

# Intenzivno liječenje bolesnica s eklampsijom

---

Živković, Jakica Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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:105:051187>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-10**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Jakica Ana Živković**

# **Intenzivno liječenje bolesnica s eklampsijom**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2019.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Jakica Ana Živković**

**Intenzivno liječenje bolesnica s eklampsijom**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2019.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb pod vodstvom mentora prof.dr.sc. Slobodana Mihaljevića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

## **POPIS OZNAKA I KRATICA**

**5 – HT<sub>1A</sub> receptor** – 5 – hidroksitriptamin 1A receptor, *prema engl. 5 – hxdroxytryptamine 1A receptor*

**ALT** – alanin aminotransferaza

**ARDS** – akutni respiratorni distresni sindrom, *prema engl. acute respiratory distress syndrome*

**AST** – aspartat aminotransferaza

**AT1 receptor** – receptor tip 1 angiotenzina II, *prema engl. angiotensin II receptor type 1*

**CT** – kompjutorizirana tomografija, *prema engl. computed tomography*

**CTG** – kardiokografija, *prema engl. cardiotocography*

**DIK** – diseminirana intravaskularna koagulopatija

**DM** – dijabetes melitus

**dr.** – drugo

**EKG** – elektrokardiografija

**g/h** – gram na sat

**HELLP** – hemoliza, povišeni jetreni enzimi, snižen broj trombocita, *prema engl. hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count*

**IL – 6** – interleukin 6

**iv.** – intravenski

**KKS** – kompletna krvna slika

**LDH** – laktat dehidrogenaza

**mg** – miligram

**mg/24h** – miligram u 24 sata

**mg/dL** – miligram po decilitru

**mmHg** – milimetri žive

**mL** – mililitar

**mL/h** – mililitar na sat

**mL/kg/h** – mililitar po kilogramu na sat

**mm<sup>3</sup>** – milimetar kubni

**MR** – magnetska rezonancija

**npr.** – na primjer

**PAF** – faktor aktiviranja trombocita, *prema engl. platelet activating factor*

**PRES** – sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije, *prema engl. posterior reversible encephalopathy syndrome*

**RAAS** – renin – angiotenzin – aldosteronski sustav

**Rh – faktor** – Rhesus faktor

**RTG** – rentgenogram

**SLE** – sistemni eritematozni lupus, *prema engl. systemic lupus erythematosus*

**SpO<sub>2</sub>** – saturacija krvi kisikom

**TNF – α** – faktor nekroze tumora α, *prema engl. tumor necrosis factor α*

**UZV** – ultrazvuk

**μL/kg/h** – mikrolitar po kilogramu na sat

## Sadržaj

1. Uvod .....	1
2. Hipertenzija u trudnoći.....	3
2.1. Klasifikacija hipertenzije u trudnoći .....	3
2.1.1. Kronična hipertenzija.....	3
2.1.2. Gestacijska hipertenzija.....	3
2.1.3. Preeklampsija/eklampsija.....	3
2.1.4. Preeklampsija superponirana na kroničnu hipertenziju .....	4
3. Preeklampsija/eklampsija .....	5
3.1. Epidemiologija .....	5
3.2. Faktori rizika.....	6
3.3. Hemodinamske promjene.....	6
3.4. Promjene posteljice .....	7
3.5. Poremećaj funkcije endotela i mehanizmi vazokonstrukcije .....	7
3.6. Klinička slika .....	9
3.7. Dijagnostičke metode .....	11
3.7.1. Osnovni dijagnostički kriteriji.....	11
3.7.2. Biokemijsko – laboratorijski pokazatelji.....	11
3.7.3. Slikovne metode .....	13
3.7.4. Funkcijski testovi i druge dijagnostičke metode .....	13
4. Eklampsija .....	14
4.1. Liječenje i postupak kod eklampsije.....	14
4.1.1. Održavanje funkcije kardiorespiratornog sustava.....	15
4.1.2. Terapija konvulzija.....	15
4.1.3. Kontrola krvnog tlaka .....	18
4.1.4. Nadoknada tekućine i monitoring.....	20
4.1.5. Porod .....	21
4.1.6. Praćenje .....	22
4.2. Komplikacije eklampsije i njihovo zbrinjavanje.....	23
4.2.1. Koagulopatija, krvarenje, DIK .....	23
4.2.2. Akutni respiratorni distresni sindrom .....	23
4.2.3. Kardiovaskularna nestabilnost i moždani udar .....	24
4.2.4. Akutno bubrežno zatajenje.....	24
4.2.5. Infekcija i sepsa .....	24
4.2.6. Jetrena disfunkcija, ruptura jetre, hematom jetre .....	25



4.2.7. Mehanička ventilacija .....	25
4.2.8. Plućni edem.....	25
4.3. Prognoza .....	26
5. Zahvale .....	27
6. Literatura.....	28
7. Životopis .....	36

## **Sažetak**

### **Intenzivno liječenje bolesnica s eklampsijom**

**Jakica Ana Živković**

Eklampsija je po život opasno stanje, ne samo za trudnicu, već i za njeno nerođeno dijete. Poznata je još od doba Hipokrata, od koga datira i prvi opis ovoga stanja. Sam naziv „eklampsija“ dolazi od grčke riječi za izraz bljesnuti, kojim se nastojala objasniti iznenadna pojava konvulzija. Eklampsija se definira kao pojava konvulzija, najčešće pred porod, u trudnica sa simptomima preeklampsije, odnosno hipertenzijom i proteinurijom nastalima nakon 20. tjedna gestacije. Prema tome, bez preeklampsije nema ni eklampsije, tako da se eklampsija može smatrati progresijom same preeklampsije, a ne toliko zasebnim entitetom. Konvulzije koje se javljaju u eklampsiji su toničko – kloničkog tipa i obično traju jednu minutu. Brojne su komplikacije vezane uz eklampsiju, kao što su aspiracijska pneumonija, moždano krvarenje, zatajenje bubrega i srčano zatajenje. Preeklampsija i eklampsija dio su veće grupe poznate kao hipertenzivni poremećaji u trudnoći. U liječenju eklampsije primarno je zaustaviti konvulzije, što se postiže davanjem magnezijevog sulfata, a nakon toga je nužno stabilizirati krvni tlak antihipertenzivnim lijekovima. Usprkos svih napredaka u medicini i svih modernih tehnologija i terapija na raspolaganju, u slučaju eklampsije, jedina konačna terapija je porod. I dan danas, eklampsija je važan uzrok smrtnosti majki, ali i djece u svijetu. Kao što se može vidjeti, brojni su izazovi stavljeni pred liječnike koji skrbe o bolesnicama s eklampsijom, jedan od kojih je i činjenica da se, osim za ženu, moraju brinuti i za zdravlje i dobrobit njenog djeteta.

Ključne riječi: eklampsija, preeklampsija, konvulzije, magnezijev sulfat, porod

## **Summary**

### **Intensive care management of women with eclampsia**

**Jakica Ana Živković**

Eclampsia is a life – threatening disease, which affects not only the mother, but her unborn child as well. We have known about it since the time of Hippocrates, who was the first to describe this condition. The word „eclampsia“ derives from the Greek term for lightening, attempting to explain the abrupt onset of convulsions. Eclampsia is defined as the onset of convulsion, mostly antepartum, in women with symptoms of pre-eclampsia, meaning with hypertension and proteinuria that occurred after the 20<sup>th</sup> week of gestation. Accordingly, without pre-eclampsia there is no eclampsia, therefore it can be regarded as progression of pre-eclampsia, rather than its own entity. The seizures that occur in eclampsia are of clonic – tonic type and they usually last for one minute. Numerous complications, like aspiration pneumonia, cerebral hemorrhage, kidney failure, and cardiac arrest, are associated with eclampsia. Pre-eclampsia and eclampsia are a part of a larger group of conditions known as hypertensive disorders of pregnancy. The primary goal in treating eclampsia is to stop seizures by administering magnesium sulfate, and afterwards to stabilize the blood pressure with an antihypertensive therapy. Despite all the progress made in medicine, and all of modern technologies and therapy options, when considering eclampsia, the only definite treatment option is giving birth. Even now, eclampsia is an important cause of death amongst mothers, and newborns all around the world. As can be observed, there are many challenges that physicians who participate in the care of eclamptic women have to face, one of which is the fact that they have, not only the mother, but her children's health and wellbeing to take care of as well.

Keywords: eclampsia, pre-eclampsia, convulsions, magnesium sulfate, child birth

## 1. Uvod

Eklampsiju definiramo kao pojavu novonastalih konvulzija ili neobjašnjivog poremećaja mentalnog statusa (npr. koma), tijekom trudnoće ili u poslijeporođajnom periodu u žena sa simptomima i znakovima preeklampsije, a bez otprije postojećeg neurološkog poremećaja.<sup>1-5</sup> Preeklampsiju dijagnosticiramo kada se u inače normotenzivne trudnice razvije hipertenzija (tlak iznad 140/90 mmHg), nakon 20. tjedna gestacije; često udruženom s proteinurijom, koju definiramo izlučivanjem proteina urinom od 300 mg ili više u 24 sata. U slučaju odsutnosti proteinurije, preeklampsija se može dijagnosticirati ako se uz novootkrivenu hipertenziju pojavi neki od sljedećih sustavnih znakova: trombocitopenija, poremećaj jetrene funkcije, bubrežna insuficijencija, plućni edem te cerebralni ili vizualni poremećaji.<sup>6</sup> Eklampsiju i preeklampsiju ubrajamo u hipertenzivne poremećaje u trudnoći, u koje spadaju i kronična hipertenzija, gestacijska hipertenzija te preeklampsija superponirana na kroničnu hipertenziju.<sup>7</sup> Upravo je hipertenzija najčešći poremećaj u trudnoći, pojavljujući se u 6-10% svih trudnoća.<sup>7,8</sup> Incidencija same eklampsije progresivno opada, no i dalje je jedan od vodećih uzroka smrti majki. Rizik za razvoj hipertenzivnog poremećaja u trudnoći veći je u žena mlađih od 20 godina, prvotkinja, u slučaju blizanačkih ili molarnih trudnoća, kod žena s hiperkolesterolemijom, pregestacijskim dijabetesom ili prekomjernom tjelesnom težinom, te kod žena s pozitivnom obiteljskom anamnezom hipertenzivnog poremećaja u trudnoći.<sup>9</sup> Gledajući globalno, preeklampsija uzrokuje 70.000 smrti majki i 50.000 smrti novorođenčadi godišnje.<sup>10</sup> Slično tome, eklampsija je odgovorna za dodatnih 50.000 smrti majki godišnje u cijelome svijetu.<sup>11</sup> Preporuke za prevenciju uključuju niske doze aspirina u žena s visokim rizikom,<sup>12,13</sup> dok je prva linija terapije u liječenju preeklampsije i eklampsije magnezijev sulfat.<sup>14</sup> Iako je porod konačna

terapija eklampsije, kontrola krvnog tlaka od iznimne je važnosti u ranom liječenju, <sup>6</sup> tim više što su antihipertenzivni učinci magnezijevog sulfata skromni pa je tako potrebno dodatno liječenje u kontroli krvnog tlaka, za što se s jednakom učinkovitošću mogu upotrijebiti hidralazin i labetalol intravenski u bolusu, a ujedno imaju ograničeno djelovanje na protok krvi u posteljici.<sup>15</sup>

## **2. Hipertenzija u trudnoći**

### **2.1. Klasifikacija hipertenzije u trudnoći**

Klasifikacija hipertenzije u trudnoći nije jedinstvena i razlikuje se između pojedinih autora i ekspertnih skupina.<sup>16</sup> Danas je ipak najčešće u uporabi nova klasifikacija Američkog društva ginekologa i opstetričara. Ta klasifikacija uključuje: kroničnu hipertenziju, gestacijsku hipertenziju, preeklampsiju/eklampsiju i preeklampsiju superponiranu na kroničnu hipertenziju.<sup>6,7</sup>

#### **2.1.1. Kronična hipertenzija**

Kroničnom hipertenzijom smatra se povišenje krvnoga tlaka na vrijednosti više od 140/90 mmHg, koje se dijagnosticiralo prije trudnoće, odnosno do 20. tjedna gestacije ili kad se povišen krvni tlak prvi put otkrije u trudnoći te u tom slučaju perzistira i nakon 6. tjedna poslije porođaja.<sup>7,8,16</sup>

#### **2.1.2. Gestacijska hipertenzija**

Pod pojmom gestacijska hipertenzija podrazumijevamo pojavu hipertenzije nakon 20. tjedna gestacije, a bez pojave proteinurije ili bilo kojih drugih znakova koji bi upućivali na preeklampsiju.<sup>7,16</sup>

#### **2.1.3. Preeklampsija/eklampsija**

Preeklampsija je multisistemska bolest koja se tipično dijagnosticira kao novonastala hipertenzija s proteinurijom nakon 20. tjedna gestacije, iako u određenim slučajevima, poput trofoblastične blesti ili hidropsa, može nastupiti i ranije.<sup>5,7,17</sup>

Hipertenzija je definirana kao povišenje sistoličkog tlaka na 140 mmHg i više, odnosno povišenje dijastoličkog tlaka na 90 mmHg i više u žene koja je bila normotenzivna do 20. tjedna trudnoće.<sup>7,16</sup> Dijagnozu hipertenzije treba potvrditi barem dvama mjerenjima u razmaku ne manjem od 4 sata.<sup>5,16</sup> Proteinuriju definiramo

kao izlučivanje 300 ili više miligrama proteina urinom u 24-satnom uzorku. U slučaju izostanka proteinurije, na preeklampsiju treba posumnjati ako se uz hipertenziju javljaju neki od sljedećih simptoma: glavobolja, zamućen vid, bolovi u abdomenu ili abnormalni laboratorijski nalazi, pogotovo snižene vrijednosti trombocita i poremećaj jetrenih enzima.<sup>7,17,18</sup> Preeklampsija se obično očituje blizu ili tijekom termina porođaja, no također se može javiti i u poslijeporođajnom dobu i to uglavnom unutar sedam dana od samoga porođaja.<sup>17</sup>

Eklampsija je pojava konvulzija ili poremećenog mentalnog statusa (npr. koma) u žena s preeklampsijom, a koji se ne mogu objasniti nekim drugim poremećajem ili bolešću.<sup>7,17</sup>

Nekoć je i pojava edema bila dijelom dijagnostičkih kriterija, međutim pojava edema je prečesta i javlja se u mnogih trudnica kao fiziološki nalaz, te je prema tome nespecifična i upravo je iz tih razloga isključena kao marker za dijagnozu preeklampsije.<sup>7,17-19</sup>

#### **2.1.4. Preeklampsija superponirana na kroničnu hipertenziju**

Dijagnoza preeklampsije superponirane na kroničnu hipertenziju vrlo je vjerojatna u žena s hipertenzijom, a bez proteinurije rano u trudnoći (do 20. tjedna) u kojih dolazi do pojave novonastale proteinurije ( $\geq 300\text{mg}$  u 24-satnom urinu); kao i u žena koje su imale i hipertenziju i proteinuriju prije 20. tjedna trudnoće te dolazi do pogoršanja u vidu: naglog porasta tlaka (u žena s inače dobro kontroliranom hipertenzijom), pogoršanja proteinurije, pojave trombocitopenije (broj trombocita  $< 100.000/\text{mm}^3$ ) ili povišenja vrijednosti aminotransferaza (ALT, AST).<sup>7</sup>

### **3. Preeklampsija/eklampsija**

#### **3.1. Epidemiologija**

Incidencija hipertenzivnih poremećaja u trudnoći (gestacijske hipertenzije, preeklampsije, eklampsije) povećala se u zadnja dva desetljeća sa 57,3 na 1000 poroda 1994. godine, na 86,5 na 1000 poroda u 2013. godini.<sup>20</sup>

Incidencija eklampsije procijenjena je na 2,7 slučaja na 10.000 poroda u 2005. godini u Ujedinjenom Kraljevstvu<sup>21</sup>, 5,7 na 10.000 poroda 2007. godine u Kanadi<sup>22</sup>, 5,0 na 10.000 trudnoća u Danskoj, Norveškoj i Švedskoj između 1998. i 2000.<sup>23</sup>, 6,0 na 10.000 poroda u Nizozemskoj<sup>24</sup> te 8,2 na 10.000 poroda u SADu između 1996. i 2004.<sup>25</sup> Učestalost eklampsije u manje industrijaliziranim državama značajno je viša i procjenjuje se na 16-69 na 10.000 poroda.<sup>26</sup>

Za razliku od hipertenzivnih poremećaja u trudnoći općenito, učestalost eklampsije u industrijaliziranim državama se tokom zadnjih desetljeća smanjila.<sup>9,26</sup> Tako se incidencija eklampsije u Ujedinjenom Kraljevstvu smanjila sa 4,9/10.000 poroda u 1992. godini, na 2,7/10.000 poroda u 2005. godini.<sup>21,26</sup> U SAD-u je pad incidencije nešto manje izražen (sa 10,4/10.000 između 1987. i 1995., na 8,2/10.000 između 1996. i 2004.)<sup>25</sup>

Kao mogući razlozi smanjenja incidencije eklampsije navode se olakšan pristup i bolja antenatalna skrb, rano dovršavanje trudnoće u žena s teškim oblikom preeklampsije, kao i primjena magnezijevog sulfata.

Rizik za razvoj ozbiljnih i nepovoljnih ishoda za majku i dijete visoki su u žena s eklampsijom. U industrijaliziranim zemljama smrtnost je manja od 1%, no ozbiljne komplikacije poput kome, moždanog udara ili akutnog respiratornog distresa, pojavljuju se u 10-30% slučajeva. Otprilike 5-8% trudnoća pogođenih eklampsijom



završava perinatalnom smrću djeteta.<sup>26</sup> Tako je procijenjeno da preeklampsija godišnje dovodi do 70.000 smrti majki i 50.000 smrti novorođenčadi<sup>10</sup>, dok je eklampsija odgovorna za dodatnih 50.000 smrti majki godišnje.<sup>11,27</sup>

### **3.2. Faktori rizika**

Među poznate fakotre rizika spadaju mlada dob majke (mlađa od 20 godina), prvotkinje, višepodne trudnoće, molarna trudnoća, triploidije, postojeća hipertenzija, srčane ili bubrežne bolesti, prethodno preboljena teška preeklampsija ili eklampsija, neimuni fetalni hidrops i SLE.<sup>9,28,29</sup>

### **3.3. Hemodinamske promjene**

Zajedno s kliničkim simptomima preeklampsije pojavljuju se tri osnovne hemodinamske promjene, od kojih hipertenzija, kao glavni simptom preeklampsije, nastaje prvenstveno zbog povišenja perifernog vaskularnog otpora, koji je pak posljedica arterijske i venske vazokonstrikcije. Druga promjena je smanjen minutni volumen, a treća smanjen ukupni volumen plazme, što se događa zbog povećane propusnosti endotela i transudacije plazme te je prema tome sama hipovolemija posljedica poremećene raspodjele izvanstaničnog volumena; to također doprinosi hemokonzraciji, što dodatno može otežati tkivnu perfuziju.<sup>7,16</sup>

### **3.4. Promjene posteljice**

Rano u trudnoći dolazi do promjene spiralnih arterija, koje su završni ogranci maternične arterije, iz mišićavih žila debelih stijenki u vrećaste krvne žile smanjenog otpora, koje s vremenom dovode do deseterostrukog povećanja protoka krvi kroz posteljicu. Ova transformacija uključuje invaziju trofoblastičnih stanica placente u spiralne arterije.<sup>7,30,31</sup> Postoje dokazi da invazija stanica trofoblasta u spiralne arterije nije potpuna u žena u kojih se u konačnici razvije preeklampsija, tako da krvne žile i dalje imaju debele stijenke, a muskuloelastični sloj ostaje očuvan, zbog čega lumen ostaje uzak tokom cijele trudnoće.<sup>16,31</sup> Uzrok ovome mogla bi biti onemogućena ekspresija adhezijskih molekula, na stanicama citotrofoblasta, potrebnih za normalno remodeliranje spiralnih arterija.<sup>30,31</sup> Na krvnim se žilama mogu vidjeti i promjene endotela slične aterosklerotičnim promjenama.<sup>16</sup> Upravo se izostanak pravilnog remodeliranja smatra morfološkom osnovom za smanjenu perfuziju placente u preeklampsiji, što u konačnici može dovesti do rane hipoksije posteljice,<sup>7</sup> posljedica čega je povećana učestalost infarkta posteljice. Zdravlje fetusa ugroženo je pri infarciranosti placente od 50%. Masa posteljice također je smanjena.<sup>16</sup>

### **3.5. Poremećaj funkcije endotela i mehanizmi vazokonstrikcije**

Brojne su teorije o patofiziologiji preeklampsije, no najprihvatljivija je ona o generaliziranoj disfunkciji endotela, koja je osnova svih ostalih patofizioloških promjena u preeklampsiji. Prema toj teoriji, zbog smanjene perfuzije posteljice dolazi do oslobađanja cirkulirajućih čimbenika koji dovode do generalizirane aktivacije endotela. Tako se u krvi žena s preeklampsijom mogu naći povećane koncentracije određenih tvari (tromboksan A<sub>2</sub>, endotelin-1, fibronektin i dr.), koje govore u prilog ovoj disfunkciji.<sup>16</sup> Neka istraživanja upućuju i na ulogu povišenih razina upalnih

citokina, poput TNF- $\alpha$  i IL-6, a isto bi tako i posteljični čimbenici koji sprječavaju angiogenezu, odnosno rast krvnih žila, mogli pridonijeti povišenju upalnih citokina i razvoju preeklampsije.<sup>32</sup> Osim ovih promjena u koncentraciji određenih tvari, u preeklampsiji su vidljive i specifične promjene endotela, poput hipertrofije endotela glomerularnih kapilara. Isto tako u prilog ovoj teoriji o generaliziranoj disfunkciji endotela ide i činjenica da su neka stanja (hipertenzija, DM, trombofilija), kod kojih također postoje oštećenja endotela, predisponirajući faktori za razvoj preeklampsije.<sup>16</sup>

Mogući mehanizmi aktivacije endotela i vazokonstrikcije u preeklampsiji su brojni, a tu svakako možemo uključiti oksidativni stres, koji označuje opterećenje organizma visoko reaktivnim oksidativnim reaktantima koji mogu štetno djelovati na mnoge biokemijske procese. Glavni pokazatelj oksidativnog stresa je koncentracija lipidnih peroksida, koja se ne povećava u normalnoj trudnoći, usprkos tome što je i ovdje povećan oksidativni stres.<sup>16</sup> Za razliku od normalne trudnoće, gdje, osim porasta oksidativnog stresa, dolazi i do porasta antioksidacijskog kapaciteta organizma, u trudnica s preeklampsijom se uz porast oksidativnog stresa smanjuje antioksidativni kapacitet.<sup>16, 33</sup> Do povećanja oksidativnog stresa primarno dolazi u posteljici, no isto se tako mogu naći i u cirkulaciji i krvnim žilama majke, ali i u u fetusu.<sup>34, 35</sup> Jedan od učinaka lipidnih peroksida je povećanje sinteze tromboksana A<sub>2</sub>, no imaju i izravna vazokonstrikcijska svojstva.<sup>16</sup> Nadalje, poremećaj sinteze dušikova oksida, koji se događa u trudnica s preeklampsijom, dovodi do smanjenja arterijske vazodilatacije. U žena s preeklampsijom dolazi i do smanjene sinteze prostaciklina (snažnog vazodilatatora i inhibitora agregacije trombocita), što je upravo suprotno od onoga što se događa u normalnoj trudnoći. Uz smanjenu sintezu prostaciklina u posteljici, povećana je proizvodnja tromboksana A<sub>2</sub>, što pridonosi sustavnoj vazokonstrikciji. U

preeklampičnih je trudnica poremećena funkcija RAAS-a te je, usprkos hipovolemije, njegova aktivnost smanjena, a dokazana je i prisutnost stimulirajućih protutijela na receptore tipa 1 za angiotenzin II (AT1), što bi moglo doprinijeti vazokonstrukciji. Također su povećane koncentracije endotelina-1, koji je snažan vazokonstriktor, i PAF-a, koji potiče agregaciju trombocita, sintezu tromboksana, povećava propusnost kapilara i izravno djeluje vazokonstriksijski, a njegove se povišene vrijednosti mogu naći u trećem trimestru žena s preeklampsijom.<sup>16,36,37</sup>

### **3.6. Klinička slika**

Ključni znak preeklampsije povišeni je krvni tlak, a hipertenzijom se smatra povišenje sistoličkog tlaka na  $\geq 140$  mmHg i/ili dijastoličkog na  $\geq 90$  mmHg. Također je nužno da se tako povišeni krvni tlak dokaže dvama mjerenjima. Iako se rizici za majku i dijete povećavaju sukladno povišenju krvnoga tlaka, ozbiljne su komplikacije moguće čak i kod blagih povišenja krvnoga tlaka.<sup>5-8,16,38</sup>

Drugi važan simptom je pojava proteinurije, koju definiramo kao izlučivanje proteina urinom od 300 mg/24h. Proteinurija udružena s hipertenzijom se smatra najsnažnijim pokazateljem fetalne ugroženosti.<sup>6,16,17</sup>

Pojava edema, iako česta i u normalnoj trudnoći, može ukazivati na preeklampsiju ukoliko je porast tjelesne mase viši od 500 grama na tjedan, no brzi porast tjelesne mase nastaje i bez preeklampsije, a samo 10% žena s eklampsijom ima prethodno ubrzan prekomjerni porast tjelesne težine. Edemi u preeklampsiji nastaju zbog retencije natrija te su edemi lica i ruku (zbog retencije natrija) dobar pokazatelj za nastanak preeklampsije, dok su pretibijalni edemi posljedica hidrostatskih

mehanizama i nisu dijagnostički relevantni, osim ako se nakon noćnog odmora ne povlače. Također je važno za napomenuti da albuminurija može pogoršati edeme.<sup>16</sup>

Važan znak preeklampsije su i vaskularne promjene retine koje se otkrivaju pregledom fundusa oka. Promjene, koje mogu biti bilo lokalizirane, bilo generalizirane, pronađene su u barem 50% trudnica s preeklampsijom. Upravo vaskularne promjene retine najbolje koreliraju s promjenama bubrega u žena s preeklampsijom. Što se lokaliziranih retinalnih vaskularnih suženja tiče, ona se vide kao segmentalni spazam, dok se generalizirana suženja vide kao smanjenje odnosa arterijsko-venskog promjera s uobičajenog 3:5 na 1:2 ili čak 1:3. Suženje može nastati u svim krvnim žilama ili u pojedinim, no važno je za napomenuti da ove promjene nisu kroničnog karaktera.<sup>16,39</sup>

Hiperrefleksija, odnosno pojačani duboki tetivni refleksi česti su u žena prije pojave konvulzija, no isto se tako konvulzije mogu pojaviti bez prethodne hiperrefleksije, a poznato je i da mnoge trudne žene imaju pojačane duboke tetivne reflekse, bez da zapravo imaju preeklampsiju.<sup>16,40</sup>

Osim ovih znakova i simptoma, bolesnice s izraženim edemima mogu imati i ascites i hidrotoraks; one s kongestivnom srčanom bolešću distendirane vratne vene i galopni ritam. Moguća je distenzija jetrene čahure te povećanje i napetost jetre, a u slučaju razvoja DIK-a, doći će do pojave petehija i krvarenja. Zbog distenzije jetrene kapsule javit će se bol u epigastriju i bol koja se širi prema leđima. Glavobolja, kao i mentalna konfuzija, mogu upućivati na slabiju perfuziju mozga. Problemi s vidom i pojava skotoma (sve do nastanka sljepoće) idu u prilog spazma retinalnih arteriola. Ovi znakovi loše perfuzije prvenstveno su važni pokazatelji težine bolesti.<sup>16</sup>

### **3.7. Dijagnostičke metode**

#### **3.7.1. Osnovni dijagnostički kriteriji**

Da bi se uopće posumnjalo na preeklampsiju, prvo se mora ustanoviti hipertenzija koja se pojavila tek nakon 20. tjedna trudnoće i to dvama mjerenjima u razmaku od minimalno 4 sata. Kao što je već rečeno, hipertenzijom se smatra povišenje sistoličkog tlaka na  $\geq 140$  mmHg i/ili dijastoličkog na  $\geq 90$  mmHg. Uz hipertenziju, važan dijagnostički kriterij je i pojava proteinurije ( $\geq 300$  mg proteina u 24 sata).<sup>6-8,17</sup>

Kriteriji za dijagnozu uključuju hipertenziju i proteinuriju, odnosno u nedostatku proteinurije novonastala pojava jednog ili više znakova zatajenja organa majke:

- trombocitopenija (broj trombocita manji od  $100.000/\text{mm}^3$ ),
- poremećena jetrena funkcija (vrijednosti transaminaza dvostruko više od gornje granice normale),
- bubrežno zatajenje (serumska koncentracija kreatinina veća od 1,1 mg/dL),
- plućni edem,
- cerebralni ili vizualni simptomi.

Eklampsija je dijagnosticirana kada se uz preeklampsiju pojave konvulzije.<sup>6,17</sup>

Također je potrebno procijeniti rast fetusa ultrazvukom.<sup>6</sup>

#### **3.7.2. Biokemijsko – laboratorijski pokazatelji**

Oni sami za sebe nisu dovoljni za postavljanje dijagnoze preeklampsije/eklampsije, no mogu biti od pomoći u diferencijalnoj dijagnozi ili za procjenu težine stanja.

Tako se najčešće rade:

- procjena izlučivanja proteina urinom (ukupna količina proteina > 300 mg u 24-satnom uzorku urina, 1+ na *dipstick* testu, omjer proteina – kreatinina > 0,3 mg/dL),
- procjena bubrežne funkcije
  - mjerenje serumskog kreatinina (> 1,1 mg/dL), znak je disfunkcije organa u majke,
  - razine urične kiseline (nije nužno, no povišene vrijednosti govore u prilog bubrežnog zatajenja i lošijeg ishoda za majku i dijete),
- procjena jetrene funkcije
  - ALT ili AST čije su vrijednosti dvostruko više od dopuštene gornje granice,<sup>6</sup>
  - LDH (visoke razine mogu upućivati na hemolizu),
  - bilirubin (visoke vrijednosti mogu upućivati na hemolizu ili jetrenu disfunkciju),
  - albumin (može biti smanjen u slučaju jetrenog zatajenja)<sup>41</sup>,
- KKS
  - trombocitopenija (broj trombocita < 100.000/mm<sup>3</sup>),<sup>6</sup>
  - razine hemoglobina mogu biti povišene zbog smanjenog intravaskularnog volumena ili smanjene zbog mikroangiopatskih procesa (mikroangiopatska hemolitička anemija pojavljuje se u HELLP sindromu).<sup>41</sup>

### **3.7.3. Slikovne metode**

Ultrazvuk fetusa je nužan kod svih žena s dijagnosticiranom preeklampsijom kako bi se procijenio rast fetusa te na vrijeme uočio suboptimalni rast i razvoj.<sup>42,43</sup> Najčešće se rade mjerenja biparijetalnog promjera, opsega glave i abdomena (čest je povećan omjer opseg glave – opseg abdomena), te dužine femura. Također se može naći smanjen volumen amnijske tekućine.<sup>43</sup>

### **3.7.4. Funkcijski testovi i druge dijagnostičke metode**

Ovdje spada pulsna oksimetrija koja nije dijagnostički relevantna, no SpO<sub>2</sub> manji od 97% povezuje se s povećanim rizikom za ozbiljne komplikacije u majke (plućna hipertenzija, peripartalna kardiomiopatija, plućna embolija).<sup>41</sup>

Dodatne se dijagnostičke metode mogu provoditi kako bi se ocijenila težina stanja i kako bi se otkrile sve povezane komponente ovog multisistemskog stanja. Ako je saturacija krvi kisikom snižena ili ako se nalaze abnormalni plućni i srčani znakovi, može se učiniti RTG srca i pluća i EKG i/ili ultrazvuk srca. MR ili CT mozga su indicirani u slučaju intrakranijskog krvarenja, cerebralne tromboze i dr.<sup>44</sup> (prisutnost fokalnih neuroloških deficita, ponavljane konvulzije usprkos zadovoljavajućih razina magnezija, sljepoća, nastup eklamptičnih konvulzija u prvih 20 tjedana trudnoće ili više od 48 sati nakon porođaja).<sup>2</sup> U slučaju abdominalnih bolova i abnormalnih jetrenih testova, učiniti UZV ili CT abdomena kako bi se procijenilo postojanje jetrenog hematoma.<sup>44</sup>



## **4. Eklampsija**

Eklampsiju smo već definirali kao pojavu konvulzija ili poremećaj mentalnog statusa koji nije uzrokovan drugim stanjima ili bolestima u žena sa znakovima preeklampsije prije, tijekom ili 48 sati nakon porođaja (moguća je pojava i do 7 dana postpartalno<sup>17</sup>).<sup>1-5</sup> Otprilike 80% pacijentica će imati neurološke simptome prije pojave konvulzija, najčešće glavobolju ili smetnje vida.<sup>45</sup> Drugi znakovi i simptomi koji mogu prethoditi konvulzijama (ili se javiti nakon njihove pojave) uključuju: fotofobiju, bol u epigastriju ili gornjem desnom kvadrantu, hiperrefleksiju, promijenjen mentalni status.<sup>2,16,46</sup>

Konvulzije imaju nagli početak, obično kao trzaji lica praćeni toničkom fazom u trajanju od 15 do 20 sekundi. Ova faza progredira u generaliziranu kloničku fazu, karakteriziranu apnejom, koja traje otprilike jednu minutu. Kardiopulmonalni arrest i aspiracija želučanog sadržaja komplikacije su koje mogu pratiti konvulzije.<sup>2</sup> Mehanizam konvulzivnih napadaja ostaje slabo razjašnjen.<sup>4</sup> Moguće je da uključuje gubitak normalnog moždanog autoregulatornog mehanizma, što rezultira hipoperfuzijom i dovodi do intersticijskog ili vazogenog moždanog edema i smanjenog protoka krvi kroz mozak.<sup>4,47,48</sup> Neuroradiološke studije sugeriraju da bi eklampsija mogla biti manifestacija PRES-a.<sup>49</sup>

### **4.1. Liječenje i postupak kod eklampsije**

Eklampsija je životno ugrožavajuće stanje, kako za majku, tako i za dijete te se preporuča intenzivno liječenje pacijentica s eklampsijom ako dvama ili više organskih sustava prijeti zatajenje te kad je potrebna mehanička ventilacija.<sup>50</sup> Neposredni ciljevi liječenja su zaustavljanje konvulzija, uspostava dišnog puta i sprječavanje razvoja komplikacija. Daljnje mjere uključuju antihipertenzivnu terapiju i indukciju poroda.<sup>52</sup>

#### **4.1.1. Održavanje funkcije kardiorespiratornog sustava**

Ženu treba postaviti u lijevi bočni položaj kako bi se smanjio rizik od aspiracije želučanog sadržaja, krvi i dr. Nužna je nadoknada kisika preko maske sa ili bez rezervoara brzinom od 8 – 10 litara u minuti, kako bi se liječila hipoksemija.<sup>2,16,52</sup> Potrebno je postaviti pulsni oksimetar i pratiti SpO<sub>2</sub>, osigurati venski put, redovno pratiti tlak i EKG.<sup>16</sup>

#### **4.1.2. Terapija konvulzija**

Konvulzije kontroliramo davanjem antikonvulzivnih lijekova, u prvome redu, kao lijek izbora, kako za prevenciju, tako i za liječenje eklampsije, daje se magnezijev sulfat (MgSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O). Točan mehanizam djelovanja magnezijevog sulfata nije do kraja razjašnjen, no jedno od objašnjenja je da uzrokuje cerebralnu vazodilataciju koja dovodi do redukcije moždane ishemije, koja je pak vrlo vjerojatno povezana s teškim moždanim vazospazmom.<sup>16</sup> Međutim, noviji dokazi govore u prilog tome da su eklamptične konvulzije posljedice naglog, održanog povišenja krvnog tlaka koje dovodi do širenja cerebralnih krvnih žila, dovodeći do hipoperfuzije, povećane krvnomoždane permeabilnosti i moždanog edema. U tom bi slučaju protektivni učinak magnezijevog sulfata bio više vezan uz perifernu vazodilataciju i sniženje sistemskog krvnog tlaka, što bi posljedično dovelo do sniženja cerebralnog perfuzijskog tlaka.<sup>53,54</sup> Magnezijev sulfat uglavnom cirkulira nevezan za proteine plazme te se gotovo potpuno izlučuje putem bubrega, što je važno imati na umu kod pacijentica s poremećenom bubrežnom funkcijom.<sup>16,17</sup> Dva su moguća načina primjene magnezijevog sulfata: intramuskularni (jednostavnija primjena, katkad bolno) i intravenski (postizu se veće koncentracije u plazmi).<sup>16</sup>

Preporučena početna doza je 4 – 6 grama 20%-tnog magnezijevog sulfata intravenski polagano kroz 3 do 5 minuta, cilj čega je uspostava terapijske koncentracije magnezijevog sulfata u krvi (4 – 8 mg/dL). Nakon toga slijedi doza održavanja koja se sastoji od davanja 10 grama 50%-tne otopine magnezijevog sulfata i to po 5 grama duboko intramuskularno u svaki gluteus i nakon toga se svaka 4 sata daje po 5 grama 50%-tne otopine magnezijevog sulfata naizmjenično u svaki gluteus.<sup>16</sup> Druga opcija je da se nakon početne doze daje kontinuirana intravenska infuzija od 1 – 2 grama na sat, odnosno 0,5 g/h u slučaju poremećene bubrežne funkcije. U obje varijante, terapija se treba nastaviti 24 sata nakon porođaja, odnosno nakon zadnje konvulzije, ovisno o tome što je bilo zadnje.<sup>16,17,52-57</sup> Ako dođe do pojave novih konvulzija za vrijeme terapije magnezijevim sulfatom, može se dati dodatnih 2 grama intravenski kroz 5 minuta i po potrebi ponoviti za 2 minute, ako konvulzije ne prestaju.<sup>56,57</sup>

Moguće nuspojave magnezijevog sulfata su: bol u prsima, palpitacije, mučnina i povraćanje, zamagljen vid, sedacija, hipotenzija, plućni edem, osjećaj topline.<sup>16,17</sup>

Za vrijeme terapije magnezijevim sulfatom potrebno je pratiti:

- krvni tlak i puls svakih 5 minuta dok nisu stabilni, zatim svakih 30 minuta,
- frekvenciju disanja i patelarni refleksi,
- tjelesnu temperaturu,
- kontinuirani CTG monitoring kod trajanja trudnoće > 24 tjedna,
- količinu izlučenog urina (svakih sat vremena),
- nadoknadu tekućine (unos ograničen na 75 – 100 mL/h),
- razinu magnezija u serumu, kod kliničke sumnje na toksičnost.

Terapiju treba prekinuti ili korigirati, ako je izlučivanje urina manje od 80 mL u 4 sata, duboki tetivni refleksi (patelarni refleks) su odsutni ili je frekvencija disanja manja od 12 u minuti.<sup>16,56,57</sup>

Postupak u slučaju kardiorespiratornog aresta uzrokovanog hipermagnezomijom je promptno prekidanje terapije magnezijevim sulfatom te davanje 1 grama kalcijevog glukonata (10 mL 10%-tne otopine) intravenski kroz 10 minuta kao antidot. U slučaju teške respiratorne depresije, indicirane su trahealna intubacija i mehanička ventilacija.<sup>16,17</sup>

Druge moguće terapijske opcije za liječenje konvulzija uključuju:

- diazepam: početna doza 10 mg iv. tijekom 2 minute (moguće ju je ponoviti ako se napad ponovi), zatim kontinuirana infuzija od 40 mg u 500 mL fiziološke otopine kroz 24 sata,<sup>16,58</sup>
- midazolam: 5 – 10 mg intravenski kroz 2 – 5 minuta ili intramuskularno,
- klonazepam: 1 – 2 mg intravenski kroz 2 – 5 minuta.<sup>58</sup>

Ipak, preporuka ostaje korištenje magnezijevog sulfata jer se pokazao superiornijim u terapiji konvulzija i s manje nuspojava. Naime diazepam prolazi kroz posteljicu i u vrlo visokom postotku dovodi do hipotonije, hipotermije i respiracijske depresije u novorođenčeta.<sup>16,58</sup>

### 4.1.3. Kontrola krvnog tlaka

Nakon kontrole konvulzija, sljedeći veliki korak je stabilizacija i kontrola krvnog tlaka. Svrha kontrole krvnog tlaka u eklampsiji je sniženje tlaka na onu razinu na kojoj je rizik za nastanak moždanog krvarenja najmanji, no istovremeno je važno paziti da uteroplacentarni protok krvi ostane očuvan i da se fetus ne ugrozi. Preporuka je snižavati krvni tlak pri vrijednostima sistoličkog tlaka  $\geq 160$  mmHg, odnosno dijastoličkog  $\geq 110$  mmHg. Pritom je potrebno paziti da se dijastolički tlak ne spusti ispod 90 do 100 mmHg, kako se uteroplacentarni protok ne bi ugrozio.<sup>6-8,15-17,44</sup>

Najčešće primjenivani lijekovi su: hidralazin, labetalol, nifedipin, natrijev nitroprusid i drugi.

Hidralazin je jedan od najčešće primjenivanih antihipertenziva u trudnoći, a spada u skupinu izravnih vazodilatatora, koji djeluje ponajprije na arteriole, no ima učinak i na vene, snizujući periferni otpor (samim time i krvni tlak), uz kompenzatorno povećanje udarnog volumena i srčane frekvencije, što pak dovodi do povećanog protoka krvi kroz maternicu.<sup>16,17</sup> Moguće su njegove nuspojave u majke poput tahikardije, palpitacija, mučnine, glavobolje i boli u epigastriju.<sup>17</sup> Za razliku od labetalola i nifedipina, hidralazin, kad se primjenjuje intravenski, ima više nuspojava, uključujući i hipotenziju u majke i moguću abrupciju placente.<sup>17,59</sup> Preporučene doze hidralazina su 5 – 10 mg intravenski kroz 3 – 5 minuta te se po potrebi ta doza može ponavljati svakih 20 minuta.<sup>16,59</sup>

Labetalol spada u skupinu neselektivnih blokatora  $\beta$ -receptora, a podjednako blokira i  $\alpha$ -receptore.<sup>16</sup> U usporedbi s hidralazinom, rjeđe dovodi do hipotenzije u roditelja. Preporučena doza labetalola je 20 mg intravenski u bolusu, no ako nije došlo do poboljšanja tlaka ili ono nije zadovoljavajuće, moguće je dati još jedan bolus od 40

mg 10 minuta kasnije. Ako ni to nije dovelo do zadovoljavajućeg sniženja tlaka, moguće je ponavljati doze od 80 mg svakih 10 minuta, do maksimalnih 220 mg ukupno. Jednom kad je odgovor na terapiju labetalolom postignut, moguće je uspostaviti kontinuiranu infuziju od 1 mg/kg.<sup>7,15,17,44</sup> Važno je za napomenuti da je labetalol kontraindiciran kod pacijentica sa srčanim blokom II i III stupnja te kod bolesnica s astmom.<sup>7</sup>

Nifedipin je blokator kalcijevih kanala i vazodilatator arteriola, a ima učinak i na vene te snizuje krvni tlak,<sup>16</sup> no valja biti na oprezu jer su moguće interakcije s magnezijevim sulfatom, koji je također blokator kalcijevih kanala pa su mogući sinergistički učinci, kao na primjer izrazita hipotenzija i neuromuskularni blok.<sup>17,44</sup> Daje se u dozi od 10 mg peroralno, početak djelovanja je brz (već nakon 3 minute), maksimalni učinak postiže se nakon jednog sata, a moguće su i višestruke primjene unutar 30 minuta.<sup>16</sup>

Natrijev nitroprusid izravni je vazodilatator, koji je zadnja linija i treba se koristiti što kraće vrijeme zbog mogućeg cijanidnog trovanja, prejake hipotenzije i aritmija. Ipak, u terapijskim dozama siguran je za korištenje, a one iznose 0,25 – 5 µg/kg/min u intravenskoj primjeni.<sup>17</sup>

Urapidil je, prema nekim autorima, jedan od lijekova prvog izbora u liječenju hipertenzivne krize u trudnoći. Blokator je postsinaptičkih  $\alpha_1$ -adrenergičnih receptora. Ima centralno djelovanje koje se očituje u stimuliranju 5-HT<sub>1A</sub> receptora, djelujući na aktivnost centra za regulaciju cirkulacije sprječavajući tako refleksnu aktivaciju simpatičkog živčanog sustava, a prema tome i porast krvnog tlaka i tahikardiju. Osim centralnog, ima i periferno djelovanje gdje blokira postsinaptičke  $\alpha_1$ -adrenergične receptore inhibirajući na taj način simpatičku vazokonstrikciju, što dovodi do

smanjenja perifernog vaskularnog otpora. Može se dati jednokratno intravenski u dozi od 10 do 50 mg ili kao kontinuirana infuzija u dozi do 250 mg u 500 mL infuzijske otopine.

Diazoksid ima sličnu strukturu kao tiazidni diuretici, no bez diuretičkog učinka. Ipak, snažan je vazodilatator i ima jak antihipertenzivni učinak.<sup>16</sup>

Tiazidni se diuretici mogu koristiti kao druga linija u dugoročnoj kontroli krvnog tlaka, no treba biti oprezan zbog moguće deplecije intravaskularnog volumena i hipokalemije.<sup>44</sup>

Metildopa svoj antihipertenzivni učinak ostvaruje učinkom na središnji živčani sustav i to na skupinu  $\alpha_2$ -adrenergičnih receptora. Glavni nedostatak metildope je odgođeni početak djelovanja od 4 do 6 sati, čak i nakon intravenske primjene, čime je njena uloga ograničena u slučajevima kada je potrebno hitno snižavanje tlaka. No i dalje se koristi u liječenju blage do umjerene hipertenzije u trudnica, jer se pokazala sigurnom i za majku i za dijete.<sup>16,44</sup>

#### **4.1.4. Nadoknada tekućine i monitoring**

Nadoknada volumena izuzetno je važan korak u bolesnica s eklampsijom, ujedno i izrazito zahtjevan, jer kod eklampsije dolazi do nerazmjera u distribuciji tekućine između intravaskularnog i ekstravaskularnog prostora, dovodeći tako do smanjenja intravaskularnog volumena. Upravo iz tog razloga treba pažljivo nadoknađivati volumen, kako ne bi došlo do opterećenja ekstravaskularnog prostora i nastanka plućnog i moždanog edema.<sup>16</sup> Preporučuje se nadoknada tekućine od 1 – 2 mL/kg/h kristaloida uz pažljivo praćenje diureze.<sup>60</sup>

Osim nadoknade volumena, nužno je pratiti stanje bolesnice. Zbog terapije konvulzija magnezijevim sulfatom, potrebno je pratiti razine magnezija u krvi, kako ne bi došlo do hipermagnezemije. Nju se može i klinički uočiti provjerom dubokih tetivnih refleksa (patelarnog refleksa najčešće), dok je drugi način mjerenjem koncentracije magnezija u krvi.<sup>61</sup> Također je potrebno odrediti broj trombocita, ureu i elektrolite, jetrene funkcijske testove i LDH, koagulaciju te krvnu grupu i Rh – faktor. Potrebna je kontrola diureze (za što je važno postaviti urinarni kateter), pulsa i respiracije, temperature, krvnog tlaka, otkucaja dječjeg srca (CTG-om).<sup>56-58</sup>

#### **4.1.5. Porod**

Jedina definitivna terapija eklampsije je porod. Ako je pacijentica blizu termina porođaja ili je fetus dovoljno star da njegovo preživljenje nije upitno, porodu se može pristupiti bez previše razmišljanja. Međutim, u situacijama kada fetus nije dovoljno star, odnosno trudnica nije blizu termina, potrebno je odvagnuti moguće posljedice kada bi se pristupilo ekspektativnoj terapiji, tj. ako bi se liječilo trudnicu i čekalo da fetus još sazrije, u odnosu na posljedice koje bi se mogle pojaviti kada bi se išlo na porod.<sup>62</sup> Stručnjaci navode stanja i situacije u kojima bi se svakako trebalo odlučiti za porod, a to je u slučaju fetusa dob starija od 38 tjedana, izraženo usporenje rasta, sumnja na fetalnu abrupciju, oligohidramnion i fetalni distres; dok se za majku navode trombocitopenija s brojem trombocita manjim od  $100.000/\text{mm}^3$ , pogoršanje jetrene ili bubrežne funkcije, uporna jaka glavobolja i vidni simptomi, izražena epigastrična bol, mučnina i povraćanje.<sup>63</sup> Bitno je pitanje fetalnoga razvoja, tako preporuke predlažu da se ženama s eklampsijom između 24. i 34. tjedna gestacije daje kortikosteroidna terapija betametazonom. Betametazon treba davati u količini od 12 mg intramuskularno svaka 24 sata, dvije doze ukupno, kako bi se potaknuo razvoj i sazrijevanje pluća fetusa.<sup>7</sup>



Porodu se može pristupiti kada je trudnica stabilizirana, konvulzije prekinute, krvni tlak pod kontrolom te je eventualna hipoksija uspješno korigirana. Bitno je nastaviti terapiju magnezijevim sulfatom i za vrijeme porođaja, kako bi se izbjegla pojava novih konvulzija. Kojem načinu poroda će se dati prednost, vaginalnom ili carskom rezu, prije svega će ovisiti o gestacijskoj dobi i stanju majke i fetusa. Ipak, prednost bi trebalo dati vaginalnom porodu, kako bi se izbjegao dodatni stresni učinak, kojeg operativni zahvat nosi sa sobom, na ionako poremećene fiziološke funkcije organizma. Carski bi rez trebao ostati rezerviran za uobičajene indikacije, a stanje majke i djeteta se tijekom poroda mora intenzivno nadzirati, jer je u ovom stanju veća vjerojatnost fetalne ugroze.<sup>16</sup>

#### **4.1.6. Praćenje**

Bitno je imati na umu da se eklampsija, odnosno eklamptične konvulzije mogu javiti 48 sati nakon porođaja,<sup>1-5,16,17</sup> a u nekim izvorima se navodi da je moguća pojava konvulzija i do 7 dana nakon porođaja.<sup>17</sup> Prema tome, trudnicu je potrebno pratiti barem 48 sati nakon poroda, a antikonvulzivnu terapiju bi trebalo nastaviti 24 sata nakon poroda ili zadnje konvulzije, ovisno o tome što je bilo zadnje. Antihipertenzivna terapija se nastavlja sve dok dijastolički tlak ne padne na manje od 110 mmHg. Prati se diureza, a ako nakon 48 sati nema novih konvulzija, diureza je dobra i tlak stabiliziran, ženu se može prebaciti na bolnički odjel.<sup>52-57</sup>

## **4.2. Komplikacije eklampsije i njihovo zbrinjavanje**

Eklampsija može dovesti do multisistemnog zatajenja organa, stoga je važno na vrijeme prepoznati simptome koji govore u prilog pogoršanju stanja ili razvoju zatajenja nekog organskog sustava, kako bi se na vrijeme spriječila progresija.

### **4.2.1. Koagulopatija, krvarenje, DIK**

Koagulopatija, krvarenje i DIK ozbiljne su komplikacije te je u slučaju DIK-a nužno hitno dovršavanje poroda carskim rezom i multimodalno liječenje kako bi se zaustavila progresija bolesti. Promptno hemostatsko liječenje masovnim transfuzijama krvnih produkata i klinički i laboratorijski nadzor mogu dovesti do spontanog oporavka u sljedećih 12 do 24 sata nakon porođaja. Preporučljivo je započeti s transfuzijama kod kliničke sumnje na koagulopatiju, iako laboratorijski nalazi još nisu gotovi.<sup>55</sup> Pacijentice koje ne odgovaraju na terapiju masovnih transfuzija, mogle bi pokazati poboljšanje nakon primjene rekombinantnog faktora VIIa, čija je uporaba još kontroverzna.<sup>64</sup>

### **4.2.2. Akutni respiratorni distresni sindrom**

Ova ozbiljna komplikacija može ubrzati potrebu za mehaničkom ventilacijom. Istraživanja su pokazala da je smrtnost prije poroda od ARDS-a 23%, odnosno 50% nakon poroda.<sup>65</sup> Važno je imati na umu da se kod ovih pacijentica često javlja laringealni edem koji može otežati intubaciju i u konačnici dovesti do smrtnog ishoda.<sup>55</sup>

#### **4.2.3. Kardiovaskularna nestabilnost i moždani udar**

Povećan je rizik za razvoj intracerebralnog krvarenja i nehemoragijskog moždanog udara u ovih pacijentica, a kliničke i slikovne studije pokazale su da je pojava moždanog edema zbog vazomotoričkih smetnji vodeći uzrok neurološkog deficita u ovih pacijentica. Studije su također pokazale da su hipertenzivne komplikacije trudnoće povezane s razvojem kronične hipertenzije, preuranjenog infarkta miokarda i moždanog udara, no ta se veza treba još proučiti, ali je u pacijentica s eklampsijom svakako preporučljiva promjena životnog stila (tjelovježba, dijeta, gubitak tjelesne težine) i praćenje kardiovaskularnih čimbenika rizika.<sup>66</sup>

#### **4.2.4. Akutno bubrežno zatajenje**

Prema nekim studijama, pojavljuje se u otprilike 1 – 2% pacijentica s eklampsijom.<sup>67</sup> Akutno bubrežno zatajenje, kao posljedica hipertenzivnih komplikacija uzrokovanih trudnoćom, povećava mortalitet majki. Rano zbrinjavanje u takvim slučajevima uključuje hemodinamsku stabilizaciju, nadoknadu tekućine, korekciju elektrolita i moguće čak i dijalizu uz pomno praćenje stanja fetusa. Nadoknada tekućina mogla bi biti otežana u pacijentica s aktivnom bolešću, zbog povećane vaskularne permeabilnosti.<sup>55</sup>

#### **4.2.5. Infekcija i sepsa**

Sama trudnoća predisponirajući je čimbenik za razvoj određenih infekcija trudnica, kao što su pijelonefritis, pneumonija, endometritis i septički abortus. Najčešći uzročnici infekcija su  $\beta$ -hemolitički streptokok grupe A i *Escherichia coli*. Potrebno je imati na umu adekvatnu nadoknadu tekućine, empirijsko liječenje antibioticima i preventivne mjere protiv infekcija.

#### **4.2.6. Jetrena disfunkcija, ruptura jetre, hematom jetre**

Neko od ovih stanja moguće je zamijeniti za plućnu emboliju ili neku drugu intraabdominalnu patologiju. Ruptura supkapsularnog hematoma može dovesti do katastrofalnog ishoda. Prva linija u liječenju supkapsularnog hematoma je operacija, no prema nekim istraživanjima i konzervativna terapija u pacijentica s nerupturiranim supkapsularnim hematomom može imati povoljne ishode. U konzervativnu terapiju spadaju transfuzije krvi po potrebi, korekcija koagulopatije te serijske slikovne pretrage ultrazvukom ili CT-om kako bi se pratila veličina hematoma.<sup>55</sup>

#### **4.2.7. Mehanička ventilacija**

Najčešći razlozi za mehaničku ventilaciju su zatajenje respiracije, hemodinamička nestabilnost i hitni carski rez u povijesti bolesti.

#### **4.2.8. Plućni edem**

Plućni edem se ne pojavljuje toliko često, no povezan je s visokim morbiditetom i mortalitetom trudnica. Čest je uzrok iatrogeno preopterećenje tekućinom, no mogući su i drugi uzroci kao što su kardiogeni i nekardiogeni (smanjen koloidno – osmotski tlak i drugi). Plućni se edem može razviti i u fazi uspostavljanja diureze nakon porođaja, pa ga i u tim situacijama treba imati na umu. Zbrinjavanje uključuje intenzivni monitoring, uključivši detaljnu procjenu srčane i plućne funkcije, kao i mogućnost mehaničke ventilacije ako se ukaže potreba. S ovim se intervencijama smrtnost zbog plućnog edema smanjila.<sup>68</sup>

### **4.3. Prognoza**

Ishod ovisi o težini kliničke slike, komorbiditetima i gestacijskoj dobi fetusa kad se razvije eklampsija. Eklampsija godišnje diljem svijeta prouzroči približno 50.000 smrti majki. U razvijenim zemljama rizik od smrtnog ishoda je od 0 – 1,8%, dok je smrtnost u zemljama u razvoju i do 15%.<sup>11</sup>

## **5. Zahvale**

Zahvaljujem svom mentoru prof.dr.sc. Slobodanu Mihaljeviću na savjetima, pomoći i vodstvu pri pisanju ovog diplomskog rada. Posebno hvala doktoru Krešimiru Reineru na njegovoj bezuvjetnoj pomoći i savjetima, kao i svim prijateljima i kolegama koji su sa mnom prolazili kroz ovu pustolovinu znanu kao studij medicine. Bez vas „anđela“ on ne bi bio potpun, a ovaj rad ne bi bio napisan.

Ovaj rad posvećujem svojoj obitelji i najmilijima, bez kojih ništa ne bi bilo moguće.

## 6. Literatura

1. Mackay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol.* 2001;97:4.
2. Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol* 2005; 105:402-410.
3. Hirshfeld-Cytron J, Lam C, Karumanchi SA, Lindheimer M. Late postpartum eclampsia: examples and review. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61:471-480.
4. Shah AK, Rajamani K, Whitty JE. Eclampsia: a neurological perspective. *J Neurol Sci* 2008; 271:158-167.
5. Mattar F, Sibai BM. Eclampsia. VIII. Risk factors for maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:307-312.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists et al. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122(5):1122-31.
7. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:S1-S22.
8. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, i sur. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: a revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens* 2014;4:97-104.
9. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, i sur. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010; 376:631-644.
10. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: A systematic review. *Lancet* 2006;367:1066–74.

11. Das R, Biswas S. Eclampsia: The major cause of maternal mortality in Eastern India. *Ethiop J Health Sci* 2015;25:111–6.
12. World Health Organization. WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-eclampsia and Eclampsia. Geneva; 2011.
13. LeFevre ML i sur. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014;161(11):819-26.
14. von Dadelszen P, Magee LA. Pre-eclampsia: an update. *Curr Hypertens Rep* 2014; 16:454.
15. Vigil-De Gracia P, Lasso M, Ruiz E, i sur. Severe hypertension in pregnancy: hydralazine or labetalol. A randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;128:157-162.
16. Đelmiš J. Hipertenzija, preeklampsija/eklampsija. U: Đelmiš J, Orešković S, ur. *Fetalna medicina i opstetricija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str.417-429.
17. Saloum MH, Kassapidis D. Hypertension of pregnancy. U: Santos AC, Epstein JN, Chaudhuri K, ur. *Obstetric anesthesia*. USA: McGraw-Hill Education; 2015.str.317-329.
18. North RA, Taylor RS, Schellenberg JC. Evaluation of a definition of pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:767-73.
19. Levine RJ. Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure  $\geq 15$  mm Hg? *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:225.
20. Centers for Disease Control and Prevention. [Internet] Data on selected pregnancy complications in the United States; 2016 [pristupljeno 6.6.2019.].



Dostupno na:

<https://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternalinfanthealth/pregnancy-complications-data.html>

21. Knight M. Eclampsia in the United Kingdom 2005. *BJOG* 2007;114:1072–1078.
22. Liu S, Joseph KS, Bartholomew S i sur. Temporal trends and regional variations in severe maternal morbidity in Canada, 2003 to 2007. *J Obstet Gynecol Canada* 2010; 32:847–855.
23. Andersgaard AB, Herbst A, Johansen M i sur. Eclampsia in Scandinavia: incidence, substandard care, and potentially preventable cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85:929–936.
24. Zwart JJ, Richters A, Ory F i sur. Eclampsia in the Netherlands. *Obstet Gynecol* 2008;112:820–827.
25. Wallis AB, Saftlas AF, Hsia J et al. Secular trends in the rates of pre-eclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987–2004. *Am J Hypertens* 2008;21:521–526
26. Hutcheon JA, Lisonkova S, & Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2011; 25(4): 391–403.
27. Chu Lam MT, Dierking E. Intensive Care Unit issues in eclampsia and HELLP syndrome. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2017; 7(3): 136–141.
28. Sibai BM. Eclampsia. VI. Maternal-perinatal outcome in 254 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:1049-1054.

29. Liu S, Joseph KS, Liston RM, i sur: Incidence, risk factors, and associated complications of eclampsia. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 987-994.
30. Zhou, Y, Fisher, SJ, Janatpour, M, Genbacev, O, Dejana, E, Wheelock, M i sur. Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate: a strategy for successful endovascular invasion?. *J Clin Invest* 1997;99:2139–2151.
31. Zhou Y, Damsky CH, Chiu K, Roberts JM, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *J Clin Invest* 1993;91:950–960.
32. Salihagić Kadić A. Trudnoća i laktacija. U: Kukulja Taradi S, Andreis I, ur. *Medicinska fiziologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. str. 1003-1018.
33. Mikhail MS, Anyaegbunam A, Garfinkel D, i sur. Preeclampsia and antioxidant nutrients: decreased plasma levels of reduced ascorbic acid, alpha-tocopherol, and beta-carotene in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171:150–157
34. Myatt L, Rosenfield RB, Eis AL, i sur. Nitrotyrosine residues in placenta. Evidence of peroxynitrite formation and action. *Hypertension* 1996;28:488–493.
35. Roggensack AM, Zhang Y, Davidge ST. Evidence for peroxynitrite formation in the vasculature of women with preeclampsia. *Hypertension* 1999;33:83–89.
36. Dekker GA, van Geijn HP. Endothelial dysfunction in pre-eclampsia. Part I: Primary prevention. Therapeutic perspectives. *J Perinat Med* 1996;24:99-117.
37. Wang YP, Walsh SW, Guo JD, Zhang JY. Maternal levels of prostacyclin, tromboxane, vitamin E, and lipid peroxides throughout normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:159-162.

38. Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, i sur. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:66–71.
39. Jaffe G, Schatz H. Ocular manifestations of preeclampsia. *Am J Ophthalmol* 1987;103(Pt 1):309–315.
40. Sibai BM, McCubbin JH, Anderson GD, i sur. Eclampsia. I. Observations from 67 recent cases. *Obstet Gynecol* 1981;58:609–613.
41. Dadelszen PV i sur. Classification of the hypertensive disorders of pregnancy. In: Magee LA i sur, ur: *The FIGO Textbook of Pregnancy Hypertension: An Evidence-Based Guide to Monitoring, Prevention and Management*. [Internet] London, UK: The Global Library of Women's Medicine 2016. [pristupljeno 7.6.2019.]. Dostupno na : [https://www.glowm.com/pdf/NEW-Pregnancy\\_Hypertension-Final2.pdf](https://www.glowm.com/pdf/NEW-Pregnancy_Hypertension-Final2.pdf)
42. Jodicke C i sur. Role of ultrasound in pre-eclampsia. *Minerva Ginecol* 2012; 64(4):293-308.
43. Peleg D i sur. Intrauterine growth restriction: identification and management. *Am Fam Physician* 1998; 58(2):453-60.
44. ElFarra J i sur. Management of hypertensive crisis for the obstetrician/gynecologist. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2016; 43(4):623-37.
45. Cooray SD, Edmonds SM, Tong S, i sur. Characterization of symptoms immediately preceding eclampsia. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 995-999.
46. Karumanchi SA, Lindheimer MD. Advances in the understanding of eclampsia. *Curr Hypertens Rep* 2008; 10:305-312.

47. Zeeman GG, Fleckenstein JL, Twickler DM, Cunningham FG. Cerebral infarction in eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 714-720.
48. Schaefer PW, Buonanno FS, Gonzalez RG, Schwamm LH. Diffusion-weighted imaging discriminates between cytotoxic and vasogenic edema in a patient with eclampsia. *Stroke* 1997; 28:1082-1085.
49. Brewer J, Owens MY, Wallace K, i sur. Posterior reversible encephalopathy syndrome in 46 of 47 patients with eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: 468.e1-468.e6.
50. Trikha A, Singh P. The critically ill obstetric patient - Recent concepts. *Indian J Anaesth* 2010; 54(5):421-7.
51. Dyer RA, Swanevelder JL, Bateman BT. Hypertensive Disorders. U: Chestnut DH, ur. *Chestnut's Obstetric Anesthesia: Principles and Practise*. Chicago: Elsevier; 2014. str. 840-870.
52. Sibai BM. Management of eclampsia. U: Sibai BM, ur: *Management of Acute Obstetric Emergencies*. Philadelphia, PA: Saunders; 2011. str. 115-123.
53. Euser AG, Cipoll MJ. Magnesium sulfate treatment for the prevention of eclampsia: a brief review. *Stroke*. 2009;40(4):1169-1175.
54. Belfort MA, Varner MW, Dizon-Townson DS, i sur. Cerebral perfusion pressure, and not cerebral blood flow, may be the critical determinant of intracranial injury in pre-eclampsia: a new hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:626-634.
55. Chu Lam MT, Dierking E. Intensive Care Unit Issues in Eclampsia and HELLP Syndrome. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2017; 7(3): 136-141.

56. Duley L, Gulmezoglu A, Henderson-Smart D, Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2010 [pristupljeno 9.6.2019.] Dostupno na: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000025.pub2/full?highlightAbstract=withdrawn>.
57. The Magpie Trial Collaborative Group. 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):1877-1890.
58. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, McMahon LP, North RA, Paech M, i sur. [Internet] The SOMANZ guideline for the management of hypertensive disorders of pregnancy. 2014 [pristupljeno 10.6.2019.]. Dostupno na: <https://www.somanz.org/>.
59. Magee LA, Cham C, Waterman EJ, i sur. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ* 2003;327:955-960.
60. Probst BD. Hypertensive disorders of pregnancy. *Emerg Med Clin North Am* 1994;12:73–89.
61. Alexander J. Clinical management. U: Taylor RN, ur. *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. Philadelphia, PA: Elsevier; 2015. str. 439-64.
62. Stead LG. Seizures in Pregnancy/Eclampsia. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2011; 19:109-116.
63. Schmidt D, Beck-Mannagetta G, Janz D, i sur. The effect of pregnancy on the course of epilepsy: a prospective study. U: Janz D, Dam M, Richens A, ur. *Epilepsy, pregnancy, and the child*. New York: Raven Press; 1982. str. 39–49.

64. Haram K, Mortensen JH, Mastrolia SA, Erez O. Disseminated intravascular coagulation in the HELLP syndrome: how much do we really know?. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30(7):779-788.
65. Catanzarite VA, Willms D. Adult respiratory distress syndrome in pregnancy: report of three cases and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 1997; 52(6):381-92.
66. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, Funai EF, Triche EW, Paidas MJ. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension* 2009; 53(6):944-51.
67. Sibai BM, Villar MA, Mabie BC. Acute renal failure in hypertensive disorders of pregnancy. Pregnancy outcome and remote prognosis in thirty-one consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162(3):777-83.
68. Cotton DB, Benedetti TJ. Use of the Swan-Ganz catheter in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol* 1980; 56: 641-645.

## **7. Životopis**

Rođena sam u Zagrebu, 28. kolovoza 1993. godine. Završila sam V gimnaziju u Zagrebu 2012. godine te iste godine upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija bila sam demonstratorica iz kolegija Fizika i biofizika (2013.-2019.), Imunologija (2015./2016. i 2018./2019.) te Fiziologija (2015./2016. i 2018./2019.). Također sam aktivno uključena u rad Studentske sekcije za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje od 2016. godine. Aktivno govorim engleski i njemački jezik.