HIPERTENZIJA I TRUDNOĆA

HYPERTENSION IN PREGNANCY

JOSIP ĐELMIŠ*

Deskriptori: Hipertenzija izazvana trudnoćom – klasifikacija, patofiziologija, liječenje; Pre-eklampsija – dijagnoza, patofiziologija, liječenje; HELLP sindrom – dijagnoza, patofiziologija, liječenje; Eklampsija – dijagnoza, patofiziologija, liječenje; Hipertenzija – dijagnoza, liječenje

Sažetak. Trudnoća u hipertenziji nije jedinstven entitet i danas postoji nekoliko klasifikacija. Najčešće se rabi osuvremenjena klasifikacija Američkog društva ginekologa i opstetričara, koja klasificira hipertenziju na *kroničnu hipertenziju, preeklampsiju-eklampsiju, preeklampsiju superponiranu na kroničnu hipertenziju i gestacijsku hipertenziju.* Preeklampsija se javlja u oko 7% trudnica. Povišen rizik od nastanka preeklampsije imaju primigravide. Učestalost preeklampsija u sestara iznosila je 37%, u kćeri 26%, u unučica 16%, a u snaha samo 6%, što upućuje na čvrstu povezanost s naslijeđem. Iako se osnovne kliničke promjene u preeklampsiji događaju tek u drugom dijelu trudnoće, određene se hemodinamske i biokemijske promjene u trudnice mogu uočiti ranije. Osim hemodinamskih promjena u majke jedno od glavnih obilježja preeklampsije jest insuficijencija uteroplacentarnog krvotoka i posljedični intrauterini zastoj rasta. Osnovne se promjene kod preeklampsije događaju zbog neodgovarajuće migracije trofoblasta i izostale fiziološke pretvorbe spiralnih arterija. U preeklampsiji ostaje očuvan muskuloelastični sloj spiralnih arteriola, zbog čega njihov lumen ostaje uzak tijekom cijele trudnoće, a stijenka osjetljiva na vazokonstriktorne čimbenike. Danas je najuvjerljivija i najobuhvatnija hipoteza o generaliziranoj disfunkciji endotela kao osnovnome patofiziološkome mehanizmu. Preeklampsija je bolest zbog vazokonstrikcije i smanjene perfuzije, posebice esencijalnih organa. HELLP sindrom je multisistemska bolest čija patogeneza do danas nije potpuno razjašnjena. Kod HELLP sindroma dolazi do vaskularnog oštećenja endotelnih stanica, što posljedično uzrokuje intravaskularnu aktivaciju trombocita. Učestalost HELLP sindroma otprilike je 0,2–0,6% svih trudnoća te 4–12% onih s preeklampsijom. HELLP sindrom je akronim u engleskom jeziku koji označava: H=»haemolysis«/hemolizu, EL=»elevated liver enzymes«/povišeni jetreni enzimi te LP=»low platelet count«/niski trombociti. Rizični čimbenici su multiparitet, dob majke veća od 25 godina, bijela rasa te loš perinatalni ishod u prethodnim trudnoćama. Terapija eklampsije velik je izazov za svakog liječnika, ali istodobno i predmet brojnih rasprava budući da još nema jedinstvenog stajališta koji bi lijek bio najbolji za liječenje i prevenciju eklampsije. Općenito je prihvaćeno mišljenje da je granična vrijednost arterijskog tlaka kod koje treba početi antihipertenzivnu terapiju vrijednost dijastoličkog tlaka viša od 110 mmHg, ali pritom vodeći računa da se tlak ne snizi ispod vrijednosti od 90 do 100 mmHg kako se ne bi ugrozio uteroplacentarni protok krvi koji je kod preeklampsije i eklampsije ionako znatno reduciran. Porođaj je definitivna terapija preeklampsije i eklampsije.

Descriptors: Hypertension, pregnancy-induced – classification, physiopathology, therapy; Pre-eclampsia – diagnosis, physiopathology, therapy; HELLP syndrome – diagnosis, physiopathology, therapy; Eclampsia – diagnosis, physiopathology, therapy; Hypertension – diagnosis, therapy

Summary. Pregnancy in hypertension is not a single entity, and currently several classifications exist. Most often used is the updated classification of the American College of Obstetricians and Gynecologists, which classifies hypertension into chronic hypertension, preeclampsia-eclampsia, preeclampsia superposed on chronic hypertension, and gestational hypertension. Preeclampsia occurs in about 7% of pregnant women. Primigravida have increased risk for preeclampsia. Preeclampsia frequency in sisters was 37%, in daughters 26%, in granddaughters 16%, an in daughters in law only 6%, which points to the strong hereditary association. Although basic clinical changes in preeclampsia appear in the second part of pregnancy, some haemodynamic and biochemical abnormalities may be observed earlier. Besides haemodynamic abnormalities in the mother, one of the main characteristics of preeclampsia is uteroplacental circulation insufficiency, and consequent intrauterine growth restriction. Basic alterations in preeclampsia occur due to inadequate trophoblast migration and lack of spiral artery physiologic transformation. In preeclampsia, musculoelastic layer of spiral arterioles is preserved, therefore their lumen stays narrow during the entire pregnancy, ad their wall sensitive to vasoconstrictive factors. Currently, the most convincing and most comprehensive is the hypothesis on generalized endothelial dysfunction as the underlying pathophysiological mechanisms. Preeclampsia is an illness that develops due to vasoconstriction and reduced perfusion, particularly in essential organs. HELLP syndrome is a multiple system disease whose pathogenesis has not yet been completely explained. In HELLP syndrome endothelial vascular cells are damaged, resulting in intravascular platelet activation. Frequency of HELLP syndrome is about 0.2–0.6% of all pregnancies, and 4–12% of those with preeclampsia. HELLP syndrome is an acronym for H = haemolysis, EL = elevated liver enzymes and LP = low platelet count. Risk factors are multiple pregnancy, mother' age over 25 years, white race, and poor perinatal outcome in previous pregnancies. Preeclampsia treatment is a great challenge for every physician, but also the subject of numerous discussion because there is no consensus on which drug would be the best for the treatment and prevnetion of preeclampsia. Generally accepted opinion is that the cut-off blood pressure level, when antihypertensive therapy should be initiated, is diastolic blood pressure over 110 mmHg. However, it should not be decreased below 90–100 mmHg in order not to jeopardize uteroplacental circulation, which is in

*** Klinika za ženske bolesti i porode, Medicinski fakultet i KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Josip Đelmiš, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. J. Đelmiš, Klinika za ženske bolesti i porode, Petrova 13, 10 000 Zagreb

Primljeno 28. rujna 2006., prihvaćeno 11. listopada 2006.

preeclampsia and eclampsia already significantly reduced. Termination of pregnancy is the definitive treatment for preeclampsia and eclampsia.

Liječ Vjesn 2006;128:357–368

Stoljećima je pojava konvulzija u trudnoći zaokupljala pozornost znanstvenika, jer je povezanost konvulzija i majčine smrtnosti bila očita. Ali veza između hipertenzije i konvulzija dugo je ostala nerazjašnjena.[1] U početku se stanje konvulzija u trudnoći smatralo oblikom epilepsije, a kasnije se odjeljuje kao zasebni entitet i naziva »eclampsia« prema grčkoj riječi »bljesnuti«. S obzirom na to da su uočeni i drugi simptomi kao proteinurija i edemi, počinje se eklampsija povezivati s bubrežnim bolestima te je Simpson smatrao da je uzrok proteinurije u trudnica s eklampsijom atrofija bubrega.[2]

Tek se kasnih godina 19. stoljeća eklampsija počela povezivati s hipertenzijom u trudnoći.[3,4] Spoznaja da hipertenzija združena s trudnoćom prethodi konvulzijama dovela je do termina preeklampsija. Međutim, nije nađena čvrsta povezanost između jačine hipertenzije i učestalosti konvulzivnih napadaja, a 15–20% bolesnica s konvulzijama nema evidentiranu hipertenziju.[5,6]

S obzirom na brojne teorije o nastanku hipertenzije u trudnoći u prošlosti su se rabili brojni nazivi i klasifikacije. Zweifel zove eklampsiju »bolest teorija«. Vokaer govori o »toksemiji kao misterioznom sindromu«.[7] Nedavni naziv »hipertenzija inducirana trudnoćom« nije veliko poboljšanje, ali ističe samu etiologiju.

Prva međunarodna klasifikacija upotrebljava termin EPH-gestoza, rabiti kliničke simptome (edem, proteinuriju i hipertenziju) kao temelj dijagnoze. Nazočnost bilo kojeg od tri simptoma dovoljna je za dijagnozu bolesti, što je ujedno i najveća zamjerka navedenoj klasifikaciji. Većina kliničara smatra da je važnost edema u dijagnozi prenaglašena, a da hipertenziji nije dano dovoljno istaknuto mjesto tako da je danas termin EPH-gestoza opsoletan.[8]

Problemi s definicijama simptoma čine teškoće pri usporedbi učestalosti i rizika.

Klasifikacija i definicije

Klasifikacija hipertenzije razlikuje se od jedne ekspertne skupine do druge. Najnovije klasifikacije hipertenzije u trudnoći publicirale su mnoge organizacije i stručna društva od kojih se ističu ona Svjetske zdravstvene organizacije[9,10] i Američke udruge ginekologa i opstetričara.[11]

Polazeći sa stajališta da trudnoća u hipertenziji nije jedinstven entitet, stručnjaci Svjetske zdravstvene organizacije klasificirali su hipertenziju na preegzistentnu hipertenziju, gestacijsku hipertenziju, preegzistentnu hipertenziju sa superponiranom gestacijskom hipertenzijom s proteinurijom i na hipertenziju koja se ne može klasificirati prije porođaja.

1. *Preegzistentna hipertenzija* komplicira 1–5% trudnoća. Definira se kao krvni tlak od ≥140/90 (18,7/12,0 kPa). Taj povišeni tlak ili prethodi trudnoći ili se razvije prije 20. tjedna gestacije. U najvećem broju slučajeva hipertenzija perzistira i 42 dana nakon porođaja.

2. *Gestacijska hipertenzija,* tj. hipertenzija koja nastaje u trudnoći s proteinurijom ili bez nje. Najčešće se javlja nakon 20. tjedna gestacije i nestaje prije 42. dana nakon porođaja. Obilježava ju loša perfuzija organa, a povišeni tlak samo je jedno od prisutnih obilježja bolesti.

3. *Preegzistentna hipertenzija sa superponiranom gestacijskom hipertenzijom s proteinurijom.* Preegzistentna hipertenzija povezana je s daljnjim pogoršanjem krvnog tlaka i proteinurijom ≥3 g/24 sata nakon 20. tjedna gestacije. Ovaj oblik hipertenzije odgovara »kroničnoj hipertenziji sa superponiranom preeklampsijom« u prethodnoj klasifikaciji.

4. *Hipertenzija koja se ne može klasificirati prije porođaja* – hipertenzija sa sistemskim manifestacijama ili bez kod koje je prvi put izmjeren i registriran povišen tlak nakon 20. tjedna gestacije. Hipertenziju je potrebno reevaluirati 42. dana nakon porođaja ili kasnije. Ako je više nema, tada se hipertenzija retrogradno klasificira kao *gestacijska hipertenzija s proteinurijom ili bez nje.* Ako je prisutna i dalje (42 dana nakon porođaja i kasnije), tada se klasificira kao *preegzistentna hipertenzija*.

Danas se najčešće rabi nova, osuvremenjena klasifikacija Američkog društva ginekologa i opstetričara, koja klasificira hipertenziju na *kroničnu hipertenziju, preeklampsiju-eklampsiju, preeklampsiju superponiranu na kroničnu hipertenziju i gestacijsku hipertenziju.*

1. *Kronična hipertenzija* ≥140/90 mmHg (18,7/12,0 kPa) prije 20. tjedna trudnoće, ili, u slučaju kada je povišeni tlak prvi put nađen u trudnoći, perzistiranje povišenog tlaka 6 tjedana nakon porođaja.

2. *Preeklampsija* – dijagnoza se postavlja na temelju hipertenzije s proteinurijom. Krvni tlak je ≥140 mmHg (18,7 kPa) sistolički ili ≥90 mmHg (12,0 kPa) dijastolički, javlja se nakon 20. tjedna trudnoće u žene koja je bila normotenzivna do 20. tjedna gestacije. Dijagnozu hipertenzije treba potvrditi dvama mjerenjima. Proteinurija se definira kao izlučivanje proteina urinom od 300 mg/24 sata, ili u jednom uzorku 300 mg/L urina. Ako proteinurije nema, preeklampsija je vrlo suspektna ako je povišen tlak popraćen prisutnošću drugih sistemskih pokazatelja tog stanja.

3. *Preeklampsija superponirana na kroničnu hipertenziju* vrlo je vjerojatna u žene s hipertenzijom u koje se javi novonastala proteinurija ili u žene s preegzistentnom hipertenzijom i proteinurijom kojoj iznenada poraste tlak ili proteinurija, ili se pojavi trombocitopenija ili se razina aminotransferaza poveća.

4. *Gestacijska hipertenzija:* pojava hipertenzije bez bilo kojeg drugog poremećaja koji bi upućivao na preeklampsiju.

Epidemiologija, patofiziologija, klinička slika

Epidemiologija

Preeklampsija se javlja u oko 7% trudnica. Korisno je identificirati trudnice koje su u skupini povišenog rizika od nastanka preeklampsije. U povišenom riziku od nastanka preeklampsije na prvom su mjestu primigravide. U oko 2/3 slučajeva bolest će nastati u primigravida.

Eklampsija je bolest žena nižega socioekonomskog statusa,[12–14] ali može se prevenirati intenzivnim liječenjem i porođajem trudnica s teškom preeklampsijom. Neadekvatna skrb trudnica neupitno je važan čimbenik nastanka eklampsije.

Nađena je korelacija između dobi trudnica i učestalosti preeklampsija-eklampsija. Većina primigravida su mlade žene pa je to razlog što bolest nastaje u toj dobi. Međutim, nađena je viša učestalost preeklampsija u trudnica starijih dobnih skupina neovisno o paritetu. Podaci istraživanja u

SAD-u pokazuju visoku učestalost preeklampsija u mlađih žena.[15]

U Aberdeenu je nađena veća učestalost preeklampsija u sestara žena koje su imale preeklampsiju u prvoj trudnoći u odnosu na sestre žena koje nisu imale preeklampsiju.[16] Chelsey i Cooper[17] pratili su nastup preeklampsije u prvim trudnoćama sestara, kćeri i unučica, kao i u snaha žena koje su imale eklampsiju. Učestalost preeklampsija u sestara iznosila je 37%, u kćeri 26%, u unučica 16%, a u snaha samo 6%. Ovo istraživanje pokazalo je čvrstu povezanost preeklampsije s naslijeđem.

Preeklampsija je također česta u (70%) žena u kojih mola hidatidoza brzo raste i bolest nastupa znatno ranije nego u ostalih trudnica. Ako preeklampsija nastane prije 20. tjedna trudnoće, treba sumnjati na molu hidatidozu. Preeklampsija je također češća u trudnica s polihidramnijem.[17]

Hemodinamske promjene

Iako se osnovne kliničke promjene u preeklampsiji događaju tek u drugom dijelu trudnoće, određene se hemodinamske i biokemijske promjene u trudnice mogu uočiti i ranije. Istraživanja su pokazala da se i znatno prije pojave hipertenzije javlja hiperkinetska cirkulacija obilježena povišenim minutnim volumenom srca.[18] Prije simptoma preeklampsije javlja se i povećana osjetljivost na angiotenzin II.

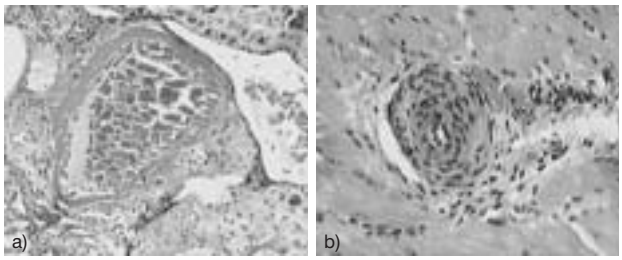
Tri su osnovne hemodinamske promjene koje se javljaju istodobno s kliničkim simptomima preeklampsije. Hipertenzija kao glavni simptom preeklampsije nastaje primarno zbog *povišenja perifernoga žilnog otpora* koji je rezultat arterijske i venske vazokonstrikcije.[19] Drugo hemodinamsko obilježje jest *smanjeni minutni volumen* u odnosu na normotenzivnu trudnoću.[20] I treće, u preeklampsiji se nalazi *smanjen ukupni volumen plazme.* On je rezultat povećane propusnosti endotela i transudacije plazme tako da je hipovolemija posljedica poremećene raspodjele izvanstanične tekućine.[21,22] Zbog povećane transudacije dolazi do hemokoncentracije, što može otežati perfuziju tkiva.[23]

Osim hemodinamskih promjena u majke jedno od glavnih obilježja preeklampsije je insuficijencija uteroplacentarnog krvotoka i posljedični intrauterini zastoj rasta.

Patohistološke i patomorfološke promjene posteljice

Na staničnoj i međustaničnoj razini uočava se sve veći broj patohistoloških promjena: na stanicama sinciciotrofoblasta, citotrofoblasta, trofoblasta, vezivnom tkivu koje okružuje spiralne arterije te na bazalnoj membrani. Osnovne se promjene kod preeklampsije događaju zbog neodgovarajuće migracije trofoblasta i izostale fiziološke pretvorbe spiralnih arterija.[24] Za razliku od normalne placentacije (slika 1a) pri preeklampsiji ostaje očuvan muskuloelastični sloj spiralnih arteriola, zbog čega njihov lumen ostaje uzak tijekom cijele trudnoće, a stijenka osjetljiva na vazokonstriktorne tvari (1b).

Na uteroplacentarnim se arterijama i njihovim ograncima mogu naći i endotelne promjene slične aterosklerotskim promjenama nazvane »akutna ateroza«.[25] Izostanak fizioloških pretvorbe uzrokuje da su spiralne arteriole u preeklamptičnih trudnica za 60% uže, a njihova povećana vijugavost usporava struju krvi (slika 1b). Među promjene posteljice ubrajamo i povećanu učestalost posteljičnih infarkta koji se pri težim oblicima preeklampsije mogu naći u do 60% posteljica. Smatra se da zdravlje fetusa ugrožava tek 50% infarciranoga posteljičnog tkiva. Težina posteljice je smanjena. Učestalost i raspored navedenih patohistoloških promjena posteljice koreliraju sa simptomima majke i ugroženošću fetusa.



Slika 1. *a) Fiziološka pretvorba spiralne arterije; b) Izostala pretvorba spiralne arterije*

Figure 1. *a) Physiologic transformation of spiral artery; b) Lack of transformation of spiral artery*

Smanjenje krvnog korita i usporavanje struje krvi smanjit će posljedično uteroplacentarni protok, a promjene koje nalazimo kod fetusa u pravilu su rezultat uteroplacentarne insuficijencije. Dokazano je da su respiracijska i nutritivna insuficijencija značajnije ako su navedene promjene posteljice izraženije u njezinu središnjem dijelu.[26]

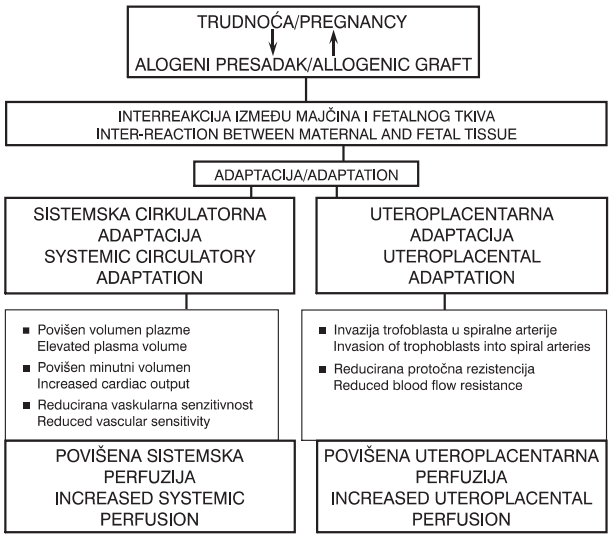
Poremećena funkcija endotela i mehanizmi vazokonstrikcije

Osnovno je pitanje u patofiziologiji preeklampsije koji mehanizam povezuje promjene uteroplacentnog krvotoka s hemodinamskim promjenama u majke.

Iako o patofiziologiji preeklampsije postoje brojne teorije, danas je najuvjerljivija i najobuhvatnija ona o generaliziranoj disfunkciji endotela. Prema toj teoriji generalizirana disfunkcija odnosno aktivacija endotela temelj je ostalih patofizioloških promjena u preeklampsiji.[27] Smanjena perfuzija placente dovodi do oslobađanja cirkulirajućih čimbenika koji uzrokuju generaliziranu aktivaciju endotela.[28] Postoje brojni nalazi koji govore u prilog navedenoj teoriji. U krvi preeklamptične trudnice mogu se naći povišene koncentracije pojedinih tvari koje govore u prilog disfunkciji endotela: tromboksana A_2, endotelina 1, fibronektina i dr. Pri preeklampsiji mogu se naći i specifične promjene endotela kao što je hipertrofija endotela glomerularnih kapilara. U prilog teoriji o disfunkciji endotela govori i činjenica da su neka patogenetska stanja kod kojih postoje prethodna oštećenja endotela kao hipertenzija, dijabetes i trombofilija predisponirajuća stanja za razvoj preeklampsije. Postoje dokazi da su neke od promjena u funkciji endotela prisutne i prije razvoja kliničkog sindroma preeklampsije, a da neke od njih zaostaju i nakon trudnoće.

Mogući mehanizmi aktivacije endotela i vazokonstrikcije pri preeklampsiji su ovi:

Oksidativni stres. Koncentracija lipidnih peroksida pokazatelj je oksidativnog stresa. Iako je i u normalnoj trudnoći povećan oksidativni stres, ne dolazi do porasta koncentracije lipidnih peroksida. Razlog tomu je i porast antioksidacijskog kapaciteta organizma u normalnoj trudnoći, ponajprije porastom koncentracije vitamina E.[29] U trudnica s preeklampsijom dodatno se povećava oksidativni stres uz istodobno znatno smanjenje antioksidativnog kapaciteta u odnosu na normotenzivne trudnice. Inicijalno je mjesto povećanog oksidativnog stresa u preeklampsiji posteljica. U posteljici je povećana aktivnost enzima ksantin oksidaze, koji potiče stvaranje reaktivnog superoksidnog aniona, a smanjena je aktivnost enzima superoksid dismutaze, koja razgrađuje superoksid. Povećana prisutnost superoksidnog



Slika 2. *Promjene u sistemskoj i uteroplacentarnoj cirkulaciji u zdravih trudnica*

Figure 2. *Alterations in systemic and uteroplacental circulation in healthy pregnant women*

aniona omogućuje njegovu reakciju s dušikovim oksidom. Smanjenje raspoloživog dušikova oksida pridonosi vazokonstrikciji.[30] Povećanim oksidativnim stresom povećava se i koncentracija izoprostana i lipidnih peroksida. Izoprostani imaju direktni vazokonstrikcijski učinak, potiču aktivaciju trombocita, a vjerojatno uzrokuju i smanjenu invazivnost trofoblasta.[31] Lipidni peroksidi povećavaju sintezu tromboksana A_2, a imaju i izravna vazokonstrikcijska svojstva. Neki reaktivni proizvodi oksidativnog stresa mogu dovesti i do aktivacije trombocita, neutrofila i monocita. Oksidirani lipoprotein niske gustoće (LDL) dovodi do aktivacije endotela i ekspresije molekula koje privlače monocite.

Poremećaj sinteze dušikova oksida. U preeklampsiji dolazi do smanjenja arterijske vazodilatacije posredovane endotelom,[32] kao i vazodilatacije izazvane povećanim protokom. U oba slučaja smanjenje vazodilatacije posljedica je nedostatka NO. Pojedine studije pokazale su i smanjenu koncentraciju metabolita NO u serumu te smanjeno izlučivanje metabolita NO urinom u bolesnica s preeklampsijom u odnosu na normotenzivne trudnice.[33,34] U pokusima na životinjama dugoročna inhibicija sinteze NO oponaša neke osobine preeklampsije – hipertenziju, smanjenje glomerularne filtracije, povećanje sistemnog i bubrežnog žilnog otpora i intrauterino zaostajanje u rastu fetusa.[35]

Poremećaj omjera prostaciklina i tromboksana A2. Prostaciklin je snažan vazodilatator i inhibitor agregacije trombocita. U trudnoći se koncentracija prostaciklina u plazmi povećava.

Trudnice s preeklampsijom imaju smanjenu sintezu prostaciklina,[36] te se mijenja omjer prostaciklina i tromboksana A_2 u plazmi u korist tromboksana.[37] Bolesnice s preeklampsijom imaju i smanjenu proizvodnju prostaciklina u posteljici, uz istodobno povećanu sintezu tromboksana A_2,[38] što bi moglo pridonositi sustavnoj vazokonstrikciji.[39]

Poremećaj sustava renin-angiotenzin-aldosteron. Bez obzira na efektivnu hipovolemiju aktivnost reninsko-angiotenzinskog sustava paradoksalno je snižena u preeklampsiji. U trudnica s preeklampsijom snižena je reninska aktivnost plazme, koncentracija angiotenzina II te aldosterona u plazmi.[40] Regulacija sustava renin-angiotenzin-aldosteron poremećena je i prije pojave kliničkih znakova preeklampsije. U trudnica s preeklampsijom ne dolazi do povišenja reninske aktivnosti plazme nakon dijete sa sniženim sadržajem natrija, što je test stimulacije sustava renin-angiotenzin-aldosteron.[41] Međutim, u bolesnica s preeklampsijom povećava se osjetljivost krvnih žila na angiotenzin II.[42] Nedavno je kod preeklamptičnih trudnica dokazana prisutnost stimulirajućih protutijela na receptore tipa 1 za angiotenzin II (AT1), što bi moglo pridonositi vazokonstrikciji.

Povišena koncentracija endotelina 1. Endotelin 1 (ET-1) proizvode endotelne stanice. Koncentracija ET-1 u plazmi niža je u trudnica u trećem trimestru nego u negravidnih žena.[43] Nasuprot tomu, koncentracija ET-1 u plazmi trudnica s preeklampsijom povišena je u odnosu na normotenzivne trudnice.[44–46] Osobito su visoke plazmatske vrijednosti endotelina izmjerene u trudnica s HELLP sindromom (engl. **H**emolysis, **E**levated **L**iver enzymes, **L**ow **P**latelet count).[47] U trudnica s kroničnom hipertenzijom koncentracija ET-1 u plazmi nije značajno izmijenjena.[43,48] Nepoznato je podrijetlo ovog povišenja ET-1 u preeklampsiji, ali čini se da ne potječe iz posteljice.[49] U tkivu posteljice kod preeklampsije povećana je i gustoća receptora za ET-1.[45] U gravidnih je ovaca infuzija ET-1 dovela do hipertenzije, povećanja bubrežnog i uterinoga žilnog otpora i proteinurije, što nalikuje preeklampsiji.[50]

Povišena koncentracija čimbenika rasta trombocita. Čimbenik aktivacije trombocita (PAF – Platelet Activating Factor) jest fosfolipid s mnogobrojnim biološkim učincima. Potiče agregaciju trombocita, sintezu tromboksana, povećava propusnost kapilara i izravno djeluje vazokonstrikcijski. U pokusima na gravidnim ovcama sistemna infuzija PAF-a povisila je krvni tlak, hematokrit, bubrežni i maternični žilni otpor i proteinuriju. Njegovu moguću patofiziološku ulogu u preeklampsiji indicira nalaz da trudnice s preeklampsijom imaju povišenu koncentraciju PAF-a u plazmi u trećem trimestru.[51]

Ostali čimbenici. Još se mnogi čimbenici spominju kao mogući aktivatori endotela i uzročnici vazokonstrikcije. Među njima su serotonin, neuropeptid Y, neurokinin, čimbenik rasta iz endotela krvnih žila (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF), čimbenik rasta placente (Placental Growth Factor – PLG) i dr.[52]

Klinički znakovi

Hipertenzija. Hipertenzijom se smatra sistolički tlak ≥18,7 kPa (≥140 mmHg), odnosno dijastolički ≥11,9 kPa (≥90 mmHg). Povišen krvni tlak je središnji simptom preeklampsije. S patofiziološkoga gledišta od primarne je važnosti loša perfuzija zbog nastanka vazospazma.

Proteinurija. Proteinurija se registrira kada iznosi više od 0,3 g/L. Između dijagnostičkih znakova preeklampsije, proteinurija združena s hipertenzijom najsnažniji je pokazatelj fetalne ugroženosti. Istraživanja su pokazala da se perinatalni mortalitet utrostručuje u trudnica s proteinurijom,[54] a količina proteinurije korelira s perinatalnim mortalitetom i IUGR.[55]

Edem. Katkada edemi mogu prethoditi povišenomu krvnom tlaku i proteinuriji. Retencija se tekućine može manifestirati kao brzi porast težine. Porast tjelesne težine više od 500 g na tjedan upozoravajući je znak preeklampsije. Međutim, brzi prirast težine može nastati i bez preeklampsije, i samo 10% žena s eklampsijom prethodno ima ubrzani prekomjerni porast tjelesne težine. Edemi u preeklampsiji nastaju zbog retencije natrija. Edemi lica i ruku združeni su s retencijom natrija i dobar su pretkazatelj za nastanak preeklampsije, za razliku od pretibijalnih edema koji nastaju zbog

hidrostatskog mehanizma.[52] Pretibijalni edem se registrira kao simptom ako ne nestaje nakon noćnog odmora. Edemi lica i ruku pojavljuju se u 10 do 15% žena u kojih krvnih tlak ostaje normalan za vrijeme trudnoće. Edemi mogu biti i masivni, posebice u teških preeklampsija. U takvih trudnica važno je zapamtiti da albuminurija može komplicirati preeklampsiju i pogoršati edeme. Edem je rani i uobičajeni (čest) znak preeklampsije, ali ne i dijagnostički.[52]

Promjene retine. Važan i stalan znak preeklamptičkih trudnica su retinalne vaskularne promjene koje se nađu pregledom fundusa oka. Lokalizirane ili generalizirane promjene nastaju u arteriolama retine najmanje u 50% trudnica s preeklampsijom. Ove retinalne vaskularne promjene klinički su znak koji najbolje korelira s promjenama bubrega u žena s preeklampsijom.[56] Lokalizirana retinalna vaskularna suženja vide se kao segmentalni spazam, a generalizirana suženja prikazuju se smanjenjem omjera arteriolarno-venskog promjera od uobičajenog 3:5 do 1:2 ili čak 1:3. Ono može nastati u svim krvnim žilama, u ranim stadijima, ili u pojedinim krvnim žilama.[57] Preeklampsija ne uzrokuje kronične arterijske promjene; dok nazočnost arteriolarne skleroze koja se vidi kao pojačan refleks svjetla, bakrene žice, tj. lokalizirana vazokonstrikcija krvnih žila retine koje se vide u hipertenziji, upućuju na preegzistirajuću vaskularnu bolest. Finnerty[58] opisao je karakterističan »retinal sheen« u preeklamptičkih trudnica. Prema iskustvu autora, ovi su nalazi prisutni u mnogih mladih osoba, trudnih ili netrudnih, muškaraca i žena, i nisu upotrebljiv znak.

Hiperrefleksija. Hiperrefleksiji je dana velika klinička pozornost. Duboki tetivni refleksi pojačani su u mnogih žena prije nastanka konvulzija;[59] ipak brojne mlade osobe imaju hiperrefleksiju, a da nemaju preeklampsiju. Promjene ili odsutnost promjena dubokih tetivnih refleksa nisu dio kriterija za dijagnozu lakših oblika preeklampsije.

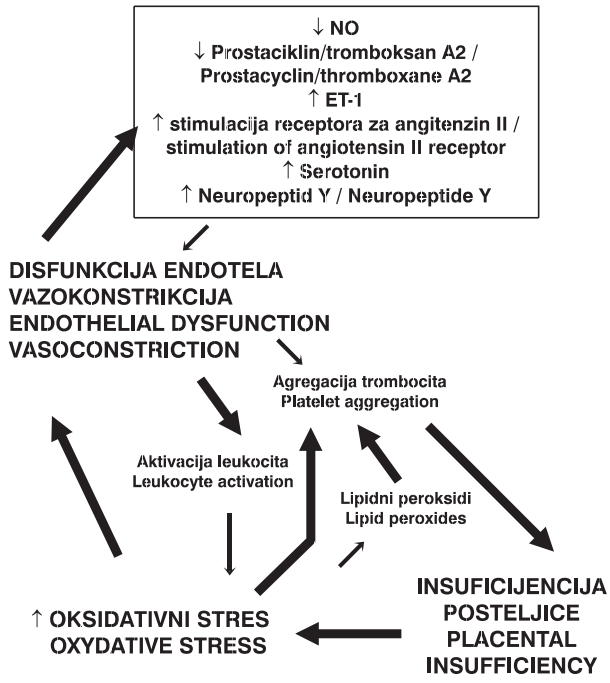
Ostali znakovi. Ostali znakovi preeklampsije su rjeđi pokazatelji uključenja pojedinih organa u preeklamptički proces. Bolesnice s izraženim edemima mogu imati i ascites i hidrotoraks, a one s kongestivnom srčanom bolešću imaju uobičajene znakove kao što su distendirane vene vrata i galopni ritam. Kapsula jetre je distendirana, što se manifestira povećanjem i napetošću jetre, a ako nastane diseminirana intravaskularna koagulacija, nastat će petehije i krvarenja.

Simptomi preeklampsije

Preeklampsija je bolest zbog nastale vazokonstrikcije i smanjene perfuzije, posebice esencijalnih organa. Napetost u rukama i nogama, parestezije zbog kompresije medijalnog i ulnarnog živca nastaju zbog retencije tekućine. Iako ove promjene zabrinjavaju trudnice, nemaju prognostičku važnost. Međutim, isti su simptomi pokazatelji i težine bolesti. Simptomi zbog širenja jetrene kapsule su rjeđi. Oni dovode do nastanka epigastrične boli i boli koja se širi prema leđima. Glavobolja i mentalna konfuzija upućuju na slabiju cerebralnu perfuziju i mogu biti pretkazatelj konvulzija. Smetnje s vidom, pojava skotoma do nastanka sljepoće upućuju na spazam retinalnih arteriola. U procjeni stanja bolesnice s preeklmapsijom ovi znakovi loše perfuzije važni su pokazatelji težine bolesti.[52] I ostali simptomi su nazočni i prikazuju komplikacije preeklampsije, kao što su kongestivna srčana bolest i abrupcija placente.

HELLP SINDROM

HELLP sindrom javlja se najčešće kao komplikacija preeklampsije iako može biti i zaseban klinički entitet. HELLP



Slika 3. *Patofiziološke promjene u preeklampsiji*
Figure 3. *Pathophysiologic abnormalities in preeclampsia*

sindrom je akronim u engleskom jeziku koji označava: H= »haemolysis«/hemolizu, EL=»elevated liver enzymes«/povišene jetrene enzime te LP=»low platelet count«/niske trombocite.

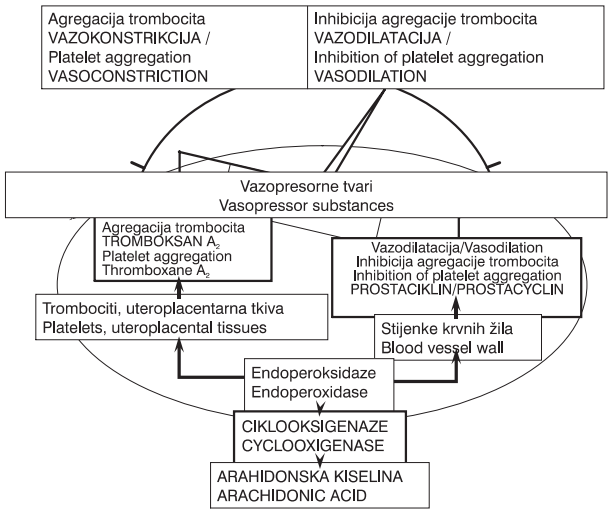
Učestalost HELLP sindroma otprilike je 0,2–0,6% svih trudnoća. Istraživanja su pokazala da otprilike 4–12% svih trudnica s preeklampsijom ima simptome HELLP sindroma.[60]

Etiologija i rizični faktori. HELLP sindrom je multisistemska bolest čija patogeneza do danas nije potpuno razjašnjena. Kod HELLP sindroma dolazi do vaskularnog oštećenja endotelnih stanica krvnih žila, što posljedično uzrokuje intravaskularnu aktivaciju trombocita. Aktivacija trombocita uzrokuje otpuštanje vazoaktivnih tvari tromboksana A_2 i serotonina koji dovode do spazma krvnih žila, agregacije trombocita i daljnjeg endotelnog oštećenja.[61]

Hemoliza koja se javlja kod HELLP sindroma je mikroangiopatska hemolitička anemija do koje dolazi zbog sekvestracije i destrukcije crvenih krvnih stanica prilikom prolaska kroz male oštećene krvne žile s fibrinskim čepovima. Povišeni jetreni enzimi posljedica su opstrukcije hepatičkog protoka na razini jetrenih sinusoida fibrinskim depozitima. Opstrukcija u blažim slučajevima uzrokuje periportalnu nekrozu, dok u težim slučajevima može nastati intrahepatalno krvarenje, supkapsularni hematom ili čak ruptura jetre.

Od rizičnih faktora treba spomenuti multiparitet, dob majke veću od 25 godina, bijelu rasu te loš perinatalni ishod u prethodnim trudnoćama.

Klasifikacija. Danas se rabe dvije klasifikacije. Prva se temelji na broju simptoma koji su prisutni, pa s obzirom na to razlikujemo parcijalni HELLP sindrom (prisutne jedna ili dvije abnormalnosti) te kompletni HELLP sindrom kod kojeg su prisutna sva tri poremećaja. Za trudnice s kompletnim HELLP sindromom pokazalo se da imaju najveći rizik od nastanka komplikacija uključujući i diseminiranu intravaskularnu koagulopatiju (DIK) te su stoga kandidati za hitan porođaj unutar 48 sati od početka prvih simptoma.[62]



Slika 4. *Prikaz prevage prostaciklina nad tromboksanom u zdravih trudnica*

Figure 4. *Depiction of predominance of prostacyclin over thromboxane in healthy pregnant women*

Druga klasifikacija temelji se na broju trombocita te razlikujemo tri stupnja:[63]

Stupanj I: broj trombocita je manji od 50×10^9 stanica/L,

Stupanj II: broj trombocita se kreće između 50–100 $\times 10^9$ stanica/L,

Stupanj III: broj trombocita se kreće između 100–150 $\times 10^9$ stanica/L.

Klinička slika. HELLP sindrom obično nastaje tijekom trećeg trimestra trudnoće iako može nastati i prije 27. tjedna trudnoće u oko 11% trudnica.[64] Antepartalnu prezentaciju obično ima 70% trudnica, dok se postpartalno HELLP sindrom javlja u otprilike 30% trudnica.[61] Kod postpartalnog HELLP sindroma početak je tipično unutar 48 sati od porođaja. Simptomatologija HELLP sindroma može biti vrlo raznolika. Od najčešćih simptoma treba spomenuti osjećaj opće slabosti, bol ili nelagodnost u epigastriju, mučninu, povraćanje te glavobolju. Budući da simptomi hipertenzivne bolesti u trudnoći (hipertenzija i proteinurija) mogu biti blagi ili čak i odsutni, HELLP sindrom često bude zamijenjen s drugim bolestima kao što su kolecistitis, ezofagitis, gastritis, idiopatska trombocitopenija.[65] Schroder i suradnici u svojoj su studiji pokazali da je u svega 2/14 pacijentica koje su došle u bolnicu sa simptomima HELLP sindroma odmah postavljena dijagnoza te da prosječno vrijeme od dolaska do postavljanja dijagnoze iznosi 8 dana.[66]

Dijagnoza. Rana dijagnostika HELLP sindroma od presudne je važnosti te stoga svaku ženu koja se prezentira općom slabošću te simptomima nalik gripi u trećem trimestru treba tretirati kao potencijalni HELLP sindrom i poduzeti odgovarajuće dijagnostičke postupke, prije svega kompletnu krvnu sliku te testove jetrene funkcije.[67]

Trombocitopenija je jedan od najkonstantnijih znakova HELLP sindroma te stoga treba pobuditi sumnju kod svake pacijentice tijekom trudnoće.[68] Serumske transaminaze mogu biti vrlo visoke – i do 4000 U/L, ali su blaža povećanja tipičniji nalaz. Budući da u početku hemolize hematokrit može često biti i normalan, nije pouzdan marker početka hemolize u HELLP sindromu. Boljim pokazateljem hemolize pokazala se vrijednost serumskog haptoglobina osobito ako su vrijednosti hematokrita normalne.[69]

Koagulacijski su testovi (protrombinsko vrijeme, parcijalno tromboplastinsko vrijeme te vrijednosti fibrinogena) kod HELLP sindroma obično normalni. Pad fibrinogena ispod 3 g/L treba pobuditi sumnju na razvitak diseminirane intravaskularne koagulopatije.

Najnoviji podaci iz literature upućuju da bi pozitivni D-dimer-test mogao poslužiti kao pretkazatelj HELLP sindroma u trudnica sa znakovima preeklampsije budući da je vrlo osjetljiv pokazatelj supkliničke koagulopatije te može biti pozitivan i prije ostalih koagulacijskih testova.[70]

Postupak. Uspješna terapija HELLP sindroma koja je preduvjet za uspješan ishod trudnoće i za majku i za dijete temelji se na ranoj dijagnozi te pravodobnom početku terapije. Današnji pristup u terapiji HELLP sindroma više nije hitan porođaj kao što je bio slučaj kad je sindrom prvi put prepoznat,[71] već se smatra da danas terapiju treba prilagoditi individualno stanju majke i djeteta te procijenjenoj gestacijskoj dobi djeteta.[72] Nedavno provedeno istraživanje pokazalo je da morbiditet i mortalitet nisu značajno povećani ako se u pravilno izabranih pacijentica s HELLP sindromom primijeni konzervativno liječenje.[72]

Kod trudnica koje su pogodne za konzervativni tretman treba biti postignuta adekvatna kontrola krvnog tlaka, oligurija treba odgovarati na primjenu tekućine, a povišene vrijednosti jetrenih enzima ne bi trebale biti udružene s bolima u gornjem dijelu abdomena. U takvih se trudnica pokazalo da se trudnoća može produžiti do 15 dana ako je osigurana adekvatna skrb u centrima tercijarne razine s pristupom jedinici intenzivne neonatalne skrbi.[73]

Trudnice s HELLP sindromom trebale bi također rutinski primati kortikosteroidnu terapiju. Naime, pokazalo se da je antenatalna primjena kortikosteroida u visokim dozama od 10 mg svakih 12 sati udružena sa značajnim poboljšanjem laboratorijskih parametara koji su povezani s HELLP sindromom.[74] Kortikosteroidnu terapiju u trudnica s HELLP sindromom trebalo bi početi ako je broj trombocita manji od 100×10^9 stanica/L i treba ju kontinuirano primjenjivati do poboljšanja laboratorijskih parametara.

U terapiji HELLP sindroma opravdana je i profilaktička primjena magnezijeva sulfata za prevenciju eklamptičkih konvulzija bez obzira na prisutnost hipertenzije. Magnezijev sulfat primjenjuje se po standardnoj shemi kao početna doza od 4 do 6 g, nakon čega slijedi kontinuirana intravenska infuzija od 2 g/sat.[75]

Komplikacije. U 1–25% trudnica s HELLP sindromom razvije se neka od ozbiljnih komplikacija kao što su diseminirana intravaskularna koagulopatija, abrupcija placente, adultni oblik respiratornog distres sindroma, plućni edem, supkapsularni hematom ili čak ruptura jetre. Velik broj trudnica također je prisiljen primati krvne nadomjeske osobito ako je broj trombocita niži od 50×10^9/L, a porođaj se dovršava carskim rezom.[73]

Eklampsija

Eklampsija se definira kao pojava konvulzija u trudnice sa znakovima preeklampsije u odsutnosti drugih organskih bolesti središnjega živčanog sustava i jedan je od vodećih uzroka mortaliteta majki dijelom svijeta. Učestalost eklampsije varira u različitim dijelovima svijeta. U Europi i drugim razvijenim djelovima svijeta kao što su Sjedinjene Američke Države učestalost se eklampsije kreće otprilike 1/2000 porođaja.[76,77] Nasuprot tomu u zemljama u razvoju je učestalost značajno viša i kreće se otprilike između 1/100–1/1700 porođaja.[78,79] U Hrvatskoj je posljednjih nekoliko godina zabilježen pad učestalosti eklampsije tako da je prema zadnjim podacima iz 2000. godine učestalost iznosila 0,3/1000 porođaja.[80]

Iako je rijetka, eklampsija još uvijek značajno pridonosi maternalnomu mortalitetu te je odgovorna za godišnje više od 50000 majčinih smrti diljem svijeta.[81] U nerazvijenim zemljama gdje je antenatalna skrb još uvijek loša na vodećem su mjestu smrtnosti vezane uz trudnoću i porođaj sepsa i krvarenje, no s poboljšanjem skrbi smrtnost vezana uz preeklampsiju/eklampsiju dobiva sve više na značenju.

Etiologija i rizični faktor. Eklampsija je multisistemska bolest čiji uzrok kao ni kod preeklampsije nije razjašnjen. Rizični faktori vezani uz preeklampsiju/eklampsiju opisani su u velikom broju različitih istraživanja. Tako se pokazalo da je rizik otprilike tri puta povećan u primigravida, žena mlađe životne dobi te kod multifetalnih trudnoća.[77,82,83] Isto se tako pokazalo da za preeklampsiju/eklampsiju najvjerojatnije postoji genska podloga tako da kćeri i sestre preeklamptičkih žena imaju i do četiri puta povećan rizik od nastanka preeklampsije.[82,83] Od ostalih rizičnih faktora koji sa sobom nose 1–2 puta povećani rizik treba spomenuti multipare koje su začele trudnoću s novim partnerom, neudane žene, prethodnu trudnoću kompliciranu preeklampsijom,[77,82–84] dijabetes te podatak o bubrežnim bolestima i hipertenziji izvan trudnoće.[85,86] Iz do sada neutvrđenog razloga žene koje konzumiraju duhan u trudnoći imaju snižen rizik.[85]

Klinička slika. Eklamptički napadaj sastoji se od eklamptičke konvulzije epileptiformnog tipa. Razlikuje se tonička faza generalizirane mišićne kontrakcije za vrijeme koje žena gubi svijest i postaje cijanotična s pjenom na ustima. U toj fazi može biti vidljiv i opistotonus zbog snažne kontrakcije leđnih mišića. Ta prva faza najčešće traje otprilike pola minute, nakon nje slijedi klonička faza koja je obilježena naizmjeničnim trzajevima mišića, a može trajati i do nekoliko minuta. Nakon završetka napadaja bolesnica može biti kratko vrijeme bez svijesti. Treba spomenuti da za vrijeme samog napadaja može doći do inhalacije želučanog sadržaja, ugriza za jezik, pada s kreveta ili neke druge ozljede. Pravodobnim počinjanjem terapije obično ne dolazi do ponovljenih konvulzija.

Liječenje i postupak kod eklampsije

Terapija eklampsije velik je izazov za svakog liječnika, ali istodobno i predmet brojnih rasprava diljem svijeta budući da još nema jedinstvenog stajališta koji bi lijek bio najbolji za liječenje i prevenciju eklampsije.

Standardni pristup u terapiji eklampsije je:

- Osigurati adekvatnu funkciju kardiorespiratornog sustava
- Suzbiti eklamptički napadaj primjenom jednog od antikonvulzivnih lijekova koji se danas rabe
- Spriječiti pojavu novih eklamptičkih napadaja
- Sniziti krvni tlak ako prelazi 160/110 mmHg
- Stabilizirati bolesnicu i osigurati uvjete za definitivnu terapiju, a to je porođaj.

Opće mjere. Bolesnicu koja ima eklamptički napadaj treba postaviti u lijevi bočni položaj, osigurati prohodnost dišnih putova te adekvatnu oksigenaciju primjenom kisika najčešće putem nosne maske.

Antikonvulzivna terapija. U liječenju eklampsije danas se primjenjuje nekoliko lijekova, a njihova se djelotvornost testira u brojnim istraživanjima diljem svijeta. To su magnezijev sulfat, diazepam i fenitoin.[87–90] Nedavno provedena velika multinacionalna studija pokazala je da bi od ta tri lijeka danas prednost u liječenju i prevenciji eklampsije trebalo dati magnezijevu sulfatu.

Naime, istraživanje je obuhvatilo 1687 žena s eklampsijom, a uspoređivana je djelotvornost magnezijeva sulfata u usporedbi s diazepamom i fenitoinom. Glavni parametri učinkovitosti svakoga pojedinog lijeka bili su: 1. učestalost ponavljanih konvulzija i 2. smrtnost majki.

Pokazalo se da žene koje su primale magnezijev sulfat imaju 52% manji rizik od ponavljanih konvulzija u usporedbi s onima koje su primale diazepam, odnosno 67% manji rizik od onih koje su primale fenitoin. Isto tako smrtnost je majki bila niža među ženama koje su primale magnezijev sulfat u usporedbi s onima koje su primale diazepam ili fenitoin iako ta razlika nije bila statistički značajna.[87]

Magnezijev sulfat. Magnezijev sulfat se kao lijek primjenjuje već više od pola stoljeća, a prvi podaci o njegovoj primjeni sežu još u daleku 1900. godinu kada je primijenjen prvi put kao intratekalna injekcija za kontrolu tetaničkih konvulzija.[91,92] S vremenom je primijećen i njegov povoljni učinak u kontroli eklamptičkih konvulzija pa se počinje kontinuirano rabiti, i to uglavnom u Sjedinjenim Državama kao glavni lijek za liječenje i prevenciju eklampsije, a manje u ostalim dijelovima svijeta gdje je prednost dana drugim antikonvulzivnim lijekovima kao što je diazepam.[93]

Točan mehanizam djelovanja magnezijeva sulfata nije potpuno razjašnjen, ali se danas smatra da bi mogao uzrokovati cerebralnu vazodilataciju s posljedičnom redukcijom cerebralne ishemije koja je najvjerojatnije povezana s teškim cerebralnim vazospazmom.[94] Belfort i suradnici u svojoj su studiji u kojoj su mjerili pulzirajući indeks srednje cerebralne arterije u žena s eklampsijom koje su tretirane magnezijevim sulfatom upozorili na njegov vazodilatacijski učinak.[94] Postoje i dokazi da bi vazospazam kod preeklampsije i eklampsije mogao biti posljedica disfunkcije endotelnih stanica, a pokazalo se da magnezijev sulfat *in vivo* i *in vitro* povećava produkciju endotelnih vazodilatatornih prostaglandina.[91]

U plazmi magnezijev sulfat uglavnom cirkulira nevezan za proteine plazme te se gotovo potpuno izlučuje urinom. U proksimalnom tubulu reapsorbira se procesom koji je ovisan o transportnome maksimumu (T_{max}) pa će količina izlučenog magnezija ovisiti o količini filtriranog magnezija, tj. o glomerularnoj filtraciji te o transportnom maksimumu za magnezij. S kliničkog stajališta to je osobito važno u bolesnica s poremećenom bubrežnom funkcijom.

Dva su načina primjene magnezijeva sulfata ($MgSO_4 \cdot 7H_2O$) danas u upotrebi. Prvi je intramuskularni način primjene koji je predložio Pritchard,[95] a drugi intravenski način predložen od Zuspana.[96] U literaturi ne postoje podaci o prednostima jednog načina primjene u odnosu na drugi. Intramuskularni način je jednostavniji za primjenu iako intramuskularne injekcije katkad mogu biti vrlo bolne, dok se intravenskim načinom primjene postižu više koncentracije magnezijeva sulfata u krvi.

Bez obzira na to za koji se način odlučili preporuka je da se počne s početnom dozom od 4 do 6 g u obliku intravenske infuzije tijekom 3–5 minuta koja ima za cilj uspostaviti terapijsku koncentraciju magnezijeva sulfat u krvi koja iznosi 4–8 mg/dl.[92,97] Nakon toga se primjenjuje doza održavanja koja se kod intramuskularnog načina primjene sastoji od 2×5 g ($MgSO_4 \cdot 7H_2O$) duboko u svaki gluteus te zatim svaka 4 h po 5 g naizmjenice u svaki gluteus. Kod intravenskog načina primjene slijedi kontinuirana intravenska infuzija od 1 do 2 g/h. Zuspanov protokol s vremenom je modificirao Sibai koji je u svojoj studiji pokazao da se svega u 1,7% bolesnica kod kojih se rabi kontinuirana infuzija od 1 g/h postiže terapijska koncentracija magnezijeva sulfata u krvi.[98]

Stoga je za kliničku primjenu predložio modifikaciju Pritchardova i Zuspanova protokola koja se sastoji od početne doze od 4 do 6 g nakon čega slijedi kontinuirana iv. infuzija od 2 g/h.[99] Terapiju magnezijevim sulfatom trebalo bi nastaviti najmanje 24 h nakon porođaja tj. nakon nastupa zadnje konvulzije.

Jedna od vrlo važnih karakteristika magnezijeva sulfata jest da u terapijskim koncentracijama ne pokazuje štetan učinak na fetus i neonatus za razliku od diazepama koji ima znatan sedacijski učinak.

U terapijskim koncentracijama magnezijev sulfat je siguran lijek. Kod doza koje su više od terapijskih magnezijev sulfat uzrokuje prvo gubitak dubokih tetivnih refleksa koji se javlja kod doza od 9 do 12 mg/dl, a kasnije može dovesti do respiratorne depresije te respiratornog aresta.[92] Rani znakovi toksičnosti magnezijeva sulfata su mučnina, osjećaj topline, zamućen vid, slabost, somnolencija. Budući da se magnezijev sulfat iz organizma izlučuje uglavnom putem bubrega, važno je redovito pratiti količinu izlučenog urina osobito u bolesnica s oštećenom funkcijom bubrega. Osim toga vrlo je važno u pravilnim vremenskim intervalima pratiti patelarni refleks i frekvenciju disanja kako bi se na vrijeme uočili znakovi predoziranja. Ako do predoziranja ipak dođe, specifičan antidot je kalcijev glukonat primijenjen iv. u dozi od 1 g. U slučaju teške respiratorne depresije indicirana je trahealna intubacija i mehanička ventilacija.

Ostali antikonvulzivni lijekovi. U mnogim dijelovima svijeta još uvijek se kao glavni lijek za terapiju eklamptičkog napadaja primjenjuje klasični antikonvulzivni lijek diazepam. Preporuka je da se počne s početnom dozom od 10 mg iv. tijekom 2 min koja se može ponavljati ako konvulzije perzistiraju, a zatim slijedi kontinuirana intravenska infuzija od 40 mg u 500 ml fiziološke tijekom 24 h.[88] Brzinu infuzije trebalo bi prilagoditi stupnju svijesti bolesnice s ciljem da bude dobro sedirana, ali budna. Glavna zamjerka primjeni diazepama je da u visokim dozama uzrokuje hipotoniju, hipotermiju i respiratornu depresiju u vrlo visokom postotku novorođenčadi.[99]

Antihipertenzivna terapija

Cilj antihipertenzivne terapije kod teške preeklampsije i eklampsije jest sniziti krvni tlak na onu razinu na kojoj će rizik od nastanka cerebralnog krvarenja biti minimalan[100] vodeći računa da se istodobno ne ugrozi uteroplacentarni protok krvi i sam fetus. S druge strane, sniženje krvnog tlaka omogućuje produženje trudnoće i u slučajevima teške hipertenzije koja zahtijeva hitan porođaj. Općenito je prihvaćeno mišljenje da je granična vrijednost krvnog tlaka kod koje treba početi antihipertenzivnu terapiju vrijednost dijastoličkog tlaka veća od 110 mmHg (14,7 kPa). Pritom treba voditi računa da se krvni tlak ne snizi ispod vrijednosti dijastoličkog tlaka od 90 do 100 mmHg (12,0–13,3 kPa) kako se ne bi ugrozio uteroplacentarni protok krvi koji je kod preeklampsije i eklampsije ionako znatno reduciran.

Danas postoji velik broj lijekova za terapiju akutne hipertenzije u trudnoći. Prema podatcima iz literature ni jednom od njih ne može se dati apsolutna prednost pa će izbor prije svega ovisiti o osobnoj preferenciji samog liječnika te o dostupnosti lijeka.

Najčešće primjenjivani lijekovi su:

Urapidil. Urapidil je jedan od lijekova prvog izbora u liječenju hipertenzivne krize u trudnoći (eklampsija i teška preeklampsija). Ubraja se u skupinu blokatora postsinaptičkih alfa-1-adrenergičkih receptora s centralnim i perifernim djelovanjem. Centralno stimulira 5-HT IA-receptore djelujući na aktivnost centra za regulaciju cirkulacije i tako sprječava refleksnu aktivaciju simpatičkoga živčanog sustava te posljedično porast krvnog tlaka i tahikardiju. Periferno blokira postsinaptičke alfa-1-adrenergičke receptore inhibirajući simpatičku vazokonstrikciju, što smanjuje periferni vaskularni otpor. Daje se kao intravenska injekcija u dozi od 10 do 50 mg ili dugotrajna infuzija u dozi do 250 mg u 500 ml kompatibilne infuzijske otopine. U Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a rabi se više od 20 godina u liječenju teških preeklampsija i eklampsija. Prednost mu je što se može davati dugotrajno u infuziji i nisu primijećene nuspojave.

Hidralazin. Ubraja se u skupinu vazodilatatornih antihipertenziva s primarnim učnikom na arteriole. Od nuspojava treba istaknuti glavobolje i bol u epigastriju, što se može preklapati sa simptomima prijeteće eklampsije.[100] U terapiji prijetećih i konvulzivnih eklampsija primjenjuje se u bolusu intravenski u dozi od 5 do 10 mg koja se može višekratno ponoviti s razmakom od 15 do 20 minuta.[85]

Diazoksid. Diazoksid ima sličnu strukturu kao tiazidski diuretici, ali nema diuretski učinak. Međutim kao direktni vazodilatator ima snažan antihipertenzivni učinak.

Labetalol. Labetalol spada u skupinu neselektivnih blokatora β-receptora te podjednako blokira i α_1 i β-receptore. U jednoj studiji koja je uspoređivala učinak hidralazina i labetalola našlo se da hidralazin efikasnije snižava srednji krvni tlak, dok je učinak labetalola bio brži.[101]

α-metildopa. Lijek je koji svoj antihipertenzivni učinak ostvaruje prije svega učinkom na središnji živčani sustav, i to na skupinu α_2-adrenergičkih receptora. Glavni mu je nedostatak odgođeni početak djelovanja (4–6 h) čak i nakon intravenske primjene, što ograničava njegovu primjenu u slučajevima kad treba hitno sniziti krvni tlak. Međutim, α-metildopa još uvijek ostaje lijek izbora u liječenju blage do umjerene hipertenzije u trudnoći iako nije pogodna za hitno sniženje krvnog tlaka. Važna prednost metildope je u tome što se pokazala sigurnim lijekom i za majku i za dijete.

Nifedipin. Nifedipin je blokator kalcijskih kanala i ima vazodilatacijski učinak na arteriole i vene te snizuje periferni otpor. Primjenuje se u dozi od 10 mg peroralno s mogućnošću višestruke primjene unutar 30 minuta. Ima brz početak djelovanja već nakon 3 min s maksimalnim djelovanjem nakon jednog sata.

Nadoknada tekućine i elektrolita

Nadoknada tekućine vrlo je važna u terapiji teške preeklampsije i eklampsije. Za razliku od normalne trudnoće kod eklamptičkih trudnica intravaskularni volumen je znatno reduciran te postoji nerazmjer u distribuciji tekućine između intravaskularnog i ekstravaskularnog prostora. Naime ekstravaskularni prostor je povećan na račun intravaskularnoga. Stoga treba biti oprezan kod primjene tekućine kako se ne bi prevelikom infuzijom potakao nastanak plućnog i moždanog edema. Najčešće se primjenjuje Ringerova otopina u količini od 60 do 100 ml/h.

Terapija preeklampsije

Jedina definitivna terapija preeklampsije koja zaustavlja patofiziološki proces koji je uzrokovao samu bolest jest porođaj. Svi ostali oblici terapije imaju samo palijativni učinak, tj. ne zaustavljaju bolest, već dovode do ublažavanja postojećih simptoma i znakova bolesti te produžuju trajanje trudnoće. Prilikom donošenja odluke o dovršenju trudnoće treba voditi računa o nekoliko čimbenika: težini bolesti, tra-

janju trudnoće te stanju fetusa budući da je cilj bilo kojeg protokola za terapiju preeklampsije sigurnost majke te rađanje djeteta u dobroj kondiciji koje ima maksimalne mogućnosti za preživljenje. Općenito je prihvaćeno mišljenje da je bez obzira na težinu bolesti u slučaju terminske trudnoće dovršenje trudnoće apsolutno indicirano kako bi se izbjegle potencijalne opasnosti za majku i dijete.

Blaga preeklampsija. Trudnoća trudnice s blagom preeklampsijom koja je udaljena od termina može se kontrolirati ambulantno ako je stanje fetusa dobro. Međutim, vrlo je važno redovito kontrolirati stanje majke (krvni tlak, tjelesnu težinu, količinu proteina u mokraći te broj trombocita) i fetusa kako bi se na vrijeme uočili simptomi pogoršanja preeklampsije, što je indikacija za hospitalizaciju. Trudnici se preporučuje mirovanje uz što češće ležanje u bočnom položaju kako bi se povećao uteroplacentarni protok krvi. Stvarna učinkovitost mirovanja bilo u bolnici bilo kod kuće u trudnica s blagom preeklampsijom je kontroverzna.[102] Od dokazanih pozitivnih učinaka mirovanja treba spomenuti redukciju edema, pospješenje fetalnog rasta, usporenu progresiju bolesti te poboljšani ishod trudnoće.[103]

Teška preeklampsija. Puno veću dilemu izazivaju trudnoće komplicirane teškom preeklampsijom. Ako se teška preeklampsija razvije prije 24. tjedna trudnoće, općenito je prihvaćeno mišljenje da trudnoću treba dovršiti budući da se pokazalo da konzervativna terapija povećava i perinatalni i maternalni mortalitet i morbiditet.[104]

Dvije randomizirane studije u trudnica s teškom preeklampsijom koja se razvila između 28–34. tjedna gestacije pokazuju da konzervativna terapija uz intenzivno praćenje stanja majke i fetusa može imati povoljniji učinak na perinatalni ishod u usporedbi s agresivnom terapijom.

Prva je studija obuhvatila 95 žena s teškom preeklampsijom koje su nasumice raspoređene u dvije skupine. Prvu skupinu (n=46) činile su trudnice kod kojih je trudnoća dovršena u roku od 48 sati nakon primijenjene prve doze glukokortikoida, a drugu skupinu (n=49) trudnice kod kojih se odlučilo za produženje trudnoće uz intenzivno praćenje stanja majke (redovite kontrole krvnog tlaka, tjelesne težine) i fetusa te antihipertenzivnu terapiju. U trudnica u kojih se odlučilo za konzervativni tretman prosječno produženje trudnoće iznosilo je 15,4 dana. U istih je trudnica nađena značajno niža incidencija neonatalnih komplikacija, znatno niži postotak primitaka u jedinicu intenzivne neonatalne skrbi te značajno niža srednja dužina boravka u jedinicama intenzivne neonatalne skrbi.[105]

Druga je studija obuhvatila 58 trudnica s teškom preeklampsijom između 28–34. tjedna gestacije. Sve su trudnice na početku primile intravensku dozu magnezijeva sulfata za prevenciju konvulzija, hidralazin za kontrolu krvnog tlaka te kortikosteroide za postizanje zrelosti fetalnih pluća. 20 od 58 trudnica porođeno je 48 sati od hospitalizacije zbog majčinih ili fetalnih indikacija, a preostalih 30 randomizirano je u dvije grupe. Prvu grupu činile su trudnice u kojih je trudnoća aktivno dovršena 48 sati nakon randomizacije, a drugu grupu trudnice kod kojih se vodio konzervativni tretman s ciljem produženja trudnoće. Pokazalo se da je u grupi trudnica s konzervativnim tretmanom perinatalna smrtnost bila niža, bilo je manje neonatalnih komplikacija, a vrijeme provedeno u neonatalnim jedinicama intenzivne skrbi bilo je kraće.[106]

Treba naglasiti da je konzervativni tretman moguć u izabranim slučajevima samo u tercijarnim centrima u kojima postoje mogućnosti za intenzivno praćenje stanja majke i fetusa.[107]

Trudnice s teškom preeklampsijom nakon 34. tjedna u pravilu imaju povoljan perinatalni ishod i treba ih poroditi. U trudnica između 32–34 tjedna opravdana je primjena glukokortikoida kako bi se pospješilo sazrijevanje fetalnih pluća.[107]

Profilaksa eklampsije u trudnica s teškom eklampsijom

U trudnica s teškom i prijetećom eklampsijom opravdana je profilaktička primjena antikonvulzivne terapije budući da kod tih trudnica postoji povećana opasnost od nastanka eklampsije.

U svrhu prevencije kao najpovoljniji lijek opet se pokazao magnezijev sulfat.[12] U jednoj novijoj studiji koja je uspoređivala djelotvornost magnezijeva sulfata i fenitoina u prevenciji eklampsije 10 od 1089 žena koje su primale fenitoin dobilo je eklamptički napadaj unatoč prevenciji, a od žena koje su primale magnezijev sulfat nijedna.[108] Primjenjuje se kao i kod eklampsije u dozi od 4 do 6 g polako iv. tijekom 15–20 min, a zatim se nastavlja s kontinuiranom iv. infuzijom od 1 do 2 g/h uz praćenje svih parametara koji su bitni da bi se izbjegli eventualni simptomi predoziranja. Ako nakon primjene magnezijeva sulfata ne dođe do pada krvnog tlaka, primjenjuje se jedan od gore navedenih antihipertenzivnih lijekova. U novije vrijeme kao potencijalno korisni lijek u žena s eklampsijom pokazao se i nimodipin, blokator kalcijskih kanala sa selektivnim učinkom na cerebralnu cirkulaciju u smislu cerebralne vazodilatacije.[109] Primjena antikonvulzivne terapije u trudnica s blagom preeklampsijom nije opravdana.

Porođaj

Porođaj je definitivna terapija preeklampsije i eklampsije. Za njega se treba odlučiti kada je trudnica stabilizirana, kada su prekinute konvulzije, ostvarena adekvatna kontrola krvnog tlaka te iskorigirana eventualna hipoksija. Tijekom samog porođaja treba nastaviti s primjenom magnezijeva sulfata kako bi se izbjegla pojava novih eklamptičkih napadaja. Izbor načina porođaja prije svega će ovisiti o gestacijskoj dobi te stanju majke i fetusa. U principu prednost treba dati vaginalnom načinu porođaja kako bi se izbjegao dodatni stresni učinak kirurškog zahvata na ionako poremećene fiziološke funkcije organizma. Carski rez treba rezervirati za uobičajene opstetričke indikacije. Tijekom porođaja stanje majke i fetusa treba intenzivno nadzirati budući da je vjerojatnost da fetus bude ugrožen tijekom porođaja veća nego kod zdravih trudnica.

Umjesto zaključka o hipertenziji u trudnoći

I u trudnica je najčešća primarna (esencijalna) hipertenzija koja je učestalija u trudnica starijih od 35 godina, višerotkinja i adipoznih trudnica. U većine trudnica s esencijalnom hipertenzijom nađu se samo povišene vrijednosti krvnog tlaka, a rjeđe oštećenje organa: aterosklerotske promjene krvnih žila srca, bubrega, krvarenje mrežnice i drugo. Prognoza trudnoće i njezina ishoda u trudnice s esencijalnom hipertenzijom ovisi o visini krvnog tlaka s kojim je bolesnica ušla u trudnoću, trajanju hipertenzije, kao i o stupnju sekundarnih promjena na krvožilnom sustavu. Ako su vrijednosti krvnog tlaka stalno niže od 160/100 mmHg, a u trudnice nisu nađene promjene na krvnim žilama, tada se učestalost nepovoljnog ishoda trudnoće ne razlikuje od učestalosti koju nalazimo u normotenzivnih trudnica. Više vrijednosti krvnog tlaka dovode do povećanoga perinatalnog mortaliteta i zbog toga te trudnice treba liječiti hipotenzi-

vima kao izvan trudnoće. Vrijednosti tlaka nužno je održavati u granicama što bliže normalnima. Renovaskularna hipertenzija nastaje zbog smanjenog protoka krvi kroz bubrege. U bolesnica s renovaskularnom hipertenzijom u trudnoći često dolazi do superponirane preeklampsije s velikim rizikom za majku i dijete.[110] Visoka smrtnost trudnica s koarktacijom aorte proizlazi zbog hemodinamskih promjena u trudnoći te se takvim trudnicama često predlaže prekid trudnoće. Uspješni ishodi trudnoće nakon resekcije aorte nisu uvrstili resekciju suženog dijela aorte kao zahvat preporučljiv u trudnoći. Primarni aldosteronizam obično se dijagnosticira prije ili nakon trudnoće na temelju nalaza visokog krvnog tlaka i hipokaliemije. Dijagnoza u trudnoći je otežana zbog fiziološki povećanog izlučivanja aldosterona urinom. U trudnoći je česta remisija bolesti (zbog utjecaja progesterona) tako da je prognoza trudnoće dobra često i bez liječenja.[110] Feokromocitom je rijetka, ali opasna komplikacija u trudnoći. U svih trudnica s teškom hipertenzijom preporučuje se odrediti kateholamine u krvi i vanilmandeličnu kiselinu u urinu. Mortalitet majki s feokromacitomom je visok i iznosi 20% i preporučljivo je odstraniti tumor čim se postavi dijagnoza. Lijekovi izbora su alfa (fenoksibenzamin) i betaadrenergički blokatori. Ako se feokromocitom dijagnosticira nakon 20. tjedna trudnoće, hipertenzija se liječi fenoksibenzaminom. Lijek se daje oralno u dozi od 10 mg dva puta na dan, doza lijeka se postepeno povećava na 20 mg dok se ne postigne normotenzija. Kada se dokaže fetalna zrelost, porođaj se dovršava carskim rezom, a u istom se aktu odstrani i tumor. Ako se tumor dijagnosticira prije 20. tjedna trudnoće, preporučuje se odmah odstraniti tumor. Perinatalni mortalitet je visok i iznosi više od 30% bez obzira na liječenje.[111]

Tok i razvoj arterijske hipertenzije u trudnoći teško je predvidjeti. U trećine trudnica s arterijskom hipertenzijom krvni tlak će ostati nepromijenjen tijekom cijele trudnoće, kod druge trećine će se krvni tlak smanjivati do normalnih vrijednosti, dok će se u treće trećine krvni tlak povisivati, a može se razviti i proteinurija s nastankom edema i bez njih. Prognoza za dijete ovisi o nutritivnoj i respiracijskoj funkciji placente. Često se djeca rađaju hipotrofična (ispod 10. centila) i s mekonijskom plodnom vodom. O trajanju i intenzitetu hipertenzije ovisi težina poremećaja nutritivne funkcije placente i intrauterini zastoj rasta fetusa. Kontrakcije uterusa u porođaju pogoršavaju već oštećenu respiracijsku funkciju posteljice pa je fetus ozbiljno ugrožen. To je razlog da se porođaji u žena s kroničnom hipertenzijom češće dovršavaju carskim rezom. Za dijagnozu placentarne insuficijencije u trudnoći rabe se brojne metode kao što su: klinički pregled veličine uterusa i fetusa, ultrazvučni pregled, određivanje hormona placente (HPL, estriol), amnioskopija, amniocenteza i kardiotokografija. Za nadzor fetusa u porođaju osim kardiotokografije rabi se i analiza pH fetalne krvi.

Superponirana preeklampsija značajno povećava rizik i za majku i za dijete, posebice u onih trudnica koje uz superponiranu preeklampsiju dobiju i eklampsiju. Ako i ne dođe do eklampsije, trudnice sa superponiranom preeklampsijom imaju vrlo visok perinatalni mortalitet koji iznosi i više od 20%. Dijagnoza superponirane preeklampsije postavlja se na temelju povišenja krvnog tlaka (više od 30 mmHg sistoličkog i više od 15 mmHg dijastoličkoga), nalaza proteinurije i pojave generaliziranih edema. Sve trudnice sa superponiranom preeklampsijom valja hitno uputiti u bolnicu. Kod zanemarenih slučajeva dolazi do teške i maligne hipertenzije s oligurijom i akutnim bubrežnim oštećenjem te nastankom eklamptičkih grčeva. U ovim slučajevima prognoza za majku i dijete vrlo je ozbiljna i trudnoću treba što prije dovršiti. Učestalost rađanja hipotrofične i prijevremeno rođene djece raste s težinom bolesti.

Nadzor i liječenje trudnica s arterijskom hipertenzijom

U trudnica s arterijskom hipertenzijom valja uzeti pažljivo anamnezu i učiniti sljedeće pretrage: fizikalni pregled, pregled očnog dna, EKG, rendgen pluća i srca, ureju, kreatinin, klirens kreatinina, acidum urikum, elektrolite seruma, ukupne proteine u 24-satnom urinu, urin sa sedimentom, urinokulturu s antibiogramom i brojem klica, kateholamine i vanilmandeličnu kiselinu u urinu. Potreba za hospitalizacijom određuje se na temelju težine i trajanja hipertenzije i trajanja trudnoće. Trudnice s teškim i srednje teškim oblikom arterijske hipertenzije treba intenzivnije nadzirati i naručivati ih na kontrolne preglede svaka dva tjedna, a od 34. tjedna trudnoće svaki tjedan. Potrebno im je savjetovati da leže u krevetu na lijevom boku (zbog bolje prokrvljenosti uterusa), da paze na prehranu (izbjegavati visokokaloričnu i preobilnost), ali mogu bez ograničenja soli.

U Klinici za ženske bolesti i porode u Zagrebu ne ordiniraju se hipotenzivni lijekovi trudnicama sve dok je krvni tlak ispod 150/110 mmHg. Liječenje se počinje alfa-metildopom od 250 mg 3–4 puta na dan, a prema potrebi povećava se do 500 mg 3–4 puta na dan. Jednako dobri rezultati postižu se i drugim hipotenzivnim lijekovima (hidralazin, serpasil, alfa i beta-blokatori). U slučaju povišenja krvnog tlaka više od 160/110 mmHg daje se urapidil u dugotrajnoj infuziji. Kod teške preeklampsije ili eklampsije daje se antikonvulzivni lijek – magnezijev sulfat.

LITERATURA

1. *Chesley LC.* Evolution of concepts of eclampsia. U: Bonnar J, MacGillivray J, Symmonds EM, ur. Pregnancy Hypertension. Lancester: MTP Press; 1980, str. 1–4.
2. *Simpson JY.* Contributions to the pathology and treatment of diseases of the uterus. Edin Month J Med Sci 1843;3:1009–13.
3. *Ballantyne JW.* Sphygmographic tracing in puerperal eclampsia. Edin Med J 1885;30:1007–11.
4. *Cook HW, Briggs JC.* Clinical observations on blood pressure. J Hopkins Hosp Rep 1903;11:451–5.
5. *Cruicksjank JM.* Studies of the toxaemias of pregnancy as they occur in Glasgow. J Obstetr Gynaecol Brit Emp 1923;30:541–5.
6. *Sibai BM, McCubbin JH, Anderson HD.* Eclampsia. Observation from 67 recent cases. Obstetr Gynecol 1981;58:609–13.
7. *Vokaer A.* Weight, edema, and salt in normal and toxemic pregnancies. J Gynec Obstetr Biol Reprod (Paris) 1973;2:573–88.
8. *Rippman RT.* Gestosis of late pregnancy. Gynaecologia 1968;165:12–6.
9. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. J Hypertens 1999;17:151–83.
10. *Cifkova R.* Hypertension in pregnancy: recommendation for diagnosis and treatment. J Hypertens 2000;18:1346–48.
11. National high blood pressure education program working group report on high blood pressure in pregnancy. Report of the National high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000;183 (suppl):S1–S22.
12. *Nelson TR.* A clinical study of preeclampsia. Parts I and II. J Obstet Gynaecol Brit Emp 1955;62:48.
13. *Vara P, Timonen S, Lokki O.* Toxaemia of late pregnancy: A statistical study. Acta Obstet Gynecol Scand 1965;44(suppl):3.
14. *Davies AM, Czackes JW, Sadovsky E.* Toxemia of pregnancy in Jerusalem: Epidemiological studies of a total community. Isr J Med Sci 1970;6:253.
15. *Vollman RF.* Rates of toxemia by age and parity. In Die spät Gestose (E und H-Gestose). Basel: Schwabe;1970.
16. *Adams EM, Finlayson A.* Familial aspects of preeclampsia and hypertension in pregnancy. Lancet 1961;2:1357.
17. *Chelsey LC, Cooper DW.* Genetics of hypertensions in pregnancy. Possible single-gene control of pre-eclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. Br J Obstetr Gynaecol 1986;93:898.
18. *Bosio PM, McKenna PJ, Conroy R, O'Herlihy C.* Maternal central hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy. Obstetr Gynecol 1999;94:978–84.

19. *Nisell H, Hjemdahl P, Linde B, Lunell NO.* Cardiovascular responses to isometric handgrip exercise: an invasive study in pregnancy-induced hypertension. Obstetr Gynecol 1987;70:339–43.
20. *Bosio PM, Wheeler T, Anthony F, Conroy R, O'Herlihy C, McKenna P.* Maternal plasma vascular endothelial growth factor concentrations in normal and hypertensive pregnancies and their relationship to peripheral vascular resistance. Am J Obstetr Gynecol 2001;184:146–52.
21. *Fievet P, Pleskov L, Desailly I i sur.* Plasma renin activity, blood uric acid and plasma volume in pregnancy-induced hypertension. Nephron 1985;40:429–32.
22. *Brown MA, Zammit VC, Mitar DM.* Extracellular fluid volumes in pregnancy-induced hypertension. J Hypertens 1992;10:61–8.
23. *Zondervan HA, Oosting J, Smorenberg-Schoorl ME, Treffers PE.* Maternal whole blood viscosity in pregnancy hypertension. Gynecol Obstetr Invest 1988;25:83–8.
24. *Pijnenborg R, Luyten P, Vercruysse L, Van Assche FA.* Attachement and differentiation in vitro of trophoblast from normal and preeclamptic human pregnancies. Am J Obstetr Gynecol 1996;175:30–6.
25. *DeWolf F, Robertson WB, Brosens I.* The ultrastructure of acute atherosis in hypertensive pregnancy. Am J Obstetr Gynecol 1975;123: 164–74.
26. *Robertson WB, Manning PJ.* Elastic tissue in uterine blood vessels. J Pathol 1974;112:237–43.
27. *Dekker GA, van Geijn HP.* Endothelial dysfunction in preeclampsia. Part I: Primary prevention. Therapeutic perspectives. J Perinat Med 1996;24:99–117.
28. *Dekker GA, Sibai BM.* Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. Am J Obstet Gynecol 1988;179:1359–75.
29. *Wang YP, Walsh SW, Guo JD, Zhang JY.* Maternal levels of prostacyclin, thromboxane, vitamin E, and lipid peroxides throughout normal pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1991;165:1690–4.
30. *Many A, Hubel CA, Fisher SJ, Roberts JM, Zhou Y.* Invasive cytotrophoblasts manifest evidence of oxidative stress in preeclampsia. Am J Pathol 2000;156:321–31.
31. *Staff AC, Ranheim T, Henriksen T, Halvorsen B.* 8-Iso-prostaglandin f(2alpha) reduces trophoblast invasion and matrix metalloproteinase activity. Hypertensions 2000;35:1307–13.
32. *McCarthy AL, Woolfson RG, Raju SK, Poston L.* Abnormal endothelial cell function of resistance arteries from women with preeclampsia. Am J Obstetr Gynecol 1993;168:1323–30.
33. *Seligman SP, Buyon JP, Clancy RM, Young BK, Abramson SB.* The role of nitric oxide in the pathogenesis of preeclampsia. Am J Obstetr Gynecol 1994;171:944–8.
34. *Begum S, Yamasaki M, Mochizuki M.* Urinary levels of nitric oxide metabolites in normal pregnancy and preeclampsia. J Obstetr Gynaecol Res 1996;22:551–9.
35. *Edwards DL, Arora CP, Bui DT, Castro LC.* Long-term nitric oxide blockade in the pregnant rat: effects on blood pressure and plasma levels of endothelin-1. Am J Obstetr Gynecol 1996;175:484–8.
36. *Fitzgerald DJ, Entman SS, Mulloy K, Fitzgerald GA.* Decreased prostacyclin biosynthesis preceding the clinical manifestation of pregnancy-induced hypertension. Circulation 1987;75:956–63.
37. *Goeschen K, Henkel E, Behrens O.* Plasma prostacyclin and thromboxane concentrations in 160 normotensive, hypotensive, and preeclamptic patients during pregnancy, delivery, and the post partum period. J Perinat Med 1993;21:481–9.
38. *Walsh SW.* Preeclampsia: an imbalance in placental prostacyclin and thromboxane production. Am J Obstetr Gynecol 1985;152:335–40.
39. *Walsh SW, Behr MJ, Allen NH.* Placental prostacyclin production in normal and toxemic pregnancies. Am J Obstetr Gynecol 1985;151: 110–5.
40. *Langer B, Grima M, Coquard C, Bader AM, Schlaeder G, Imbs JL.* Plasma active renin, angiotensin I, and angiotensin II during pregnancy and in preeclampsia. Obstetr Gynecol 1998;91:196–202.
41. *Brown MA, Nicholson E, Gallery ED.* Sodium-renin-aldosterone relations in normal and hypertensive pregnancy. Br J Obstetr Gynaecol 1988;95:1237–46.
42. *Anumba DO, Robson SC, Boys RJ, Ford GA.* Nitric oxide activity in the peripheral vasculature during normotensive and preeclamptic pregnancy. Am J Physiol 1999;277:H848–H854.
43. *Schiff E, Ben Baruch G, Peleg E i sur.* Immunoreactive circulating endothelin-1 in normal and hypertensive pregnancies. Am J Obstetr Gynecol 1992;166:624–8.
44. *Dekker GA, Kraayenbrink AA, Zeeman GG, van Kamp GJ.* Increased plasma levels of the novel vasoconstrictor peptide endothelin in severe pre-eclampsia. Eur J Obstetr Gynecol Reprod Biol 1991;40:215–20.
45. *Florijn KW, Derkx FH, Visser W i sur.* Plasma immunoreactive endothelin-1 in pregnant women with and without pre-eclampsia. J Cardiovasc Pharmacol 1991;17 Suppl 7:S446–8.
46. *Clark BA, Halvorson L, Sachs B, Epstein FH.* Plasma endothelin levels in preeclampsia: elevation and correlation with uric acid levels and renal impairment. Am J Obstetr Gynecol 1992;166:962–8.
47. *Nova A, Sibai BM, Barton JR, Mercer BM, Mitchell MD.* Maternal plasma level of endothelin is increased in preeclampsia. Am J Obstetr Gynecol 1991;165:724–7.
48. *Ihara Y, Sagawa N, Hasegawa M i sur.* Concentrations of endothelin-1 in maternal and umbilical cord blood at various stages of pregnancy. J Cardiovasc Pharmacol 1991;17 Suppl 7:S443–5.
49. *Rust OA, Bofill JA, Zappe DH i sur.* The origin of endothelin-1 in patients with severe preeclampsia. Obstetr Gynecol 1997;89:754–7.
50. *Greenberg SG, Baker RS, Yang D, Clark KE.* Effects of continuous infusion of endothelin-1 in pregnant sheep. Hypertension 1997;30:1585–90.
51. *Rowland BL, Vermillion ST, Roudebush WE.* Elevated circulating concentrations of platelet activating factor in preeclampsia. Am J Obstetr Gynecol 2000;183:930–2.
52. *Djelmiš J i sur.* Hipertenzija u trudnoći. Zagreb: Josip Djelmiš, 2002; 43–51.
53. *Chesley LC.* Hypertensive disorders in pregnancy. New York: Appleton-Century-Crofts; 1978.
54. *MacGillivray I.* Some observations on the incidence of preeclampsia. J Obstetr Gynecol 1958;65:536–9.
55. *Tervila I, Goecke C, Timonen S.* Estimation of gestosis of pregnancy (EPH-gestosis). Acta Obstetr Gynecol Scand 1973;52:235
56. *Pollak VE, Nettles JB.* The kidney in toxemia of pregnancy: A clinical and pathological study based on renal biopses. Medicine 1960;39–469.
57. *Jaffe G, Shatz H.* Ocular manifestation of preeclampsia. Am J Ophthalmol 1986;103:309.
58. *Finnerty FA.* Toxemia of pregnancy as seen by an internist: An analysis of 1.081 patients. Ann Intern Med 1956;44:358.
59. *Sibiai BM, McCubbin JH, Anderson GD i sur.* Eclampsia: I. Observation from 67 recent cases. Obstetr Gynecol. 1981;58:609.
60. *Gleeson R, Farrell J, Doyle M, Walshe JJ.* HELLP syndrome: a condition of varied presentation. Ir J Med Sci 1996;165:265–7.
61. *Sibai BM.* The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? Am J Obstetr Gynecol 1990;162:311–6.
62. *Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM.* Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. Am J Obstetr Gynecol 1996; 175:460–4.
63. *Martin JN Jr, Blake PG, Lowry SL i sur.* Pregnancy complicated by preeclampsia-eclampsia with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: how rapid is postpartum recovery? Obstetr Gynecol 1990;76(5 pt 1):737–41.
64. *Sibai BM, Ramadan MK, Usta I i sur.* Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). Am J Obstetr Gynecol 1993;169:1000–6.
65. *Wolf JL.* Liver disease in pregnancy. Med Clin North Am 1996;80: 1167–87.
66. *Schroder W, Heyl W.* HELLP-syndrome. Difficulties in diagnosis and therapy of a severe form of preeclampsia. Clin Exp Obstetr Gynecol 1993;20:88–94.
67. *Tomsen TR.* HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) presenting as generalized malaise. Am J Obstetr Gynecol 1995;172:1876–90.
68. *Magann EF, Chauhan SP, Naef RW i sur.* Standard parameters of preeclampsia: can the clinician depend upon them to reliably identify the patient with the HELLP syndrome? Aust N Z J Obstetr Gynaecol 1993;33:122–6.
69. *Poldre PA.* Haptoglobin helps diagnose the HELLP syndrome. Am J Obstetr Gynecol 1987;157:1267.
70. *Neiger R, Trofatter MO, Trofatter KF Jr.* D-dimer test for early detection of HELLP syndrome. South Med J 1995;88:416–9.
71. *Weinstein L.* Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. Am J Obstetr Gynecol 1982;142:159–67.
72. *Sibai BM, Frangieh AY.* Management of severe preeclampsia. Curr Opin Obstetr Gynecol 1996;8:110–3.
73. *Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA.* Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. Am J Obstetr Gynecol 1994;171: 818–22.
74. *Magann EF, Bass D, Chauhan SP i sur.* Antepartum corticosteroids: disease stabilization in patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). Am J Obstetr Gynecol 1994;171:1148–53.
75. *Sibai BM.* Magnesium sulfate is the ideal anticonvulsant in preeclampsia-eclampsia. Am J Obstetr Gynecol 1990;162:1141–5.
76. *Douglas KA, Redman CGW.* Eclampsia in the United Kingdom. Br Med J 1994;309:395–400.
77. *Saftlas AF, Olson DR, Franks AL i sur.* Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States 1979–1986. Am J Obstetr Gynecol 1990;163:460–5.
78. *Crowther CA.* Eclampsia at Harare Maternity Hospital – An epidemiological study. S Afr Med J 1985;68:927–9.

79. *Bergstom S, Povey G, Songane F, Ching C.* Seasonal incidence of eclampsia and its relationship to meteorological data in Mozambique. J Perinat Med 1992;20:153–8.
80. *Dražančić A, Rodin U.* Perinatalni mortalitet u Republici Hrvatskoj u 2000. godini. Ginaecol Perinat 2002;11(1):1–14.
81. *Duley L.* Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin America and the Carribean. Br J Obstetr Gynaecol 1992;99:547–53.
82. *De Groot CJM, Taylor RN.* New insights in the etiology of preeclampsia. Ann Med 1993;25:243–9.
83. *Coonrod DV, Hickok DE, Zhu K i sur.* Risk factors for preeclampsia in twin pregnancies: A population based cohort study. Obstet Gynecol 1995;85:645–50.
84. *Klonoff-Cohen MS, Savitz DA, Cetalo RC i sur.* An epidemiologic study of contraception and preeclampsia. JAMA 1989; 262: 3143–3147.
85. *Stone JL, Lockwood CJ, Berkowitz GS i sur.* Risk factors for severe preeclampsia. Obstetr Gynecol 1994;83:357–61.
86. *Easterling TR, Benedetti TJ.* Preeclampsia: A hyperdinamic disease model. Am J Obstetr Gynecol 1989;160:1447–53.
87. Eclampsia Trial Collaborative Group. Which anticonvulsant with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. Lancet 1995;345:1455–63.
88. *Crowther C.* Magnesium sulphate versus diazepam in the management of eclampsia: a randomised controlled trial. Br J Obstetr Gynecol 1990;97:110–7.
89. *Friedman SA, Lim KH, Baker CA, Repke JT.* Phenytoin versus magnesium sulphate in preeclampsia: a pilot study. Am J Perinat 1993; 10:233–8.
90. *Appleton MP, Kuehl TJ, Raebel M i sur.* Magnesium sulphate versus phenytoin for seizure prophylaxis in pregnancy induced hypertension. Am J Obstetr Gynecol 1991;165:907–13.
91. *Roberts JM.* Magnesium for preeclampsia and eclampsia. N Engl J Med 1995;333:250–1.
92. *Witlin AG, Sibai BM.* Magnesium sulphate therapy in preeclampsia and eclampsia. Obstetr Gynecol 1998;92:883–9.
93. *Hutton JD, James DK, Stirrat GM, Douglas KA, Redman CWG.* Management of severe pre-eclampsia and eclampsia by UK consultants. Br J Obstetr Gynaecol 1992;99:554–6.
94. *Belfort MA, Moise KJ.* Effect of magnesium sulphate on brain blood flow in preeclampsia: randomised placebo controlled study. Am J Obstetr Gynecol 1992;167:661–6.
95. *Prichard JA.* Cunningham FG, Prichard SA. The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia: evaluation of 245 cases. Am J Obstetr Gynecol 1984;148:951–63.
96. *Zuspan FP.* Problems encoutered in the treatment of pregnancy induced hypertension. A point of view. Am J Obstetr Gynecol 1978;131:591–7.
97. *Barton JR, Sibai BM.* Management of severe hypertension in pregnancy. U: Walker JJ, ur. Hypertension in Pregnancy. Glasgow/Leeds: Chapman & Hall; 1997, str. 281–309.
98. *Sibai BM, Lipshitz J, Anderson GD, Dilts PV.* Reassessment of intravenous $MgSO_4$ therapy in preeclampsia/eclampsia. Obstetr Gynecol 1981;57:199–202.
99. *Sibai BM.* Magnesium sulphate is the ideal anticonvulsant in preeclampsia-eclampsia. Am J Obstetr Gynecol 1990;162:1141–5.
100. *Redman CWG, Roberts JM.* Management of pre-eclampsia. Lancet 1993;341:1451–4.
101. *Mabie WC, Gonzalez AR, Sibai BM, Amon E.* A comparative trial of labetalol and hydralazine in acute management of severe hypertension complicating pregnancy. Obstetr Gynecol 1987;70:328.
102. *Sibai BM.* Drug therapy: treatment of hypertension in pregnant women. N Engl J Med 1996;335:257–65.
103. *Sibai BM, Barton JR, Akl S, Sarinoglu C, Mercer BM.* A randomized prospective comparison of nifedipine and bed rest versus bed rest alone in the management of preeclampsia remote from term. Am J Obstetr Gynecol 1992;167:879–84.
104. *Sibai BM, Akl S, Fairlie F, Moretti M.* A protocol for managing severe preeclampsia in the second trimester. Am J Obstetr Gynecol 1990; 163:733–8.
105. *Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA.* Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28–32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. Am J Obstetr Gynecol 1994; 171:818–20.
106. *Odendaal HJ, Pattinson RC, Bam R, Grove D, Kotze TJ.* Aggressive or expectant management for patients with severe preeclampsia between 28–34 weekžs gestation: a randomized controlled trial. Obstetr Gynecol 1990;76:1070–5.
107. *Bolte AC, Van Geijn HP, Dekker GA.* Management and monitoring of severe preeclampsia. EJOG 2001;96:8–20.
108. Lucas MJ, Leveno KJ, Cunningham FG. A comparison of magnesium sulphate with phenytoin for the prevention of eclampsia. N Engl J Med 1995;333:201–5.
109. *Belfort MA, Carpenter RJ Jr, Kirschon B, Saade GR, Moise KJ Jr.* The use of nimodipin in a patient with ecclampsia: color flow Doppler demonstration of retinal artery relaxation. Am J Obstetr Gynecol 1993;169:204–6.
110. *Sibai BM.* Diagnosis and management of chronic hypertension in pregnancy. Obstetr Gynecol 1991;78:451–61.
111. *Fudge TI, McKinnon WMP, Greary WL.* Current surgical management of pheochromocytoma during pregnancy. Arch Surg 1980;115: 1234–9.

REGULACIJA KRVNOG TLAKA U BOLESNIKA NA DIJALIZI

REGULATION OF BLOOD PRESSURE IN DIALYZED PATIENTS

PETAR KES, NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ, IVANA JURIĆ, BRUNA BRUNETTA*

Deskriptori: Hipertenzija – etiologija, patofiziologija, liječenje; Kronična bolest bubrega – liječenje, komplikacije; Hemodijaliza – neželjeni učinci

Sažetak. Do 90% bolesnika na hemodijalizi (HD) ima krvni tlak viši od 140/90 mmHg, što donosi rizik od razvoja srčanožilnih bolesti i visoku smrtnost. Cilj liječenja hipertenzije u HD bolesnika je normaliziranje krvnog tlaka. Najvažniju ulogu u regulaciji krvnog tlaka kod bolesnika na HD ima regulacija volumena tekućina, ali nisu zanemarivi ni drugi čimbenici kao što su aktivacija simpatičkog živčanog sustava i poremećena vazodilatacija s posljedičnim promjenama žilnog otpora, sekundarni hiperparatiroidizam i njegovi učinci na ravnotežu kalcija i kontraktilnost glatkih mišićnih stanica krvnih žila, korekcija bubrežne anemije primjenom eritropoetina, regulacija unosa soli, učestalost i trajanje postupaka hemodijalize. Za

* **Zavod za dijalizu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb** (prof. dr. sc. Petar Kes, dr. med.; dr. sc. Nikolina Bašić-Jukić, dr. med.; Ivana Jurić, dr. med.; Bruna Brunetta, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. P. Kes, Zavod za dijalizu, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 28. rujna 2006., prihvaćeno 11. listopada 2006.