalne smrti, odnosno postpartalnog krvarenja, moždanog udara i renalne insuficijencije u majke. Dokazano je da svi oblici hipertenzije u trudnoći nose rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti (hipertenzije, infarkta miokarda, zatajenja srca) u budućnosti pa postoji potreba za edukacijom tih bolesnica, ali i osiguravanje dobre zdravstvene skrbi nakon završetka trudnoće u vidu skrininga kod obiteljskih liječnika i kardiologa.

**ključne riječi: hipertenzija, trudnoća, komplikacije, liječenje**



## **II. Summary**

### **Hypertension in pregnancy**

**Author: Iva Tokić**

Hypertension in pregnancy is classified into four types: chronic hypertension, gestational hypertension, preeclampsia/eclampsia and chronic hypertension with superimposed preeclampsia. It affects as many as 5-10 % pregnancies worldwide and is one of main factors of maternal and perinatal morbidity and mortality. Some risk factors are: nulliparity, age >40 or <18, multifetal pregnancy, obesity and diabetes. The treatment involves lifestyle modifications (diet, exercise) and the use of drugs. Most frequently used drugs which are also safe and recommended in pregnancy are labetalol, methyldopa and nifedipine. Together with them, hydralazine is also used in the acute management of hypertension emergency. Medicines which are absolutely contraindicated are ACEi/ARB (angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor blockers) because they can cause fetal malformations in different organ system. Untreated hypertension in pregnancy can lead to fetal growth restriction, abruption, neonatal death that is postpartal hemorrhage, stroke and renal insufficiency in mother. It has been proven that all hypertensive disorders in pregnancy carry the risk of cardiovascular disease (hypertension, myocardial infarction, heart failure) in future so there is need for education of these patients, but also ensuring good health care upon the completion of pregnancy in the form of screening by their family medicine doctor and cardiologists.

**key words: hypertension, pregnancy, complications, treatment**

## 1. UVOD

Hipertenzivni poremećaji u trudnoći čine jedan od vodećih uzroka maternalnog i perinatalnog mortaliteta u svijetu i kompliciraju 5-10 % svih trudnoća što je porast incidencije za 25 % u zadnja dva desetljeća (1). Ovaj porast incidencije povezuje se s porastom incidencije pretilosti, poodmaklom dobi majki, ali tu su i žene koje imaju i druge komorbiditete (2). U žena koje imaju neki od hipertenzivnih poremećaja u trudnoći veliki je rizik za intrauterini zastoj rasta fetusa, prijevremeni porođaj, abrupciju placente, perinatalnu smrt te za razvoj kardiovaskularnih bolesti kasnije u životu (3). Prema ACOG (*eng. American College of Cardiology*) klasifikaciji ova heterogena skupina poremećaja uključuje: kroničnu hipertenziju, gestacijsku hipertenziju, preeklampsiju/eklampsiju i preeklampsiju superponiranu na kroničnu hipertenziju (1,4). Bitno je dobro poznavanje simptoma, kliničkih znakova i laboratorijskih parametara kako bi na vrijeme bila postavljena pravovremena dijagnoza, započeto liječenje i u konačnici, najbitnije, spriječene opasne komplikacije koje mogu nastati kao posljedica neprepoznate bolesti.

## 2. FIZIOLOGIJA KARDIOVASKULARNOG SUSTAVA ŽENA U TRUDNOĆI

Trudnoća je stanje karakterizirano promjenama u anatomiji i fiziologiji različitih organskih sustava kako bi organizam odgovorio na povećane metaboličke zahtjeve za razvoj fetusa pa tako nužno dolazi i do prilagodbe kardiovaskularnog sustava (5). Kako bi se osigurala adekvatna oksigenacija maternice, posteljice te fetusa, volumen krvi majke mora se povećati (6). Promjena ukupnog volumena plazme je pod utjecajem povišenog estradiola koji aktivira RAAS (*eng. renin-angiotensin-aldosterone system*). RAAS dovodi do povećane reapsorpcije natrija iz bubrega što posljedično povećava retenciju vode i tako povisuje volumen plazme do 50 % (7). Eritropoetin, čiju povećanu proizvodnju tijekom trudnoće stimulira humani placentni laktogen, povećava proizvodnju crvenih krvnih stanica što rezultira povećanjem ukupnog volumena eritrocita samo za 30 posto više nego prije trudnoće pa u početku zbog disproportionalnog povećanja volumena plazme (50 %) i eritrocita (30 %) postoji i dilucijska anemija (8). Također, dolazi i do promjena u krvnom tlaku za vrijeme trudnoće. Povišene razine progesterona, dušikovog oksida, relaksina i prostaglandina dovode do vazodilatacije i smanjenja sistemskog vaskularnog otpora u prva dva tromjesečja dok se otpor povećava u zadnjem tromjesečju (9). Upravo zbog toga i pada krvni tlak do kraja drugog tromjesečja, srednji arterijski tlak snižava se za 5-10 mmHg u odnosu na predgraviditetne vrijednost, a zatim u trećem tromjesečju raste (10). Otprilike u 4. tjednu gestacije dolazi do porasta srčane frekvencije koja doseže svoj plato u trećem tromjesečju i tada je viša za oko 15 otkucaja po minuti u odnosu na početak trudnoće (9,11). Udarni volumen povećava se tijekom trudnoće zbog povećanog predopterećenja uslijed smanjenog vaskularnog otpora kao i opisanog povećanja volumena krvi (12). Posljedično povećanju udarnog volumena i frekvencije

dolazi i do porasta srčanog minutnog volumena već u 6. tjednu gestacije pa tako do kraja drugog tromjesečja iznosi 30-50 % više u odnosu na predgraviditetne vrijednosti (12). Zaključno, svi parametri srčanog rada su povećani u trudnoći kako bi majčin krvožilni sustav mogao odgovoriti na povećane zahtjeve za opskrbu fetoplacentarnog sustava.

### 3. KLASIFIKACIJA HIPERTENZIVNIH POREMEĆAJA

#### 3.1. Kronična hipertenzija

Hipertenzija se prema zadnjim smjernicama ESC (*eng. European Society of Cardiologists*) definira kao vrijednost sistoličkog tlaka viša od 140 mmHg i/ili vrijednost dijastoličkog tlaka viša od 90 mmHg. Kronična hipertenzija u trudnoći također se definira istim vrijednostima krvnoga tlaka prisutnim prije samog začeća ili novodijagnosticirana do 20. tjedna gestacije i prisutna više od 12 tjedana postpartalno (4). Postoje dva oblika kronične hipertenzije: blagi u kojoj je sistolički tlak 140-159 mmHg, a dijastolički 90-109 mmHg i teški oblik gdje sistolički tlak iznosi preko 160 mmHg te dijastolički više od 110 mmHg (1).

Otpriblike 5% trudnica zahvaćeno je ovom dijagnozom. Kronična hipertenzija prema patofiziološkoj osnovi dijeli se također na dva tipa: esencijalnu i sekundarnu hipertenziju. Esencijalna hipertenzija, drugi naziv je i primarna, nema jasnog uzroka i čini oko 90% posto ovog oblika hipertenzije u trudnica, ali i u općoj populaciji (4). U podlozi sekundarne hipertenzije postoji druga osnovna bolest poput stenoze renalne arterije, koarktacije aorte, feokromocitoma, primarnog aldosteronizma, Cushingove bolesti, tireotoksikoze ili opstruktivne sleep apneje (13).

Između 13 i 40 % žena razvije još i superponiranu preeklampsiju pa su šanse za lošiji ishod sve veće (14). Zato je važno redovito mjerenje tlaka na svakoj kontroli i na taj način pravovremeno postaviti dijagnozu ako nije od ranije poznata. Prepoznavanje kronične hipertenzije može biti izazovno zbog fiziološkog pada tlaka u početku trudnoće pa trudnica može imati i normotenzivne vrijednosti (15).

U žena s otprije poznatom hipertenzijom koje žele začeti poželjna je prvo prekonceptijska obrada. Na prvom mjestu to uključuje informiranje majke o

predviđenom tijeku trudnoće, potrebi pojačanog nadzora nje i fetusa u smislu češćih kontrola, ali i mogućoj hospitalizaciji u slučaju razvitka primjerice preeklampsije (16). Nakon toga pristupa se dijagnostičkom dijelu obrade. Treba učiniti obradu sekundarne hipertenzije ako do tada nije učinjena radi eventualnih terapijskih postupaka koje je poželjno napraviti prije samog začeća (16). U slučaju dugogodišnje hipertenzije koja nije bila dobro kontrolirana potrebno je evaluirati srčanu funkciju, što uključuje UZV (ultrazvuk) i EKG (elektrokardiogram), zbog povećanog rizika od hipertrofije i nastanka ishemijske bolesti srca (17). U žena koje već jesu na antihipertenzivnoj terapiji treba vidjeti koje lijekove koristi jer nisu svi antihipertenzivi koji se koriste u općoj populaciji odobreni i u trudnoći. Poseban naglasak je na ACEi/ARB koji su apsolutno kontraindicirani u trudnoći jer su povezani s nastankom fetalnih malformacija, a jedni su od najčešće primjenjivanih lijekova uopće (16). Uz sve ovo, treba staviti naglasak i na promjenjive čimbenike rizika kao što su pretilost i gubitak na tjelesnoj težini, prestanak pušenja kod pušača, povećana tjelesna aktivnost u osoba sa sedentarnim načinom života te promjene u prehrani, primjerice redukcija soli i DASH (*eng. Dietary Approaches to Stop Hypertension*) dijeta. Sve to može poboljšati zdravlje u cjelini, ali i sam ishod trudnoće (16,18).

Budućim majkama s hipertenzijom koje su začele prije prekonceptijske obrade pruža se posebna prenatalna skrb. Ključna komponenta skrbi je praćenje razvoja superponirane preeklampsije jer je to po život opasno stanje (16). Osnovni pristup je fizikalni pregled trudnice i uočavanje eventualno postojećih znakova uznapredovale bolesti kako bi se mogli osloniti na to za usporedbu ako kasnije dođe do pojave novih. Također preporučeno je napraviti i određene laboratorijske pretrage u istu svrhu ako isti nisu učinjeni u posljednjih šest mjeseci (19). Pretrage uključuju kreatinin u serumu, proteini u 24-satnom urinu ili omjer proteina i kreatinina, AST (aspartat

aminotransferaza), ALT (alanin aminotransferaza) i broj trombocita (16,20). Ovdje je također preporučeno napraviti UZV i EKG srca ako je u pitanju dugogodišnja hipertenzija (21). Na temelju brojnih istraživanja i metaanaliza preporučena je primjena niskih doza aspirina s početkom između 12. i 20. tjedna trudnoće u svrhu prevencije ako ne postoje kontraindikacije (22). Češći kontrolni pregledi, barem jedanput mjesečno, potrebni su kako bi postojao kontinuirani nadzor tlaka, ali i kliničke slike. Nadalje educiraju se bolesnice o simptomima koji se mogu javiti poput skotoma, fotofobije, boli u desnom gornjem kvadrantu, novonastalim mučninama u trećem tromjesečju i sl. te dobivaju jasne upute kada se trebaju javiti u bolnicu (23).

Postoje različite smjernice raznih medicinskih organizacija o početku primjene antihipertenzivne terapije. ACOG smatra da blagu hipertenziju u trudnoći ( $>140/90$  mmHg i  $<160/110$  mmHg) ne treba liječiti medikamentozno, ali i da treba ukinuti prethodno korištenu terapiju za liječenje hipertenzije ako je tlak bio niži od  $160/110$  mmHg i staviti naglasak na prehranu i tjelovježbu (17). Farmakološku terapiju preporučuju za trudnice s teškim oblikom hipertenzije (sistolčki tlak  $\geq 160$  mmHg ili dijastolički krvni tlak  $\geq 110$  mmHg). Cilj je uspostaviti vrijednosti sistoličkog tlaka između  $120$  i  $160$  mmHg te dijastoličkog tlaka između  $80$  i  $110$  mmHg (24). Prema NICE (*eng. National Institute for Health and Care Excellence*) smjernicama liječenje se započinje kada su vrijednosti krvnoga tlaka više od  $140/90$  mmHg, a ciljni tlak je ispod  $135/85$  mmHg (25). ISSHP (*eng. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*) preporučuje terapiju koja će očuvati raspon krvnog tlaka između  $110-140/80-85$  mmHg (26).

Porod ne eliminira 100% rizik za razvoj preeklampsije pa je zato redovno mjerenje krvnog tlaka i evaluacija simptoma postpartalno jednako važna (27). Ako je indicirano započinjanje s farmakoterapijom, izbor lijekova je isti kao i tijekom trudnoće ili se može

nastaviti s istim antihipertenzivima koji su korišteni prije, uzimajući u obzir sigurnost dojenja (16).

Budući da postoji dokazan rizik za nastanak kardiovaskularnog incidenta kasnije u životu, bolesnice se moraju dugoročno pratiti nakon trudnoće (28).

### **3.2. Gestacijska hipertenzija**

Gestacijska hipertenzija označava razvoj de novo hipertenzije nakon 20. tjedna gestacije u odsutnosti proteinurije i drugih znakova preeklampsije, a nestaje najkasnije do 12. tjedna postpartalno (29). Javlja se u 6-17 % zdravih nulipara i 2-4 % multipara iz čega se može zaključiti da su nulipare pod većim rizikom u odnosu na multipare (30). Incidencija je najviša u žena koje su imale preeklampsiju u prethodnoj trudnoći, onih s višeplođnom trudnoćom i pretilih trudnica (31). Od svih žena kojima je inicijalno postavljena dijagnoza gestacijske hipertenzije, njih 15 do 45% će razviti preeklampsiju (32).

Gestacijska hipertenzija također ima svoj blagi i teški oblik koji su definirani istim vrijednostima tlaka kao u kroničnoj hipertenziji (33). Glavni je cilj razlikovati ovaj poremećaj od preeklampsije jer preeklampsija ima daleko lošiju prognozu i zahtijeva drugačije liječenje (34). Zbog visokog postotka konverzije u preeklampsiju, koja je ozbiljno stanje opasno po život i majke i djeteta, ovdje se još više stavlja naglasak na učestaliji monitoring. Prvenstveno je bitno napraviti dobar fizikalni pregled nakon postavljanja dijagnoze te laboratorijske nalaze koji će služiti kao osnova u dinamičkom praćenju eventualnog pogoršanja laboratorijskih parametara (1). Potonje uključuje proteine u 24 satnom urinu, što je zlatni standard, ili omjer proteina i kreatinina koji služi kao dobra alternativna metoda za trudnice koje imaju poteškoće sa sakupljanjem urina kroz 24 sata (35). Nadalje u početku je još potrebno evaluirati vrijednosti



kreatinina u serumu, jetrenih enzima i broj trombocita jer proteinurija, renalna insuficijencija, trombocitopenija ili povišenje jetrenih enzima govore u prilog razvoja preeklampsije (36). ACOG preporučuje svakodnevno mjerenje krvnog tlaka u kućnim uvjetima i još barem jednom tjedno ambulantno te tjednu procjenu navedenih parametara. Trudnice se savjetuje da redovito prate pokrete djeteta i jave se ako su sniženi ili postanu odsutni, a također se savjetuje svaka tri do četiri tjedna napraviti UZV za praćenje fetalnog rasta budući je hipertenzija povezana s insuficijencijom placente (37).

Ne postoje preporuke za primjenu niskih doza aspirina kao u slučaju kronične hipertenzije. Istraživanja su pokazala da je za prevenciju preeklampsije potreban početak primjene do 20. tjedna jer nakon toga ima neznatan utjecaj na smanjenje rizika. Kako dijagnozu nije moguće postaviti prije 20. tjedna, iz tog razloga nije preporučljivo korištenje. (38)

Antihipertenzivna terapija nije indicirana ukoliko postoji blagi oblik odnosno vrijednosti tlaka ne prelaze 160/110 mmHg ili se počnu pojavljivati znakovi preeklampsije jer su rezultati nekoliko randomiziranih studija pokazali da liječenje blagog oblika svakako ne poboljšava maternalni i neonatalni ishod (36). Ako su vrijednosti krvnog tlaka između 140/90 mmHg i 160/110 mmHg te ne postoje drugi komorbiditeti ili rizik za nepovoljan ishod, porod se preporučuje u 38+0 do 39+0 tjednu. U slučaju postojanja komorbiditeta ili rizika porod bi trebalo obaviti s navršениh 37+0 tjedana (36,39). Liječenje je svakako indicirano u slučaju teškog oblika kao i ako otprije postoji oštećenje ciljnih organa. Tada su ciljne vrijednosti tlaka 130-150/ 80-100 mmHg jer se tlak ne smije previše snižavati zbog mogućnosti kompromitiranja uteroplacentarnog krvotoka (36). Ovdje ACOG preporučuje porod odmah nakon stabilizacije majke ako je prošlo više od 34 tjedna gestacije jer daljnje odgađanje samo povećava šansu za progresiju u preeklampsiju.

Dugoročno gledajući postoje dokazi koji govore o povezanosti gestacijske hipertenzije s razvojem kardiovaskularnih bolesti, kroničnog bubrežnog zatajenja i šećerne bolesti (40). Isto tako, jedna velika prospektivna kohortna studija s 15 000 ispitanica pokazala je da kasnije u životu takve žene imaju nepovoljan i lipidni i glikemijski profil (41).

### **3.3. Preeklampsija/ Eklampsija**

#### **3.3.1 Preeklampsija**

Preeklampsija je progresivan, multisistemski poremećaj karakteriziran novonastalom hipertenzijom iza 20. tjedna gestacije i proteinurijom ili oštećenjem ciljnih organa (4). Važna je činjenica da je ACOG-ova Radna skupina za hipertenziju u trudnoći 2013. maknula iz definicije obavezno prisustvo proteinurije jer su mnoga istraživanja pokazala da postoji veliki postotak trudnica koji već razvije ozbiljne kliničke znakove oštećenja organa, a da proteinurija i dalje nije bila detektabilna (42). Progresija može biti postupna, ali i rapidna pa je zato ključan pažljiv monitoring znakova i simptoma pacijentica. Jednom kada se dijagnoza postavi treba znati da je definitivno liječenje porod kako bi se spriječio daljnji razvoj majčinih ili fetalnih komplikacija zbog napretka bolesti. Farmakoterapija ne prevenira daljnju progresiju bolesti, ali kao što je već navedeno, niske doze aspirina primijenjene do 20.tjedna trudnoće mogu prevenirati samu pojavu preeklampsije ili spriječiti njen nastanak iz kronične ili gestacijske hipertenzije (43). Sustavni pregledi literature pokazuju da je prosječno 4,6 % trudnoća u svijetu komplicirano preeklampsijom (44). Varijacije u postotku između država odraz su različite dobne strukture majki te udjela nulipara među trudnicama (45). Približno se 90% slučajeva prezentira iza 34. tjedna i imaju povoljan ishod za majku i dijete. Ostalih 10% javlja se prije 34.tjedna i nosi značajno veći rizik od prijevremenog poroda, što

naravno nije dobro za dijete jer ne može ostvariti svoj puni intrauterini potencijal za razvoj, ali i perinatalne smrti (43).

Na temelju sustavnih pregleda literature i metaanaliza niže u tablici 1 navedeni su najznačajniji rizični čimbenici (46).

*Tablica 1. Prikaz rizičnih čimbenika za preeklampsiju. Prema: ACOG:Gestacijska hipertenzija i preeklampsija , 2020. (36)*

Nuliparnost
Preeklampsija u prethodnoj trudnoći
Dob >40 ili <18
Kronična hipertenzija
Kronična bubrežna bolest
Autoimune bolesti (npr. Antifosfolipidni sindrom, SLE)
Šećerna bolest
Pretilost
Višeploidna trudnoća
In vitro fertilizacija
Opstruktivna sleep apneja

Patofiziološka podloga ove bolesti vrlo je kompleksna. Najveći naglasak stavlja se na abnormalni razvoj posteljice, međutim, uključeni su i imunološki, genetski i okolišni faktori, aktivacija komplemenata te upala (47). Niže će ukratko biti objašnjeni neki od najvažniji mehanizmi.

Činjenica da posteljica ima ključnu ulogu u razvoju preeklampsije potkrijepljena je epidemiološkim i eksperimentalnim podacima koji pokazuju da je posteljica neizostavna za razvoj bolesti, ali ne i fetus, te da se preeklampsija većinom izliječi u roku nekoliko dana do tjedana nakon porođaja posteljice (48). U normalnoj trudnoći stanice citotrofoblasta migriraju kroz deciduu i miometriju kako bi invadirale endotel i tuniku mediju spiralnih arterija, ogranaka a. uterine, koje opskrbljuju posteljicu i preko

nje fetus. Kao rezultat toga, spiralne arterije se transformiraju iz malih mišićnih arteriola u velike kapacitivne žile niskog otpora čime se uvelike olakšava optimalna izmjena hranjivih tvari i kisika između majke i fetusa (49). Ovaj proces remodelacije događa se otprilike od 18. do 20. tjedna gestacije. Za razliku od toga, u preeklampsiji stanice citotrofoblasta uspiju prodrijeti samo kroz deciduu, ali ne i kroz mišićni sloj spiralnih arterija pa one ostanu uske, rigidne, malog kapaciteta, visokog otpora što rezultira hipoperfuzijom posteljice i ishemijom (50). Hipoperfuzija i ishemija smatraju se primarnim događajima koji dovode do posteljičnog oslobađanja topljivih čimbenika u cirkulaciju majke i uzrokuju sistemske endotelne disfunkcije (51). Kako trudnoća napreduje, hipoksična posteljica sve više luči antiangiogene topljive čimbenike (sFlt-1 [eng. *soluble fms-like tyrosin kinase 1*] i endoglin) u majčinu cirkulaciju koje vežu VEGF (eng. *vascular endothelial growth factor*) i PlGF (eng. *placental growth factor*), a to rezultira široko rasprostranjenom upalom krvnih žila, njihovom ozljedom i u konačnici endotelnom disfunkcijom (52). Smatra se da se svi klinički znakovi, koji će biti pojašnjeni kasnije, mogu objasniti disfunkcijom endotela krvnih žila (53). Na primjer, hipertenzija je posljedica poremećene endotelne kontrole vaskularnog tonusa, proteinurija je uzrokovana povećanom vaskularnom propusnošću, a koagulopatija je rezultat abnormalne ekspresije prokoagulanatnih čimbenika na endotelu. Glavobolja, vizualni simptomi, epigastrična bol, intrauterini zastoje rasta posljedice su endotelne disfunkcije u krvožilnom sustavu ciljnih organa kao što su mozak, jetra, bubrezi i posteljica (47). U prilog ovome govore i neki eksperimentalni laboratorijski dokazi: povećane koncentracije faktora VIII i trombomodulina (54), snižena proizvodnja endotelnih vazodilatatora poput NO (dušikov oksid) i prostaciklina, a povećana proizvodnja vazokonstriktora (endotelina i tromboksana) (47).

Fokus na imunološkim čimbenicima kao mogućim doprinositeljima razvoju preeklampsije temelji se na zapažanju da je prethodno izlaganje paternalnim/fetalnim antigenima zapravo jedan protektivni čimbenik, točnije neke studije su pokazale da nulipare, žene koje često mijenjaju partnere, one koje koriste kontracepciju, dakle one s manjim izlaganjima paternalnim antigenima, imaju i veći rizik od razvoja preeklampsije jednom kada zatrudne (55). U prilog imunološkoj podlozi su i nalazi povišenih markera alternativnog puta aktivacije komplementa u serumu i urinu trudnica s preeklampsijom (56) kao i epidemiološki podaci o učestalijoj pojavi bolesti u žena s autoimunim bolestima (57).

Sljedeća opažanja ukazuju na genetsku predispoziciju za preeklampsiju: primigravide čije su majke ili sestre imale preeklampsiju u trudnoći 2-5 puta su u većem riziku u odnosu na one koje nemaju takvu obiteljsku anamnezu (58) i da čak supruge muškaraca koji su plod trudnoće komplicirane preeklampsijom imaju veću vjerojatnost da će razviti preeklampsiju (59).

Prema najnovijim smjernicama ACOG-a kriteriji za postavljanje dijagnoze navedeni su niže u tablici 2.

Tablica 2. Prikaz kriterija za dijagnozu preeklampsije. Prema: ACOG: Gestacijska hipertenzija i preeklampsija , 2020. (36)

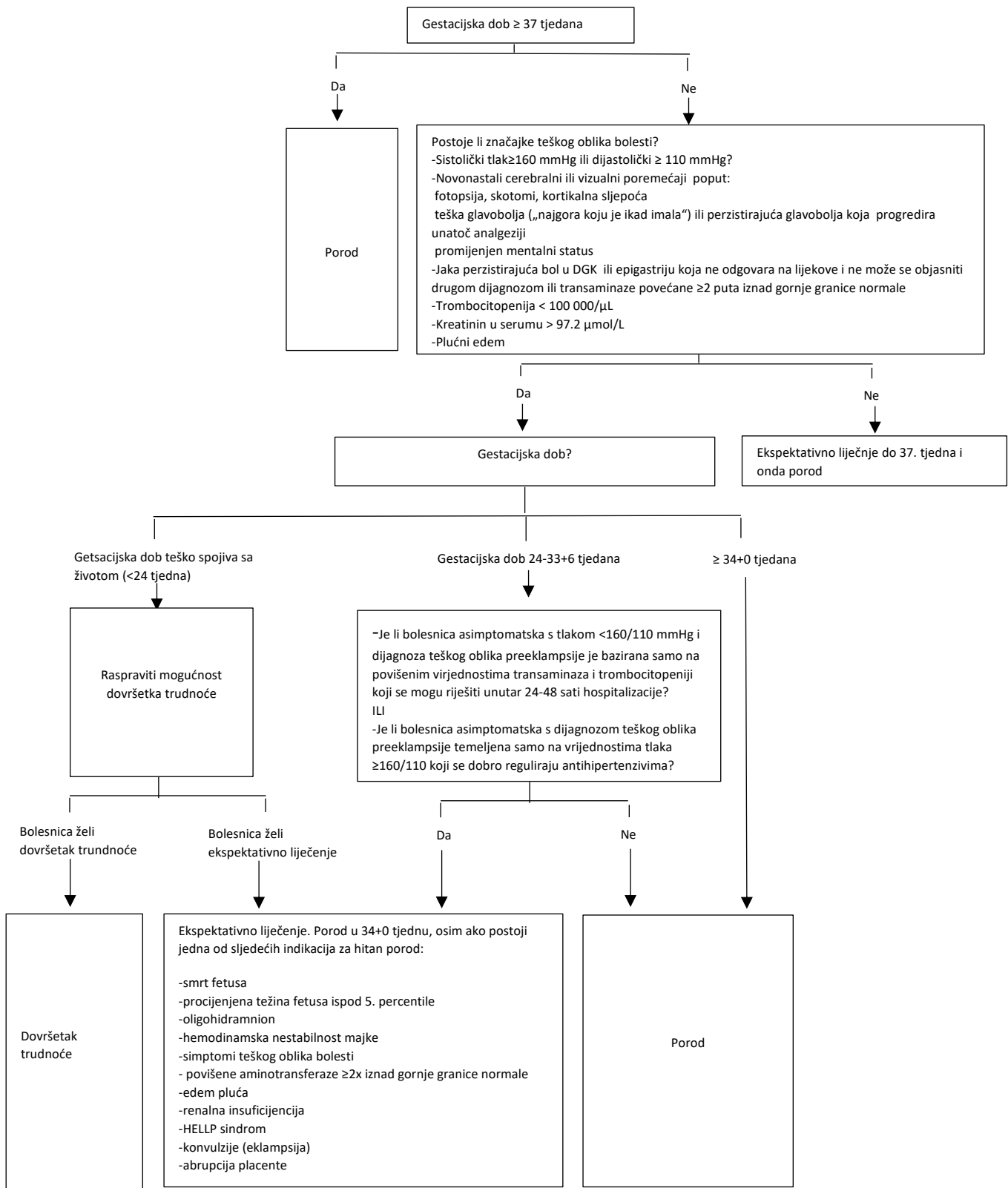
<b>Sistolički tlak &gt;140 mmHg ili dijastolički &gt;90 mmHg iza 20. tjedna gestacije u prethodno normotenzivne pacijentice i 1 ili više novonastalih simptoma od sljedećeg:</b>
Proteinurija $\geq 0,3$ g u 24 satnom uzorku urina ili omjer protein/kreatinin $\geq 30$ mg/mmol ili na trakici za urin $\geq 2+$ ako kvantitativno mjerenje nije dostupno
Broj trombocita $< 100 \times 10^9/L$
Serumski kreatinin $> 97,2 \mu\text{mol/L}$ ili udvostručenje vrijednosti u odsutnosti bubrežne bolesti
Jetrene transaminaze najmanje dvostruko veće od gornje granice
Plućni edem
Novonastala i perzistirajuća glavobolja koja nije objašnjena alternativnim metodama i ne reagira na uobičajene doze analgetika
Vizualni simptomi (zamagljen vid, bljeskovi, skotomi)

U tablici je definiran lakši oblik preeklampsije, međutim, i teži oblik definira se na isti način osim što zahtijeva više vrijednosti tlaka odnosno sistolički  $>160$  mmHg, a dijastolički  $>110$  mmHg (43). Kao što je prikazano u tablici 2. bolest se prezentira sa širokom lepezom kliničke slike čiji su simptomi zapravo odraz podležećih mikrovaskularnih inzulta koji dovode do smanjene perfuzije (1). U praksi pojava ovih simptoma najčešće predstavlja već jako teške oblike afekcije organa opasnih po život i majke i djeteta tako da je sama podjela na lakši i teži oblik besmislena jer je preeklampsija sama po sebi jako teška i opasna bolest. Tipična prezentacija je da je trećini zahvaćenih žena to prva trudnoća, a ostatak žena ima neki od ostalih rizičnih faktora poput pretilosti, kronične hipertenzije, višeploidne trudnoće. Otprilike 85% njih se prezentira novonastalom hipertenzijom i proteinurijom iza 34. tjedna trudnoće, 10%

razvije simptome prije 34. tjedna (60), a u svega 5% simptomi se prepoznaju do 48 sati nakon poroda (61).

Svim ženama sa sumnjom na preeklampsiju obavezno je prvo napraviti fizikalni pregled i kompletnu krvnu sliku, biokemijsku laboratorijsku obradu te 24 satni urin. U trudnica čije su vrijednosti tlaka više od 160/110 mmHg ili imaju vizualne simptome, epigastričnu bol/bol u DGK (desnom gornjem kvadrantu), dispneju zahtijevaju hospitalizaciju radi procjene majke i fetusa i eventualne terapijske postupke (43).

Jednom kada je dijagnoza preeklampsije postavljena, definitivno liječenje je jedino porod kako bi se zaštitili majka i fetus od komplikacija zbog daljnjeg napredovanja bolesti. Vrijeme porođaja temelji se na kombinaciji čimbenika uključujući težinu bolesti, majčino stanje, fetalno stanje i gestacijsku dob (Slika 1). Farmakoterapija ne prevenira progresiju bolesti, ali kao što je već spomenuto niske doze aspirina mogu reducirati incidenciju preeklampsije, antihipertenzivi mogu spriječiti i liječiti teški oblik hipertenzije, a magnezijev sulfat daje se kao profilaksa konvulzija. Postpartalni monitoring važan je da bi se identificirala manjina žena čiji krvni tlak nije u granicama referentnih vrijednosti (62).



Slika 1. Vrijeme poroda u žena s preeklampsijom. Errol R. Norwitz, Preeclampsia: Management and prognosis, 2022.



Dugoročno praćenje iznimno je važno jer je nekoliko sustavnih pregleda i metaanaliza povezalo preeklampsiju s povećanim rizikom od nastanka kardiovaskularnih bolesti (hipertenzija, infarkt miokarda, kongestivno zatajenje srca), cerebrovaskularnih događaja (moždani udar), periferne arterijske bolesti i posljedično povišenom kardiovaskularnom smrtnošću (63). AHA (*eng. American Heart Association*) također svrstava anamnezu preeklampsije, ali i bilo kojeg drugog hipertenzivnog poremećaja među glavne čimbenike rizika za razvoj KVB (kardiovaskularne bolesti) u budućnosti (64). Međutim, taj rizik nije apsolutan nego ovisi o težini preeklampsije, gestacijskoj dobi u kojoj je izvršen porod i broju rekurencija, odnosno najviši rizik imaju žene koje su imale rani nastup bolesti (<34.tjedna) i porod prije termina (65). Osim toga, preeklampsija je poznati čimbenik rizika za kardiomiopatiju, kako peripartalnu tako i godinama nakon poroda (66). Moguće je i da preeklampsija inducira fiziološke i metaboličke promjene povezane s KVB kao što su endotelna disfunkcija (67), inzulinska rezistencija, prekomjerna aktivnost simpatikusa, proupalna aktivnost i abnormalan lipidni profil, koji ostaju nakon poroda i dovode do KVB i drugih bolesti povezanih s ovim poremećajima (62). Budući je prevencija najbolji lijek, ACC (*eng. American College of Cardiology*) i AHA su napravili smjernice za liječenje hipertenzije i hiperlipidemije koje su temeljene na izračunu kardiovaskularnog rizika. Svakako, kliničari bi trebali informirati pacijentice o svim ovim poveznicama i biti puno ustrajni u savjetovanju o zdravom ponašanju kao što je primjerice produžena laktacija koja smanjuje rizik (68), postizanje optimalnog BMI, prestanak pušenja, zdrava prehrana i redovita tjelovježba jer povećana svijest o KVB može motivirati pacijentice za umanjeње navedenih čimbenika rizika (62). Nažalost ne postoji konsenzus kako bi te pacijentice trebale biti praćene nakon trudnoće (69).

### 3.3.2 Eklampsija

Eklampsija se odnosi na pojavu generaliziranih, toničko-kloničkih napadaja u pacijentica s preeklampsijom (70). U visokorazvijenim zemljama incidencija je niska oko 1,5-10 slučajeva na 10 000 porođaja (71) dok ipak u nisko i srednje razvijenim državama incidencija varira od 19,6 slučajeva na 10 000 poroda do 142 na 10 000 u zemljama koje su izrazito slabo razvijene (72). Eklampsija se može javiti antepartalno, intrapartalno i postpartalno, Potonje čini čak 44 % svih napadaja (4). Vjerojatni mehanizam konvulzivnih napadaja je slom autoregulacijskog sustava cerebralne cirkulacije zbog hipertenzije dovodeći do endotelne disfunkcije i vazogenog/citotoksičnog edema (73). Samom napadaju u većine žena prethode neki znakovi i simptomi. U sustavnom pregledu literature koje je obuhvatilo 59 studija s 21 000 ispitanica najčešći prethodeći znakovi/simptomi su bili: hipertenzija (75 %), glavobolja (perzistentna frontalna ili okcipitalna) (66%), poremećaji vida (skotomi, gubitak vida, zamagljen vid, diplopija, ispadi vidnog polja, fotofobija) (27%), bol u DGK ili epigastriju (25%), asimptomatski (25%) (74). Kao što je već rečeno, eklampsija se smatra generaliziranim kloničko-toničkim napadajem jer je to najčešći oblik manifestacije. Na početku dolazi do naglog gubitka svijesti. Mišići ruku, nogu, prsa i leđa tada postaju ukočeni. Trudnice mogu izgledati cijanotično tijekom ove prve tonične faze. Nakon toga slijedi klonička faza karakterizirana trzajima i pjenušavim ili krvavim iscjetkom koji može izlaziti na usta. Prestankom trzaja nastupa postiktalna faza. Bolesnice su u početku u dubokom snu, a zatim se postupno bude i često se žale na glavobolju. Većina se počinje oporavljati unutar 10-20 minuta i obično ne zaostaju nikakvi fokalni neurološki defцити (70). Rjeđi oblici manifestacije obuhvaćaju žarišne ili multifokalne napadaje ili komu. Dijagnoza se većinom postavi klinički, a temelji se na novonastalom napadaju u odsutnosti drugih uzročnih stanja ( epilepsija, moždani udar,

intrakranijsko krvarenje, lijekovi) i pozitivnom anamnezom nekog oblika hipertenzije u trudnoći (36). U iktalnoj fazi najvažnije je postaviti bolesnicu na lijevi bok i osigurati adekvatnu oksigenaciju preko maske (8-10 L/min). Krvni tlak se snižava ako je SKT (sistolički krvni tlak)  $\geq 160$  mmHg, a DKT (dijastolički krvni tlak)  $\geq 90$  mmHg.

Magnezijev sulfat je lijek izbora, odnosno zlatni standard, u liječenju eklampsije jer se pokazao superiornijim u odnosu na ostale antikonvulzive. Liječenje je prvenstveno usmjereno na prevenciju rekurentnih napadaja budući je početni napadaj obično kratkotrajan. Otprilike 10% trudnica imati će ponavljane napadaje koji mogu dovesti do: odumiranja neurona, rabdomiolize, metaboličke acidoze, aspiracijskog pneumonitisa, plućnog edema i zatajenja disanja (70). Preporučena početna doza je 4-6 mg iv. (intravenski) kroz 15-20 minuta jer se tom dozom brzo postiže terapijska razina (75). Alternativni način je 5 mg im. (intramuskularno) u svaki gluteus. Nedostatak je sporiji nastup terapijskog efekta i bolnost injekcije, ali je prednost što je to siguran način primjene u bolesnica s renalnom insuficijencijom. Nakon toga slijedi terapija održavanja 1-3 mg/h iv. 24 sata nakon porođaja ili nakon zadnjeg napadaja ili alternativno naizmjenično svaka 4 sata 5mg u gluteus (76). Ako dođe do pojave novih konvulzija za vrijeme terapije  $MgSO_4$ , može se dati dodatnih 2-4 g iv. kroz 5 minuta (77).

Terapijske koncentracije magnezija u serumu su 4,8-8,4 mg/dL. Iznad gornje granice javljaju se znakovi toksičnosti. Prvi znak je odsutnost dubokih tetivnih refleksa (patelarni refleks) praćeno respiratornom paralizom i u konačnici srčanim arestom (1). U tom slučaju promptno se prekida infuzija  $MgSO_4$  i daje se 1 g kalcijevog glukonata (10 mL 10% otopine) iv. kroz 10 minuta. U slučaju teške respiratorne depresije, indicirane su endotrahealna intubacija i mehanička ventilacija.

Brojne su komplikacije koje se mogu javiti kod majke. Hepatocelularno oštećenje, bubrežna insuficijencija, koagulopatija obično se povlače u satima i danima nakon poroda. Međutim, ako dođe do intracerebralnog krvarenja to može rezultirati trajnim neurološkim posljedicama i najčešći je uzrok smrti u bolesnica s eklampsijom (78). Kao u slučaju preeklampsije, tako i trudnice s eklampsijom dugoročno imaju povećan rizik od razvoja kardiovaskularnih, cerebrovaskularnih bolesti i dijabetesa (70). Upravo zato su AHA i ASA (*eng. American Stroke Association*) u svojim zadnjim smjernicama za prevenciju moždanog udara istaknuli ovu povezanost i naglasili kako je ključno da se u procjeni kardiovaskularnog rizika u žena koje su rodile uzima anamneza trudnoće (79).

### 3.3.3 HELLP (*eng. Hemolysis, Elevated liver enzymes, Low platelets*)

HELLP je akronim koji se odnosi na sindrom u trudnica i žena u postpartalnom razdoblju karakteriziran hemolizom s mikroangiopatskim razmazom krvi, povišenim jetrenim enzimima i niskim brojem trombocita. Razvije se u 1% posto svih trudnica. U literaturi je još uvijek kontroverzno jesu li HELLP i preeklampsija zasebni klinički entiteti ili je HELLP teški oblik preeklampsije. Mikroangiopatija i aktivacija intravaskularne koagulacije mogu objasniti sve laboratorijske nalaze i kliničku sliku kod ovog sindroma (80).

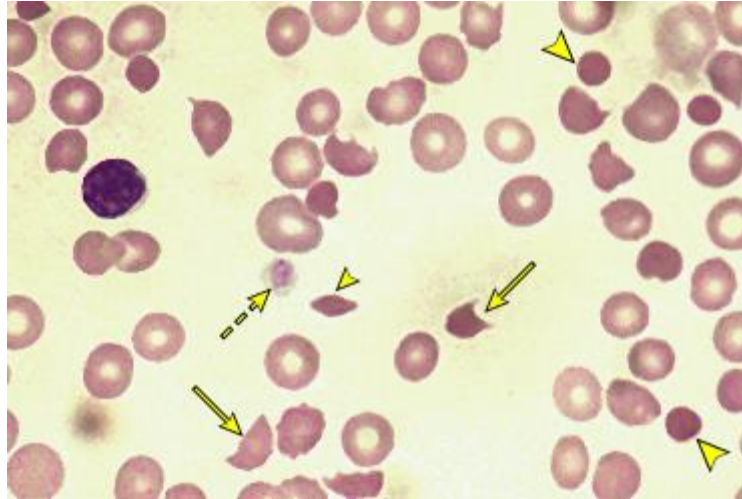
HELLP sindrom ima varijabilnu prezentaciju. Nastup simptoma obično je brz i progresivno se pogoršavaju. Bol u trbuhu, u obliku kolika, najčešći je simptom i prisutan u većine pacijentica. Može biti lokalizirana u epigastriju ili DGK-u (81). Uz bol, javljaju se i mučnina, povraćanje i generalizirana slabost što se lako može zamijeniti s virusnim hepatitisom, osobito ako su AST i LDH (laktat dehidrogenaza) u serumu izrazito

povišene. Manje uobičajeni simptomi uključuju glavobolju, promjene vida, žuticu, ascites. Prilikom fizikalnog pregleda, hipertenzija i proteinurija prisutne su u približno 85% slučajeva, ali važno je napomenuti da jedno ili čak oboje može biti odsutno (82). Najteži oblici bolesti su: DIK, abrupcija placente, akutna ozljeda bubrega, edem pluća, subkapsularni ili intraparenhimski hematomi jetre (81).

Dijagnoza se temelji na prisutnosti svih laboratorijskih abnormalnosti koji čine ime sindroma: hemoliza s mikroangiopatskim razmazom krvi (shistociti) (slika 2), povišeni jetreni enzimi i nizak broj trombocita. U tablici 3 nalaze se kriteriji prema Tennessee klasifikaciji. Ako nisu ispunjeni svi kriteriji onda se to naziva parcijalnim HELLP sindromom (80).

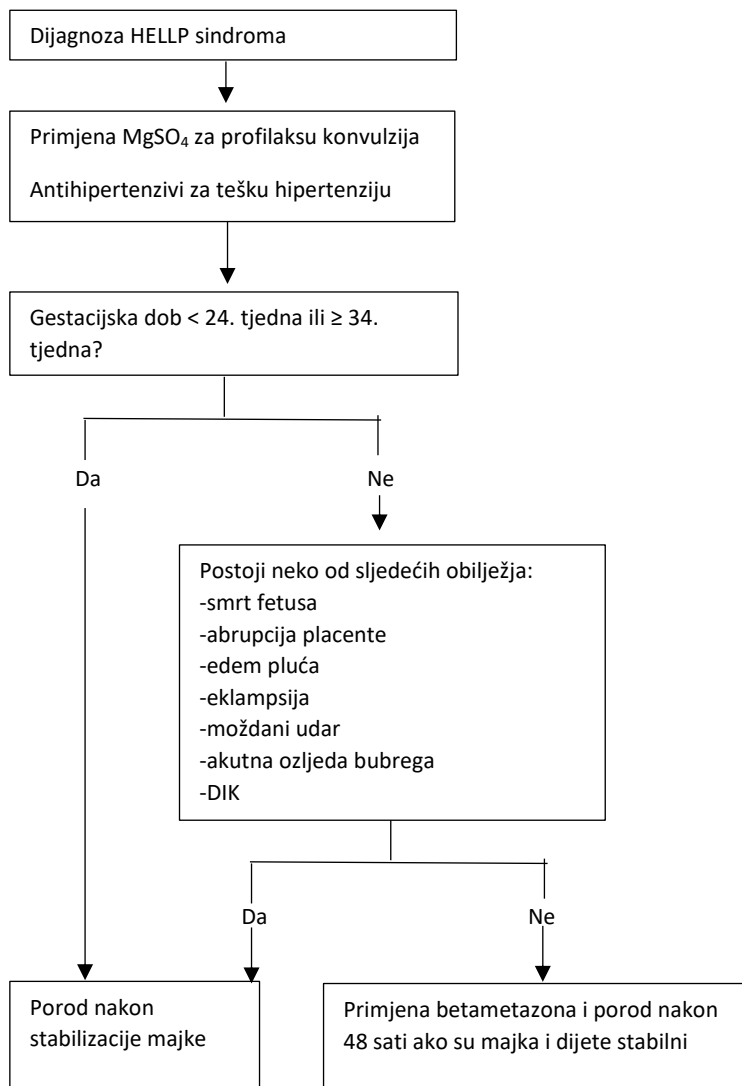
*Tablica 3. Tennessee klasifikacija. Prema: Sibai B., HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets), 2022. (80)*

<b>Tennessee klasifikacija</b>
1. $Tr \leq 100\,000/\mu L$
2. $AST \geq 2x$ od gornje granice normale ili $ALT \geq 2x$ od gornje granice normale
3. shistociti na perifernom razmazu krvi (slika 2) ili $bilirubin \geq 1,2\text{ mg/dL}$ ili $haptoglobin \leq 25\text{ mg/dL}$ ili $LDH \geq 2x$ od gornje granice



*Slika 2. Prikaz perifernog razmaza krvi u HELLP sindromu. Strelicama su označeni shistociti, fragmentirani eritrociti i mikrosferociti. Sibai B., HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets), 2022. (80)*

Diferencijalno-dijagnostički stanja koja se kliničkom slikom i laboratorijskim nalazima preklapaju s HELLP sindromom su: akutna masna jetra u trudnoći, trombotička trombocitopenička purpura, hemolitičko-uremični sindrom i SLE (sistemski eritemski lupus. Budući da se radi o teškoj komplikaciji trudnoće, sve trudnice s ovom dijagnozom treba uputiti u rodilište III. stupnja. Osnovna terapija koja dovodi do rezolucije svakako je porod, ali prvo u obzir treba uzeti gestacijsku dob te stanje majke i fetusa (80). Na slici 3 prikazan je algoritam za promptno zbrinjavanje ovakvih trudnica.



Slika 3. Zbrinjavanje pacijentica s HELLP sindromom. Sibai B., HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets), 2022. (80)

### 3.4 Preeklampsija superponirana na kroničnu hipertenziju

Preeklampsija se smatra superponiranom kada se javi u žena s preegzistirajućom kroničnom hipertenzijom (dijagnosticirana prije trudnoće ili otkrivena prije 20. tjedna gestacije). Od svih prethodno navedenih poremećaja, ovaj je povezan s najvišim rizikom od neželjenih ishoda. Razvija se kod 20-40% žena s kroničnom hipertenzijom (1). U ovih bolesnica obično nastupa ranije i puno je težeg oblika u odnosu na izolirani oblik. Superponiranu preeklampsiju nije uvijek lako dijagnosticirati i često je to dijagnoza isključenja. Sumnju može pobuditi nagli porast početne hipertenzije koja je bila dobro regulirana antihipertenzivima, novonastala proteinurija (>300 mg/24h) iza 20. tjedna trudnoće ili nagli porast proteinurije (iznad praga za normalnu vrijednost ili uz odnosu na početne vrijednosti) (17). Klinička slika ista je kao i u preeklampsiji bez kronične hipertenzije. Prisutnost bilo kojeg kriterija iz tablice 4. ide u prilog superponiranoj preeklampsiji s teškim značajkama.

*Tablica 4. Obilježja superponirane preeklampsije s teškim značajkama. Prema: Jeyabalan A, Larkin J: Chronic hypertension in pregnancy: Preconception, pregnancy, and postpartum issues and management, 2022. (16)*

Jako povišen krvni tlak unatoč povećanju antihipertenzivne terapije
Tr <100 000/μL
Povišeni jetreni enzimi ≥ 2x od gornje granice normale Ili jaka perzistentna bol u DGK ili epigastriju koja ne reagira na lijekove
Novonastala renalna insuficijencija ili u pogoršanju
Edem pluća
Vizualni simptomi



Ponovno je važno naglasiti temeljitu početnu obradu ovih trudnica kako bi ti nalazi služili kao okosnica za usporedbu i olakšali postavljanje dijagnoze. Liječenje je jednako kao kod preeklampsije- porod kao definitivno rješenje, antihipertenzivi za snižavanje krvnog tlaka i  $MgSO_4$  za profilaksu eklamptičnih konvulzija.

## 4. FARMAKOTERAPIJA HIPERTENZIJE U TRUDNOĆI

### 4.1 Dugotrajna terapija

Prva linija dugotrajnog farmakološkog liječenja trudnica uključuje labetalol, nifedipin i metildopu.

Labetalol je neselektivni beta blokator s blokadom alfa receptora na krvnim žilama (4). Preporučeno je početi sa 100 mg dvaput na dan i titrirati do terapijskog učinka. Maksimalna preporučena doza je 2400 mg nakon koje se javljaju neželjeni učinci (83). Budući da je jedna od nuspojava i bronhokonstrikcija, treba ga izbjegavati u trudnica s astmom i KOPB-om (kronična opstruktivna plućna bolest), kao i u onih s bradikardijom jer djeluje negativno kronotropno. Prema FDA klasifikaciji pripada grupi B, a koristi se i u hitnom snižavanju krvnog tlaka (4).

Nifedipin je dihidropiridinski blokator kalcijevih kanala koji kao i ostali dihidropiridini djeluje angioselektivno i nema utjecaj na srce u terapijskim dozama. Uz antihipertenzivno ima i antikonvulzivno, antiagregacijsko i tokolitičko djelovanje (84). Postoje dva oblika ovog lijeka: tablete s trenutnim otpuštanjem (brzodjelujući) koje se koriste u akutnom snižavanju tlaka i tablete s produljenim oslobađanjem korištene u dugotrajnom zbrinjavanju. Preporuča se inicijalno uzimanje 30-60 mg jedanput na dan i povećavati dozu ako je potrebno kroz 7 do 14 dana, a maksimalna preporučena doza nifedipina je 120 mg. Neželjeni učinci koji se mogu javiti su crvenilo, periferni edemi i refleksna tahikardija (85). Prema FDA klasifikaciji pripada grupi C.

Metildopa je antihipertenziv s centralnim učinkom djelujući kao agonist na alfa 2 receptore u CNS-u. Lijek je koji se najduže koristi za liječenje hipertenzije u trudnoći zbog svoje sigurnosti za fetus. Iako je najniža doza 250 mg, obično se propisuje između 500 i 1000 mg na dan jer veoma blago spušta tlak i čak mnoge pacijentice ne

uspiju postići ciljne vrijednosti krvnog tlaka, a mnogima onda i smeta njegov sedativni učinak pri visokim dozama (86). Osim što više doze u trudnica izazivaju letargiju, pospanost, česte glavobolje i depresivne smetnje, mogu uzrokovati i fetalnu letargiju i mekonijski ileus (84).

Lijekovi koji su apsolutno kontraindicirani zbog dokazane teratogenosti (malformacije bubrega, kardiovaskularnog i središnjeg živčanog sustava) su ACEi/ARB.

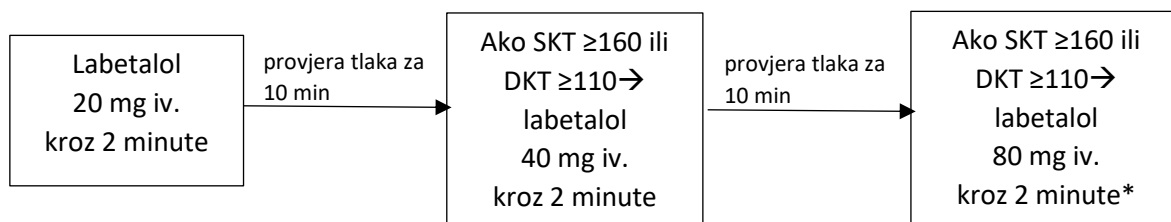
## **4.2 Akutno snižavanje krvnog tlaka**

U liječenju se koriste labetalol, hidralazin i nifedipin s trenutnim oslobađanjem. Krvni tlak ne smije se spustiti više od 25 % početne vrijednosti odnosno SKT <130 mmHg i DKT <80 mmHg kako ne bi došlo do redukcije uteroplacentarnog protoka. Ovisno postoji li otvoren venski put započinje se s labetalolom ili nifedipinom. Ako venski put još nije uspostavljen, i ne može se uspostaviti u kratkom vremenu, započinje se s 10 mg nifedipina p.o (per os) i provjerava tlak za 20 minuta. U sljedeća dva mjerenja ako perzistira SKT  $\geq$ 160 mmHg ili DKT  $\geq$  110 mmHg daje se ponovno 20 mg nifedipina p.o. Ako i dalje nije postignuta ciljana vrijednost nakon treće primjene prelazi se na primjenu labetalola iv. Nifedipin može naglo sniziti tlak i uzrokovati sniženje srčane frekvencije fetusa toliko da zahtijeva hitan carski porod pa zato nije favoriziran kao prva linija liječenja. Ostale nuspojave su glavobolja i refleksna tahikardija majke (87).

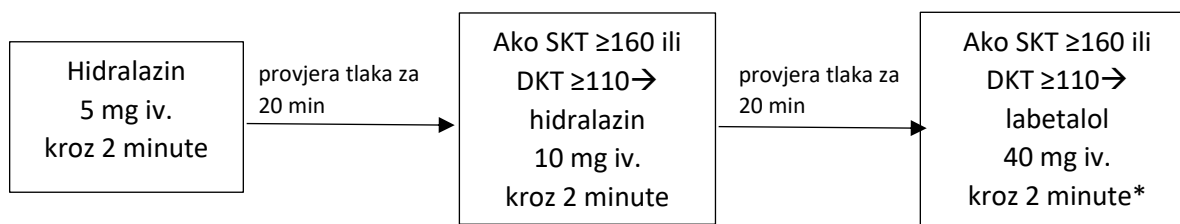
Lijek koji se preferira kao prva linija u hitnom snižavanju je labetalol. Inicijalna doza je 20 mg iv. kroz 2 minute. Krvni tlak se provjerava nakon desetak minuta i ako vrijednosti nisu zadovoljavajuće povisuje se doza na 40 mg iv. kroz dvije minute. Nakon toga, ako je potrebno, svaka sljedeća primjena je 80 mg iv. kroz dvije minute do maksimalne kumulativne doze 300 mg. Alternativa ovog oblika intermitentne terapije je kontinuirana

infuzija labetalola 1-2mg/min. Poseban oprez je kod trudnica s astmom ili KOPB-om zbog antagonističkog djelovanja na beta receptore i posljedične bronhokonstrikcije (88).

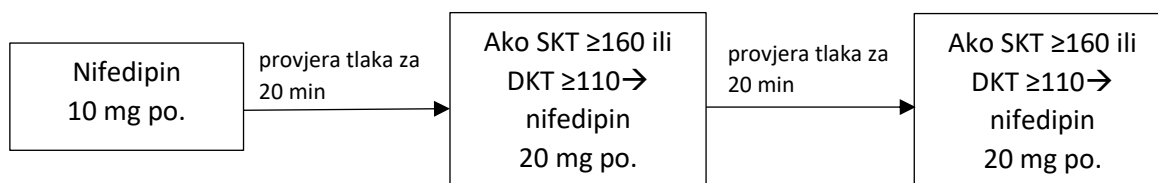
Treći lijek koji je preporučan za akutno snižavanje krvnog tlaka u trudnica je hidralazin. Hidralazin je direktni periferni arterijski vazodilatator (36). Njegova inicijalna doza je 5 mg iv. kroz dvije minute. Mjerenje krvnog tlaka je u intervalima od 20 minuta. Druga primjena 10 mg hidralazina iv. kroz dvije minute i zatim je moguće još jedno ponavljanje jer je maksimalna kumulativna doza 25-30 mg (89). On se, kao i labetalol, može primijeniti kontinuirano u infuziji 0.5-10 mg/h (4). Međutim, smanjenje krvnog tlaka je teže predvidljivo nego kod intravenske primjene labetalola pa je potrebna pažljiva primjena i monitoriranje.



\* do maksimalne doze 300 mg



\* do maksimalne doze 25-30 mg



Slika 4. Primjena lijekova u akutnom snižavanju krvnog tlaka. Prema: Wilkerson R., Ogunbodede A., *Hypertensive Disorders of Pregnancy*, 2019. (4)

## 5. ZAHVALE

Iskreno zahvaljujem svojoj mentorici, prof.dr.sc Diani Delić-Brkljačić na ukazanom povjerenju i pruženoj prilici te pomoći i savjetima pri pisanju ovog rada.

Također, zahvala ide i mojim kolegama među kojima sam stekla i prijatelje za cijeli život. Bez vas ovo putovanje ne bi bilo isto.

Hvala mojoj velikoj obitelji, posebno majci Nadi, sestrama Matei i Miji te tetki Oliveri koje su imale svo strpljenje svijeta tijekom ovih šest godina. Hvala na molitvama, na svim riječima utjehe, snaženja, motivacije, ali i mogućnosti da svoju sreću dijelim s vama.

I više od svega, hvala tebi Ivane Božo što si došao u pravo vrijeme na pravo mjesto.

## LITERATURA

1. Sutton ALM, Harper LM, Tita ATN. Hypertensive Disorders in Pregnancy. Vol. 45, *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2018. str. 333–47.
2. Lo JO, Mission JF, Caughey AB. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*. 2013 (2):124–32.
3. Brown MC, Best KE, Pearce MS, Waugh J, Robson SC, Bell R. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *European Journal of Epidemiology*. 2013 1–19.
4. Wilkerson RG, Ogunbodede AC. Hypertensive Disorders of Pregnancy. Vol. 37, *Emergency Medicine Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2019. str. 301–16.
5. Tan EK, Tan EL. Alterations in physiology and anatomy during pregnancy. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2013;27(6):791–802.
6. May L. Cardiac physiology of pregnancy. *Compr Physiol*. 2015;5(3):1325–44.
7. Irani RA, Xia Y. The Functional Role of the Renin-Angiotensin System in Pregnancy and Preeclampsia. Vol. 29, *Placenta*. 2008. str. 763–71.
8. Peck TM, Arias F. Haematologic changes associated with pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 1979 (4):785–98.
9. Torgersen CKL, Curran CarolA. A Systematic Approach to the Physiologic Adaptations of Pregnancy. Vol. 29, *Crit Care Nurs Q*. 2006.
10. Melchiorre K, Sharma R, Thilaganathan B. Cardiac structure and function in normal pregnancy. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*. 2012 Dec (6):413–21.
11. San-Frutos L, Engels V, Zapardiel I, Perez-Medina T, Almagro-Martinez J, Fernandez R, et al. Hemodynamic changes during pregnancy and postpartum:

- a prospective study using thoracic electrical bioimpedance. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2011 (11):1333–40.
12. Clark SL, Cotton DB, Lee W, Bishop C, Hill T, Southwick J, et al. Central hemodynamic assessment of normal term pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1989 1(6):1439–42.
  13. Malha L, August P. Secondary Hypertension in Pregnancy. *Current Hypertension Reports*. 2015;17(7):53.
  14. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S, VanDorsten P, Klebanoff M, et al. Risk Factors for Preeclampsia, Abruptio Placentae, and Adverse Neonatal Outcomes among Women with Chronic Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(10):667–71.
  15. Goulopoulou S. Maternal Vascular Physiology in Preeclampsia. *Hypertension*. 2017;70(6):1066–73.
  16. Jeyabalan A, Larkin JC. Chronic hypertension in pregnancy: Preconception, pregnancy, and postpartum issues and management [Internet]. 2022. [pristupljeno 15.3.2022.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/chronic-hypertension-in-pregnancy-preconception-pregnancy-and-postpartum-issues-and-management/print...1/45OfficialreprintfromUpToDatewww.uptodate.com>
  17. Vidaeff A, Espinoza J, Simhan H, Pettker CM. ACOG PRACTICE BULLETIN Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists Chronic Hypertension in Pregnancy [Internet]. 2019. [pristupljeno 25.3.2022.]. Dostupno na: <http://journals.lww.com/greenjournal>
  18. Physical Activity and Exercise During Pregnancy and the Postpartum Period. *Obstetrics & Gynecology*. 2020;135(4):e178–88.
  19. Guedes-Martins L. Chronic hypertension and pregnancy. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer New York LLC; 2017. str. 395–407.
  20. Côté AM, Brown MA, Lam E, Dadelszen P von, Firoz T, Liston RM, et al. Diagnostic accuracy of urinary spot protein:creatinine ratio for proteinuria in



- hypertensive pregnant women: systematic review. *BMJ*. 2008  
3;336(7651):1003–6.
21. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(1):S1–22.
  22. Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, Davis EM, et al. Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality. *JAMA*. 2021;326(12):1186.
  23. Seely EW, Ecker J. Chronic Hypertension in Pregnancy. *Circulation*. 2014;129(11):1254–61.
  24. Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy KE, et al. Less-Tight versus Tight Control of Hypertension in Pregnancy. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(5):407–17.
  25. Webster K, Fishburn S, Maresh M, et. al. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management NICE guideline [Internet]. 2019 [pristupljeno 10.12.2022.]. Dostupno na: [www.nice.org.uk/guidance/ng133](http://www.nice.org.uk/guidance/ng133)
  26. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertension*. 2018:291–310.
  27. Matthys LA, Coppage KH, Lambers DS, Barton JR, Sibai BM. Delayed postpartum preeclampsia: an experience of 151 cases. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2004;190(5):1464–6.
  28. Agrawal A, Wenger NK. Hypertension During Pregnancy. Vol. 22, *Current Hypertension Reports*. Springer; 2020.
  29. Sankaran S. Creasy and Resnik's *Maternal–Fetal Medicine: Principles and Practice* Sixth edition. *Obstetric Medicine*. 2012;5(2):88–9.
  30. Hauth J. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. *Obstetrics & Gynecology*. 2000;95(1):24–8.

31. Gaillard R, Steegers EA, Hofman A, Jaddoe VW. Associations of maternal obesity with blood pressure and the risks of gestational hypertensive disorders. The Generation R Study. *Journal of Hypertension*. 2011 (5):937–44.
32. Saudan P, Brown MA, Buddle ML, Jones M. Does gestational hypertension become pre-eclampsia? *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1998;105(11):1177–84.
33. Sibai B. Diagnosis and Management of Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 2003;102(1):181–92.
34. Melvin LM, Funai EF. Gestational hypertension [Internet]. 2022. [pristupljeno 20.04.2022.]. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/gestational-hypertension/print?search=hypertensioninpregnancy&source=search\\_result&selectedTitle=5~1...1/23OfficialreprintfromUpToDatewww.uptodate.com](https://www.uptodate.com/contents/gestational-hypertension/print?search=hypertensioninpregnancy&source=search_result&selectedTitle=5~1...1/23OfficialreprintfromUpToDatewww.uptodate.com)
35. Morris RK, Riley RD, Doug M, Deeks JJ, Kilby MD. Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of significant proteinuria or adverse pregnancy outcome in patients with suspected pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345(jul09 1):e4342–e4342.
36. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol*. 2020;135(6):e237–60.
37. Corrêa RRM, Gilio DB, Cavellani CL, Paschoini MC, Oliveira FA, Peres LC, et al. Placental morphometrical and histopathology changes in the different clinical presentations of Hypertensive Syndromes in Pregnancy. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2008;277(3):201–6.
38. Henderson JT, Whitlock EP, O’Conner E, Senger CA, Thompson JH, Rowland MG. Low-Dose Aspirin for the Prevention of Morbidity and Mortality From Preeclampsia, Evidence syntheses. In 2014.
39. Cruz MO, Gao W, Hibbard JU. What is the optimal time for delivery in women with gestational hypertension? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2012;207(3):214.e1-214.e6.

40. Pace R, Brazeau AS, Meltzer S, Rahme E, Dasgupta K. Conjoint Associations of Gestational Diabetes and Hypertension With Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease in Parents: A Retrospective Cohort Study. *American Journal of Epidemiology*. 2017;186(10):1115–24.
41. Magnussen EB, Vatten LJ, Smith GD, Romundstad PR. Hypertensive Disorders in Pregnancy and Subsequently Measured Cardiovascular Risk Factors. *Obstetrics & Gynecology*. 2009;114(5):961–70.
42. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2013;122(5):1122–31.
43. August P, Sibai BM. Preeclampsia: Clinical features and diagnosis [Internet]. 2022. [pristupljeno 05.02.2022.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-clinical-features-and-diagnosis/print?search=hypertensioninpregnancy&topicRef=6817&sour...1/54> OfficialreprintfromUpToDatewww.uptodate.com
44. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2013;170(1):1–7.
45. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2011 Aug;25(4):391–403.
46. 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 19;i1753.
47. Ananth Karumanchi S, Lim KH, August P. Preeclampsia: Pathogenesis [Internet]. 2022 [pristupljeno 28.04.2022.]. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-pathogenesis/print?search=hypertensioninpregnancy&topicRef=6817&source=see\\_link1/44](https://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-pathogenesis/print?search=hypertensioninpregnancy&topicRef=6817&source=see_link1/44) OfficialreprintfromUpToDatewww.uptodate.com
48. Moore-Maxwell CA, Robboy SJ. Placental site trophoblastic tumor arising from antecedent molar pregnancy. *Gynecologic Oncology*. 2004;92(2):708–12.

49. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *Journal of Clinical Investigation*. 1997;99(9):2152–64.
50. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, MCFadyen IR, Asshe A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1994;101(8):669–74.
51. Redman CWG, Sargent IL. Preeclampsia and the systemic inflammatory response. *Seminars in Nephrology*. 2004;24(6):565–70.
52. Myatt L, Webster RP. Vascular biology of preeclampsia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009;7(3):375–84.
53. Roberts JM, Taylor RN, Goldfien A. Clinical and Biochemical Evidence of Endothelial Cell Dysfunction in the Pregnancy Syndrome Preeclampsia. *American Journal of Hypertension*. 1991;4(8):700–8.
54. Hsu CD, Iriye B, Johnson TRB, Witter FR, Hong SF, Chan DW. Elevated circulating thrombomodulin in severe preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1993;169(1):148–9.
55. Einarsson JI, Sangi-Haghpeykar H, Gardner MO. Sperm exposure and development of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2003;188(5):1241–3.
56. Cohen D, Buurma A, Goemaere NN, Girardi G, le Cessie S, Scherjon S, et al. Classical complement activation as a footprint for murine and human antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *The Journal of Pathology*. 2011;225(4):502–11.
57. Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, Laskin CA, Petri M, Lockshin MD, et al. Predictors of Pregnancy Outcomes in Patients With Lupus. *Annals of Internal Medicine*. 2015 ;163(3):153–63.
58. Mogren I, Högberg U, Winkvist A, Stenlund H. Familial occurrence of preeclampsia. *Epidemiology*. 1999;10(5):518–22.

59. Esplin MS, Fausett MB, Fraser A, Kerber R, Mineau G, Carrillo J, et al. Paternal and Maternal Components of the Predisposition to Preeclampsia. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(12):867–72.
60. Desforges JF, Cunningham FG, Lindheimer MD. Hypertension in Pregnancy. *New England Journal of Medicine*. 1992;326(14):927–32.
61. Yancey LM, Withers E, Bakes K, Abbott J. Postpartum Preeclampsia: Emergency Department Presentation and Management. *The Journal of Emergency Medicine*. 2011;40(4):380–4.
62. Errol R N. Preeclampsia: Management and prognosis [Internet]. 2022. [pristupljeno 26.02.2022.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-management-and-prognosis/print?search=hypertensioninpregnancy&topicRef=6817&source...1/53OfficialreprintfromUpToDatewww.uptodate.com>
63. Espinoza J, Vidaeff A, Pettker CM, Simhan H. ACOG PRACTICE BULLETIN Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists [Internet]. 2020. Available from: <http://journals.lww.com/greenjournal>
64. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women—2011 Update. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(12):1404–23.
65. Kessous R, Shoham-Vardi I, Pariente G, Sergienko R, Sheiner E. Long-term maternal atherosclerotic morbidity in women with pre-eclampsia. *Heart*. 2015;101(6):442–6.
66. Behrens I, Basit S, Lykke JA, Ranthe MF, Wohlfahrt J, Bundgaard H, et al. Association Between Hypertensive Disorders of Pregnancy and Later Risk of Cardiomyopathy. *JAMA*. 2016;315(10):1026.
67. Agatista PK, Ness RB, Roberts JM, Costantino JP, Kuller LH, McLaughlin MK. Impairment of endothelial function in women with a history of preeclampsia: an indicator of cardiovascular risk. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2004 ;286(4):H1389–93.

68. Qu G, Wang L, Tang X, Wu W, Sun Y. Association Between Duration of Breastfeeding and Maternal Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Breastfeeding Medicine*. 2018;13(5):318–26.
69. Bro Schmidt G, Christensen M, Breth Knudsen U. Preeclampsia and later cardiovascular disease – What do national guidelines recommend? *Pregnancy Hypertension*. 2017;10:14–7.
70. Errol R Norwitz. Eclampsia - UpToDate Norwitz. 2022;
71. Fong A, Chau CT, Pan D, Ogunyemi DA. Clinical morbidities, trends, and demographics of eclampsia: a population-based study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2013;209(3):229.e1-229.e7.
72. Vousden N, Lawley E, Seed PT, Gidiri MF, Goudar S, Sandall J, et al. Incidence of eclampsia and related complications across 10 low- and middle-resource geographical regions: Secondary analysis of a cluster randomised controlled trial. *PLOS Medicine*. 2019;16(3):e1002775.
73. Marra A, Vargas M, Striano P, del Guercio L, Buonanno P, Servillo G. Posterior reversible encephalopathy syndrome: The endothelial hypotheses. *Medical Hypotheses*. 2014;82(5):619–22.
74. Berhan Y, Berhan A. Should magnesium sulfate be administered to women with mild pre-eclampsia? A systematic review of published reports on eclampsia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2015;41(6):831–42.
75. Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: lessons learned from recent trials. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2004 ;190(6):1520–6.
76. Saha PK, Kaur J, Goel P, Kataria shaliya, Tandon R, Saha L. Safety and efficacy of low dose intramuscular magnesium sulphate (MgSO<sub>4</sub>) compared to intravenous regimen for treatment of eclampsia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2017;43(10):1543–9.

77. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2002;359(9321):1877–90.
78. Okanloma KA, Moodley J. Neurological complications associated with the pre-eclampsia/eclampsia syndrome. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2000;71(3):223–5.
79. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, Chireau M v., Fedder WN, Furie KL, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Women. *Stroke*. 2014;45(5):1545–88.
80. Sibai BM. HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) [Internet]. 2022. [pristupljeno 25.02.2022.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/hellp-syndrome-hemolysis-elevated-liver-enzymes-and-low-platelets/print?search=hypertensivedisordersin...1/40OfficialreprintfromUpToDatewww.uptodate.com>
81. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1993;169(4):1000–6.
82. Sibai BM. Diagnosis, Controversies, and Management of the Syndrome of Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelet Count. *Obstetrics & Gynecology*. 2004;103(5, Part 1):981–91.
83. August P. Treatment of hypertension in pregnant and postpartum patients [Internet]. 2022. [pristupljeno 17.03.2022.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hypertension-in-pregnant-and-postpartum-patients/print?search=hypertensioninpregnancy&so...1/47OfficialreprintfromUpToDatewww.uptodate.com>
84. Habek D, Moslavac S, Čerkez-Habek J. Liječenje hipertenzivne bolesti u trudnoći Treatment of the pregnancy hypertensive disorders.

85. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Gialdini C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018 ;2018(10).
86. Magee L, Dadelszen P, Singer J, Lee T, Rey E, Ross S, et al. Do labetalol and methyldopa have different effects on pregnancy outcome? Analysis of data from the Control of Hypertension In Pregnancy Study (CHIPS) trial. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2016;123(7):1143–51.
87. Shekhar S, Sharma C, Thakur S, Verma S. Oral Nifedipine or Intravenous Labetalol for Hypertensive Emergency in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2013;122(5):1057–63.
88. Vermillion ST, Scardo JA, Newman RB, Chauhan SP. A randomized, double-blind trial of oral nifedipine and intravenous labetalol in hypertensive emergencies of pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1999;181(4):858–61.
89. Magee LA. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ*. 2003;327(7421):955–0.



## **ŽIVOTOPIS**

**Ime i prezime:** Iva Tokić

**Datum rođenja:** 9.rujna 1997.

**Mjesto rođenja:** Zagreb

## **OBRAZOVANJE**

**2016 .- 2022.** Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

**2012. - 2016.** Srednja škola Vrbovec, Opća gimnazija

**2004.- 2012.** Osnovna škola Marije Jurić Zagorke, Vrbovec

## **AKTIVNOSTI**

**2016-2022.** član odbojkaške sekcije SPORT MEF-a

**lipanj 2022.** 6. kongres Hitne medicine s međunarodnim sudjelovanjem

**svibanj 2022.** volontiranje u Zavodu za hitnu medicinu Krapinsko-zagorske županije

**travanj 2022.** ILS tečaj

**travanj 2022.** 7.StEPP trauma edukacija

**studeni 2020.- travanj 2021.** volontiranje na hitnom prijemu Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ (216 sati)

**ak. god 2020./2021.** aktivni član studentske sekcije za kardiologiju

**prosinac. 2020.** pasivni sudionik CROSS16 (Croatian student summit) -  
Neuroznanost

**ak.god 2019./2020.** - aktivni član studentske sekcije za kardiologiju

**ožujak 2019.** volonter na 18. Tjednu mozga

## **NAGRADE I RADOVI**

**prosinac 2021.** Posebno Rektorovo priznanje za volontiranje u Klinici za  
infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“

**prosinac 2021.** Dekanova nagrada za uspjeh na studiju u 2020./2021. ak. god.

**prosinac 2020.** Dekanova nagrada za poseban doprinos ugledu fakulteta u  
sklopu projekta „Čuvajmo naše srce“ u organizaciji Studentske sekcije za kardiologiju

## **VJEŠTINE**

**Jezici:** Engleski B2  
Njemački A2-B1  
Francuski A2