

## Liječenje hipertenzivne bolesti u trudnoći

### *Treatment of the pregnancy hypertensive disorders*

Dubravko Habek, Sandra Moslavac, Jasna Čerkez-Habek\*

---

#### Sažetak

Liječenje hipertenzivne bolesti u trudnoći uključuje antihipertenzivnu terapiju, antikonvulzivnu profilaksu, kontroliranu ekspanziju volumena (onkotsku terapiju), liječenje poremećaja koagulacije, te dovršenje trudnoće. Ciljevi antihipertenzivne terapije jesu: smanjiti povišeni periferni otpor, povećati perfuziju tkiva, uključujući uteroplacentarnu i fetalnu perfuziju, te spriječiti eklamptični napad, razvoj progresivne bolesti i HELLP sindroma. Preporučljivi antihipertenzivi jesu urapidil, nifedipin, labetalol, metildopa, dihidralazin i magnezijev sulfat. Oprezno onkotsko liječenje 6% hidrosietilškrobom ili dekstranima ima za cilj poboljšanje reducirane mikroperfuzije uteroplacentarnog bazena, izovolemičnu hemodiluciju, te tromboprofilaksu. Liječenje aspirinom nije pokazalo poboljšanje u perinatalnom ishodu. Niskomolekularni heparin se profilaktički preporučuje kod teške preeklampsije, teške kronične hipertenzije, nefropatije, transplantacije bubrega i antifosfolipidnih protutijela. Liječenje zahtijeva praćenje hemodinamskog i koagulacijskog statusa, te statusa fetoplacentarne jedinice biofizičkim profilom i doplersonografskim nadzorom.

**Ključne riječi:** hipertenzija, trudnoća, liječenje

---

#### Summary

The management of preeclampsia includes antihypertensive therapy, anticonvulsant prophylaxis, controlled volume expansion (oncotic therapy), treatment of coagulation disorders and termination of pregnancy. Antihypertensives include nifedipin, urapidil, labetalol, methyldopa, dihydralazine and magnesium-sulfat. Oncotic treatment with 6% hydroxyethyl starch or dextrans is used to improve the reduced microperfusion of the uteroplacental unit, isovolemic hemodilution, and thromboprophylaxis. Aspirin therapy failed to show any perinatal outcome improvement. Low molecular heparin is recommended as prophylaxis in severe preeclampsia, severe chronic hypertension, nephropathy, kidney transplantation, and anti-phospholipid antibodies. The treatment requires monitoring of the maternal hemodynamic and coagulation status, and of the fetoplacental unit status by biophysical profile and doppler sonography control.

**Key words:** hypertension, pregnancy, therapy

*Med Jad 2011;41(1-2):23-35*

#### Uvod

Trudnoćom povezani hipertenzivni poremećaj (*engl. Pregnancy Associated Hypertensive Disorders – PAHD*) uključuje gestacijsku hipertenziju (prije: trudnoćom induciranu hipertenziju, *engl. Pregnancy Induced Hypertension-PIH*) kao monosimptomatsku, do preeklampsije (PE), eklampsije (E) i HELLP sindroma (*engl. Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets*) kao multiorganskog, polisimptomatskog sindroma.<sup>1</sup> PAHD ima pojavnost 5 – 10%; od toga je 70% gestacijska hipertenzivna bolest (PIH, PE i E), a 30% kronična preegzistentna hipertenzija. PIH jest trajno povišen krvni tlak (RR) >140/90 mmHg u mirovanju, u razmaku od dva sata mjerenja

iza 20<sup>1</sup> tjedana trudnoće, a u hiperplacenzama (multipla trudnoća, molarna trudnoća, hydrops placente) i

---

<sup>1</sup> **Klinika za ginekologiju i porodništvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničke bolnice "Sveti Duh", Zagreb** (Doc. dr. sc. prim. Dubravko Habek, dr. med.); **Poliklinika "Sunce" Zagreb, Interni odjel** (Sandra Moslavac, dr. med., doc. dr. sc. Jasna Čerkez-Habek)

Adresa za dopisivanje / *Correspondence address:* Doc. dr. sc. prim. Dubravko Habek, dr. med., Klinička bolnica "Sveti Duh", Klinika za ginekologiju i porodništvo, Sveti Duh 64, 10000 Zagreb, e-mail: dubravko.habek@os.t-com.hr

Primljeno / *Received* 2010-02-22; Ispravljeno / *Revised* 2010-05-24; Prihvaćeno / *Accepted* 2010-06-15

ranije. Edemi se više ne koriste u postavljanju dijagnoze preeklampsije, jer se pojavljuju u do 60% normalnih trudnoća.<sup>2</sup> Umjerenu PE karakterizira RR > 140/90 mm Hg, proteinurija > 300 mg/ 24 sata, dok tešku PE čine oligurija, proteinurija > 5 g /24 sata, hipertenzija > 160/110, insuficijencija jetrenih funkcija u 10%, trombocitopenija, te, rijetko, edemi. U kliničkoj slici teške PE dominiraju glavobolja i oftalmološke smetnje (skotomi) koji su posljedica cerebralnoga vazospazma i edema mozga, kao i hiperrefleksija. Oštećenje endotela glomerulskih kapilara ima za posljedicu proteinuriju i visok klirens kreatinina. Diferencijalna dijagnoza PE može ići od hemolitično-uremičnoga sindroma (HUS), hepatitisa, pankreatitisa, kolecistolitijaze s kolikama do tranzitorne, cerebralne, ishemične atake, intracerebralne hemoragije ili ekspanzivnih procesa mozga. Naklemljena PE (*engl. superimposed preeclampsia, njem. p fropf präeklampsie*) jest kronična hipertenzija s novootkrivenom proteinurijom, naglim porastom postojeće proteinurije i hipertenzije, te razvojem HELLP sindroma. Prolazna hipertenzija je benigni oblik bolesti koji se javlja neposredno prije ili iza poroda, a ima važnost kao predskazatelj razvoja kasnije esencijalne hipertenzije. HELLP sindrom ili Weinsteinov sindrom predstavlja komplikaciju PE s hemolizom, povišenim jetrenim enzimima i trombocitopenijom, mada u 40% slučajeva nema simptoma poput PIH i proteinurije. Chaussierov znak je simptom epigastrične boli, prodroma teške PE i hepatomegalije, zbog lezije jetre i čest je znak u HELLP sindromu.

Smrtnost majki uslijed komplikacija HELLP sindroma iznosi 3,5 – 3,9%, a perinatalni mortalitet je oko 22,6%.<sup>3,4</sup> U novije vrijeme sugerira se i nomenklatura ELLP sindroma (*engl. Elevated Liver enzymes, Low Platelets*), s obzirom da hemolitički sindrom može izostati u oko 40%, dok mikroangiopatska anemija (hemoliza, niske vrijednosti haptoglobina, pojava fragmentocita, povišene vrijednosti indirektnog bilirubina u sindromu) pogoršava majčin perinatalni ishod. U USA se godišnje refundira oko 3 milijuna \$ za troškove liječenja i komplikacija PAHD.<sup>1-5</sup>

Hipertenzija u trudnoći jest bolest malplacentacije, bolest rane trudnoće, s ekspresijom simptoma u drugom trimestru, nakon 20. tjedna.<sup>5</sup> Endoteljska aktivacija ključni je čimbenik nastanka PE. Multietiološki supstrat uključuje intermedijarni disbalans angiogenih čimbenika, lipidnu peroksidaciju disbalansa oksidanata/antioksidanata (oksidativni stres), trombofilični polimorfizam, polimorfizam gena za angiotenzinogen, upalu i apoptozu (TNF $\alpha$ , IL 1, IL 2), poremećaj sinteze dušikova oksida, poremećaj odnosa

prostaciklina i tromboksana A2 (TxA2), alteracije serotonina, aktivacije renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava, VEGF-a (*engl. Vascular endothelial growth factor*), endotelina, neuropeptida Y, VIP-a (*engl. vasointestinal peptide*), CGRP-a (*engl. calcitonin gene-related peptide*), neurokinina B, te PAF-a (*engl. platelet activating factor*).<sup>1-5</sup>

Gent je 1974. godine dokazao da u žena koje su razvile PE, postoji prije trudnoće znatno povišena osjetljivost endotela krvnih žila na endogene presorne hormone (angiotenzin II), nego u ostalih žena; stoga gubitak vaskularne refrakternosti na Ag II ima središnju ulogu u patogenezi PE. Posljedično nastaje vazokonstrikcija, uteroplacentarna hipoperfuzija, hiperviskozitet, hemokoncentracija i smanjenje plazmatskog volumena, uz deformaciju eritrocita i povišenu agregaciju trombocita, što sve imputira povišenom sistemskom vaskularnom otporu.<sup>6</sup> U teškoj PE vrijednosti AT III su ispod 70%. U razmazu periferne krvi nalaze se shistociti kao znak mikroangiopatije uz hemokoncentraciju i trombocitopeniju, koji uz cirkulirajuće lipidne perokside znatno oštećuju endotel. Razina fibrinskih degradacijskih produkata (FDP) korelira s težinom PE, uz povišenu koncentraciju aktivina A, inhibina A, leptina i adiponektina.

Rani prediktori kasnijeg razvoja PE u asimptomatskih primigravida jesu hiperkalciurija i hiperuricemija,<sup>7</sup> alteracije PAPP-A, hipertrigliceridemija (HDL) s razvojem aterogeneze i kasnijim postpartalnim pobolom. Rizični čimbenici za nastanak PE jesu nuliparitet, dob (< 20, > 34 god), hiperplacentoze (multipla trudnoća, molarna trudnoća, neimuni hidrops), debljina (35%; BMI > 27), hipertenzija u familijarnoj anamnezi (60%), povišeni estradiolski metabolizam, afroazijatsko porijeklo, te bolesti/sindromi u kojima je mikroangiopatija i lezija endotela dominantan supstrat: diabetes melitus (24%), kronična hipertenzija, bolesti bubrega i autoimune bolesti. Smrtnost majki nakon jednog eklamptičnog napadaja iznosi 5%, a nakon više od 5 oko 40%, a većina njih su posljedica komplikacija vezanih uz neadekvatno liječenu hipertenziju. PAHD je, uz carski rez, najčešći čimbenik rizika za nastanak postpartalnog cerebrovaskularnog inzulta.<sup>8</sup> Ablacija retine se pojavljuje u 1 – 2% trudnica s teškom PE i u 10% slučajeva s E, te abrupciji placente.<sup>9</sup>

### Hemoreologija preeklampsije

Normalna je trudnoća karakterizirana redukcijom totalne vaskularne rezistencije i arterijskoga tlaka. Volumen krvi je uvećan za 30%, i to plazme za cca 35% i celularnih elemenata za 25% (fiziološka hemodilucija), a od 32. tjedna čak i do 50%. Minutni

volumen srca je povećan za 30%, a rizik tromboze je 3 – 3,5 puta veći u trudnoći zbog hiperkoagulabiliteta i hemodilucije. Koloidno-onkotski tlak plazme izvan trudnoće iznosi 20 – 22 mmHg, dok je u trudnoći 16 – 20 mmHg.<sup>2,4,5</sup> Hemoreološki PE karakteriziraju smanjeni volumen plazme, povećani intersticijski volumen, normalni ekstracelularni volumen, povećana permeabilnost kapilara, sniženi onkotski tlak plazme, značajna retencija Na, oštećenje ionskih pumpi, povišen plazmatski ANP (atrijski natriuretski peptid), hipoaldosteronemija. Viskozitet krvi i agregacija eritrocita (E) su povišeni u II trimenonu u PE, gdje je viskozitet krvi već povišen i na samom početku bolesti. Djelovanje aldosterona na mineralokortikoidne receptore povišuje RR i reapsorpciju Na, dok se efekt dvostruko povećava kod djelovanja progesterona uz aldosteron. Volumen plazme i hematokrit/hemoglobin (Htc/Hgb) su obrnuto proporcionalni, te je tako visoki volumen plazme s niskim Htc povezan, kao i obrnuto.<sup>2,4,5,8</sup> Volumen plazme najvažnija je komponenta ekstracelularnog volumena i sigurno najvažnija za perfuziju organa. Tako je u intrauterinom zastoju fetalnoga rasta (*engl. Intrauterine growth restriction-IUGR*) volumen plazme niži nego u normalnim trudnoćama, a kod PE su promjene volumena plazme povezane s hemokonzentracijom, gdje je hipovolumen plazme i odgovoran za simptome PE.<sup>4,10</sup> U teškoj PE je zbog sniženog MV srca povišeno sistolično opterećenje i smanjeno dijastoličko (volumno) opterećenje uz:

1. povišenje *flow-shear* viskoziteta zbog pojačanja agregacije E i viskoziteta plazme

2. povišenje viskoziteta plazme koji trenutno raste s porastom koncentracije fibrinogena

3. povećana agregacija E se vidi u tkivima s nižim i vrtložnim protokom krvi (bifurkacije, stenozе, arteriole, venski zalisci)

4. na mjestima turbulentnog kretanja krvi agregacija E se stalno povećava i dodatno sužuje lumen krvne žile (najniži protok se vidi u postakapilarnim venama i u interviloznim prostorima placente)

5. opstrukcija u uterinim krvnim žilama dovodi do daljnjeg oštećenja protoka u interviloznom sustavu povezanim s povišenim viskozitetom i povišenim intrakapilarnim tlakom u postkapilarnim venama, što dovodi do poremećaja kapilarnog permeabiliteta, lokalne hemokonzentracije i pojačanog stvaranja fibrinogena koji dodatno povećava viskozitet krvi

6. između viskoziteta plazme i dijastoličkog tlaka postoji signifikantna korelacija, slično kao što se opisuje i izvan trudnoće – da je 10% porasta tlaka povezano s 20% sniženja protoka krvi.<sup>10</sup>

## Liječenje preeklampsije

Liječenje PE uključuje antihipertenzivnu terapiju, antikonvulzivnu profilaksu, kontroliranu ekspanziju volumena, liječenje mogućih poremećaja koagulacije te dovršenje trudnoće.<sup>1,3,4,12</sup> Ciljevi antihipertenzivne terapije jesu: smanjiti povišeni periferni otpor, povećati perfuziju tkiva, uključujući uteroplacentarnu i fetalnu perfuziju, te spriječiti eklamptični napad, razvoj progresije bolesti i HELLP sindroma. U zadnjoj dekadi ovim je kaudelama znatno smanjen majčin mortalitet (< 1%), te perinatalni mortalitet (9,4 – 16,2%) u zapadnoeuropskim zemljama kod teških PE i HELLP sindroma.<sup>4</sup>

Završetak trudnoće zasigurno je definitivna terapija PE, imajući u obzir dob trudnoće i zrelost ploda, težinu PE, te opstetrički nalaz. Carski rez treba rezervirati za uobičajene opstetričke indikacije. Više studija potvrdilo je povoljan perinatalni ishod kod trudnica s teškom PE porođenih nakon 34. tjedna trudnoće i opravdanosti antihipertenzivne terapije. U onih između 28. – 34. tjedna indicirana je kratka primjena betametazona (2x12 mg dnevno) za stimulaciju maturacije fetalnih pluća. Indikacije za dovršenje trudnoće kod teške PE jesu: navršenih 34 tjedna trudnoće, terapijski refrakterna PE ili PIH, oligo ili anurija/6 sati, plućni edem, intrakranijska hemoragija, ruptura jetre, abrupcija posteljice, progredirajući pomak u laboratorijskim nalazima, IUGR, znaci hipoksije (patološki nalaz doplerske pretrage ili biofizikalnog profila).<sup>1-4,12</sup> Cilj terapije kod teške PE definitivno nije trenutna normalizacija tlaka. Naime, RR se kod PE ne smije snižavati prebrzo jer je autoregulacijska krivulja u hipertoničara pomaknuta udesno (prilagođena na više vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka), te se mogu javiti dodatna, često ireverzibilna oštećenja ciljnih organa.<sup>2</sup>

Farmakološko liječenje uključuje antihipertenzive i u indiciranim slučajevima onkotsku terapiju, niskomolekularni heparin i kortikosteroide, uz nefarmakološke mjere.

## Nefarmakološko liječenje

Nefarmakološko liječenje je dokazano korisno u svim stupnjevima PAHD, a kao monoterapiju treba ju razmotriti kod trudnica sa sistoličkim tlakom 140 – 149 mmHg, dijastoličkim tlakom 90 – 99 mmHg ili onih kod kojih postoje navedene vrijednosti obaju tlakova, a izmjerene su u kliničkim uvjetima.<sup>2</sup> Većina žena koje imaju prijašnju hipertenziju i razvile su u trudnoći blagu do umjerenu hipertenziju, imaju nizak rizik za nastanak kardiovaskularnih komplikacija unutar kratkoga vremenskog razdoblja trudnoće,

ishod je povoljan i za majku i za dijete kod žena s esencijalnom hipertenzijom i urednom bubrežnom funkcijom. Takve su trudnice kandidati za nefarmakološko liječenje jer nema dokaza da farmakoterapija rezultira poboljšanjem neonatalnoga ishoda,<sup>2</sup> mada ju većina opstetričara iz predostrožnosti provodi. Povoljne učinke kod blage PE ima i liječenje akupunkturom.<sup>11</sup> Dijetetski režim ima zasigurno utjecaja na prevenciju aterogeneze. Nema dokaza o djelotvornosti mjera strogoga mirovanja i neslane ishrane. Naime, "strogo mirovanje" u trudnoći koja jest hemoreološki hiperkoagulabilno stanje ima znatno veći rizik tromboemboličnih incidenata.

Umjerena tjelesna aktivnost može pogodovati boljoj uteroplacentarnoj perfuziji, perfuziji bubrega, boljoj diurezi i posljedičnom sniženju RR. Uz unos vitamina i > 65 grama proteina dnevno, trudnicama se ne preporučuje apstinencija od slane hrane, jer manjak soli izaziva hipovolemiju i posljedično smanjuje uteroplacentarnu perfuziju, koja je ionako kompromitirana; dakle, savjetuje se nedosoljavanje hrane. Ležanje na lijevome boku dokazano doprinosi stabilnosti hemodinamike majke i djeteta. Leđni položaj provocira djelomičnu opstrukciju donje šuplje vene gravidnim uterusom, smanjuje se priljev krvi u desno srce i pada minutni volumen, smanjuje se renalna perfuzija, što inducira ponovnu aktivaciju renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava i pogoršava već postojeću hipertenziju. Ležanjem na lijevom boku polučuje se smanjeni pritisak maternice na donju šuplju venu, mobilizira se izvanvaskularna tekućina, smanjuje se izlučivanje katekolamina, povećava se perfuzija bubrega, što poboljšava diurezu te poboljšava perfuzija uterusa povišenim protokom krvi kroz splahnjički bazen za oko 20%.<sup>12</sup>

### Antihipertenzivno liječenje

Literatura dokazuje da ne postoji idealan antihipertenziv u trudnoći. Indikacije za uvođenje antihipertenzivne terapije u PE jesu:

- sistolički arterijski tlak > 140 ili dijastolički arterijski tlak > 90 mmHg u žena s gestacijskom hipertenzijom bez proteinurije ili prijašnjom hipertenzijom prije 28. tjedna gestacije
- kod gestacijske hipertenzije s proteinurijom ili pojavom simptoma u bilo koje vrijeme tijekom trudnoće
- kod prijašnje hipertenzije s oštećenjem ciljnih organa
- kod prijašnje hipertenzije i superponirane hipertenzije.<sup>1-4</sup>

Sistolički arterijski tlak > 170 ili dijastolički arterijski tlak > 110 mmHg u trudnica treba shvatiti kao hitno stanje (emergenciju) koja svakako zahtijeva hospitalizaciju.<sup>2,13</sup> Dijastolički RR treba održavati oko 90 – 95 mmHg zbog smanjenja incidencije nagle hipoperfuzije posteljice, moguće posljedične ablacije placente i intrauterine smrti ploda.<sup>1-4</sup> Svi antihipertenzivi prelaze placentalnu barijeru. Početne doze antihipertenziva trebaju biti niže od standardnih zbog moguće hipotenzije i reperkusija na plod, iako za sve antihipertenzive ne postoji dovoljan broj kliničkih studija. Prekid liječenja mora biti postepen, napose blokatorima kalcijevih kanala,  $\alpha$  ili  $\beta$  blokatorima.

U nas često prepisivana kombinacija antihipertenziva s benzodiazepinima za peroralnu uporabu u liječenju PE nema nikakvo farmakološko objašnjenje; kontinuirani abusus benzodiazepina je u trudnoći kontraindiciran. Nema dokaza da benzodiazepini relaksiraju uterinu muskulaturu i poboljšavaju uteroplacentarni ili fetalni protok. Svi antihipertenzivi izlučuju se u mlijeku, a sama laktacija ne povisuje arterijski tlak. Većina antihipertenziva je prisutna u vrlo niskim koncentracijama, osim propranolola i nifedipina, čije su koncentracije u mlijeku slične onima u majčinoj plazmi, te se i ne preporučuju tijekom dojenja.<sup>2,13</sup>

**Blokatori kalcijevih kanala (antagonisti kalcija)** inhibiraju ulaz kalcijevih iona u stanicu, najčešće arteriola i mišićnih stanica miokarda. Preparati dihidropiridina (nifedipin, amlodipin, isradipin, nimodipin) djeluju angioselektivno i nemaju utjecaj na srce u terapijskim dozama, dok verapamil i diltiazem djeluju i na miokard. Kontraindicirani su u arterijskoj hipotenziji, porfiriji, stanjima šoka, valvularnim greškama, nestabilnoj angini pectoris i miokardijalnom infarktu (napose nifedipini kratka djelovanja). Diltiazem je kontraindiciran u trudnoći i dojenju. Svi blokatori kalcijevih kanala, osim amlodipina, su po FDA (*engl. Food and Drugs Administration*) klasifikaciji grupe C. Nifedipini, uz antihipertenzivno, imaju i antikonvulzivno, antiagregacijsko i tokolitičko djelovanje, te, kao i magnezij, profilaktični antieklampični efekt. Kombinira li se nifedipin s magnezijem, može izazvati tešku refrakternu hipotenziju majke i neuromuskularnu blokadu zbog sinergističkog djelovanja. Primjena nifedipina kratkoga djelovanja u niskim dozama za akutno rušenje hipertenzije može izazvati reaktivnu tahikardiju koja povećava potrošnju kisika u miokardu, naglu hipotenziju i povišeni rizik kardijalnog aresta i intrakranijskoga krvarenja u majke, te intrauterine smrti ploda. Postoje izvješća o terato-genosti nifedipina u životinja, no u čovjeka nisu zabilježene anomalije. Amlodipin i drugi dugodjelujući dihidropiridinski preparati ne izazivaju tahikar-

diju jer ostavljaju intaktne baroreceptore i kardiovaskularnu adaptaciju. Ne smije ih se uzimati s grejpfrutom. Nifedipin je siguran antihipertenziv napose u trudnoća sa znacima prijevremnog poroda, kada uz antihipertenzivni ima i tokolitički efekt.<sup>10,14</sup> O amlodipinu nema zasad dovoljno randomiziranih kliničkih studija u trudnoći i dojenju (FDA B), no u anglosaksonskoj literaturi ga preporučuju kao siguran antihipertenziv.<sup>15</sup> Nikardipin također preporučuju kao antihipertenziv drugoga reda u liječenju teške PE. Nimodipin je kalcijски antagonist koji ima izrazito vazodilatacijsko selektivno djelovanje na cerebralne krvne žile i poboljšava prokrvljenost mozga nakon vazospazama razne etiologije, nakon subarahnoidalne hemoragije (SAH) bilo koje etiologije, te kod komplikacija PE/E. Veže se na proteine plazme 95%, a eliminira se hepatičnim metabolizmom. Ordinira se preko perfusora 15 ug/kg/sat u 2 sata inicijalno, što je 5 ml/h za 70 kg tešku trudnicu. O verapamilu postoje studije o teratogenosti u I trimenonu, te se ne preporučuje tijekom trudnoće i dojenja. Magnezij je antagonist kalcija i glutamata, djelujući tako da inaktivira ione kalcija za aktivaciju miozin-kinaze na razini stanične membrane, uz to inhibira oslobađanje acetilkolina, te djeluje vazorelaksirajuće na spastične cerebralne arterije. Mg-sulfat atenuira peroksidom induciranu vazokonstrikciju u humanoј placenti.<sup>16</sup> Ima antikonvulzivno, miorelaksirajuće, hipotenzivno, sedacijsko i tokolitičko, te dokazano neuroprotektivno djelovanje.<sup>17</sup> Prolazi placentarnu barijeru i kumulira se u fetalnim tkivima, što može u višim dozama i dugotrajnoj primjeni imati za posljedicu prepatološke promjene u akceleracijama i varijabilnosti CTG-a, te ostalih fetalnih biofizikalnih aktivnosti. Mg-sulfat koji se koristi u liječenju PE ne prolongira indukciju poroda, niti povisuje incidenciju carskih rezova,<sup>18</sup> a čini se da prolongira vrijeme krvarenja u trudnoći, vjerojatno zbog antiagregacijskoga djelovanja.<sup>6</sup> Pozitivniji vazorelaksirajući učinci Mg-sulfata (kao kalcijev antagonist stimulira produkciju prostaciklina) na cerebralnu cirkulaciju dokazani su transkranijским doplerom (TCD), od fenitoina, te se i preporučuje kao antikonvulzant u eklamptičnome napadaju,<sup>19</sup> koje i značajno reducira,<sup>20,21</sup> a novije studije pokazuju uredan neuropsihologijski status u trudnica koje su uzimale Mg-sulfat.<sup>22</sup> Danas se ne preporuča intramuskularna uporaba radi bolnih injekcija i stvaranja abscesa u oko 0,5%. Pri liječenju magnezijem treba obratiti pažnju na magnezijemiju (2 – 3 mmol/L), postojanje patelarnog refleksa, (respiracija 14 – 16 /min) te adekvatne diureze (> 20 – 25 ml/h). Poremećaji srčanoga ritma javljaju se pri magnezijemiji > 7 mmol/L, kardijalni arest moguć je > 7,5 mmol/L, bradipneja > 5-6 mmol/L; glavobolje i

neurooftalmološke senzacije i gubljenje patelarnoga refleksa može se javiti kod vrijednosti magnezijemije > 5 mmol/L. Odstupanja od referentnih vrijednosti zahtijeva smanjenje doze liječenja ili prekid terapije. Antidot je ca-glukonat (10% Calcihept) 10 mL i.v. kroz 3 minute. Antagonisti Ca kanala se kumuliraju u mlijeku oko 5%, te se ne preporučuju tijekom laktacije.<sup>4,12,24</sup>

**Vazodilatatore** predstavljaju dihidralazin, diazoksid i nitro-preparati. (Di)Hidralazin izaziva izravnu dilataciju arterija i time hipotenzivni učinak, koji može biti izraženiji uz peroralnu nego parenteralnu uporabu. Mada je najprepisivaniji antihipertenziv u trudnoći u zemljama EU, sve više ima studija koje dokazuju da se hidralazin više ne bi trebao rabiti kao lijek izbora jer je njegova primjena povezana s više perinatalnih nuspojava nego što je registrirano kod ostalih lijekova.<sup>23</sup> Kod dugotrajne primjene može izazvati IUGR, zbog fetalne bradikardije i hipoperfuzije organa. Moguće nuspojave u trudnica jesu glavobolja, *flush* sindrom, vrtoglavica, mučnina, tahikardija, anginozne smetnje i parestezije, a u novorođenčeta je opisana odgođena neonatalna hipotenzija i trombocitopenija. (FDA grupa C). Diazoksid je jaki antihipertenziv s antidiuretskim djelovanjem i tokolitičkim djelovanjem. Indiciran je u slučajevima teške refrakterne hipertenzije, hipertenzivne krize, napose s dijastoličkom komponentom hipertenzije (> 150 mmHg). On jest tiazid, ali bez diuretskog djelovanja, te se s njim preporučuje uporaba furosemda. Daje se brzom intravenskom injekcijom, jer se obilno veže za proteine plazme, budući da se ne bi mogla postići dovoljno visoka slobodna koncentracija diazoksida u plazmi daje li se doza polako. Maksimalno djelovanje se pojavljuje unutar 5 minuta, a traje najmanje 4 sata. Opisani su slučajevi nagle fetalne i majčine smrti zbog nagle hipotenzije, te je prilikom injiciranja diazoksida potreban oprez i intenzivan hemodinamski monitoring trudnice i ploda (FDA grupa C). Kontraindiciran je u laktaciji.<sup>12,15,23,24,33</sup> Nitroglicerín (gliceril-trinitrat) je izravni vazodilatator koji, uz antihipertenzivno, ima i tokolitičko djelovanje, uz poboljšanje uteroplacentarne perfuzije, te se koristi u prijetućim prijevremenim porodima s preeklampsijom i IUGR-om (u TTS obliku). U obliku intravenske infuzije djeluje trenutno kroz nekoliko minuta, poboljšava uteroplacentarnu perfuziju, no povisuje intrakranijski tlak, što nije poželjno u preeklampsijama (povišena incidencija intrakranijske hemoragije) (FDA grupa C). Na-nitro-prusid se daje za akutno snižavanje hipertenzije s efektom od 1-5 minuta. (FDA grupa C). Oba ova lijeka povezana su s povišenim perinatalnim (majčinskim) mortalitetom.

**β-adrenergički blokatori** smanjuju minutni volumen srca, srčanu frekvenciju, snagu kontrakcije, te izazivaju povišenje perifernoga otpora kao rezultat blokade vaskularnih β-2-receptora. Neselektivni β adrenergički antagonisti jesu propranolol, pindolol, sotalol i oksprenolol, dok se kardioselektivni β 1-adrenergički antagonisti acebutolol, atenolol, metoprolol, bisoprolol i labetalol uglavnom mogu koristiti u trudnoći. Labetalol i pindolol nisu u nas registrirani, mada se labetalol preporučuje kao sigurniji β antagonist u liječenju PAHD, i najviše je kliničkih studija s labetalolom (FDA grupa B). Opisana je hepatotoksičnost majki kod abuzusa labetalola, a kontraindiciran je kod COPD (*engl. chronic obstructive pulmonary disease*), kao i ostali β-blokatori. Labetalol u visokim dozama može uzrokovati značajnu blokadu β- receptora, što može rezultirati plućnim edemom. Metoprolola (FDA grupa B) u 1 litri majčinog mlijeka ima manje od 1 mg; preporučuje se u trudnoći kao sigurniji β-blokator. Svi prolaze u fetalnu cirkulaciju i majčino mlijeko, te se ne preporučuje u laktaciji. Blokada β -receptora povisuje tonus uterusa i moguća je indukcija trudova. Također, povišeni tonus miometrija uz β-blokadu može biti uzrokom tzv. "male placente", uranjenoga rađanja i IUGR. β - blokatori se ne smiju davati u klinički ili ultrazvučno verificiranom IUGR, jer, zbog posljedične fetalne bradikardije, nastaje hipoperfuzija fetalnih tkiva, te "jatrogeni" IUGR, te neonatalna hipoglikemija (po FDA grupe B-C). Atenolol (FDA grupa C) je blokator koji se najviše koristio tijekom trudnoće i tijekom kojega su navedene komplikacije i nuspojave najčešće zabilježene, zbog čega se više ne preporučuje u trudnoći. Eksperimentalnom hipoksijom abuzusa atenolola dokazan je povišeni perinatalni mortalitet.<sup>4,12,23,26</sup> Majčina i fetalna bradikarija kod ove skupine lijekova nuspojava je koja se kupira Atropinom.

**α-I i II- adrenergički blokatori** blokiraju selektivno adrenergičke receptore s učinkom na smanjenje ukupnoga perifernog vaskularnog otpora i porast simpatikotonusa. Postsinaptički α blokatori (doksazosin, prazosin) su indirektni vazodilatatori, njihova se uporaba u trudnoći preporuča samo kada potencijalna korist nadmašuje rizik (FDA grupa C). Urapidil (derivat arilpiperazina) blokira periferne postsinaptičke α-I-adrenergičke receptore i stimulira serotoninске-5-HT1A receptore u produženoj moždini, indirektni je vazodilatator, te ne izaziva refleksnu tahikardiju. Kontraindiciran je u aortnoj i mitralnoj stenoziji, te AV-shuntu. Nuspojave uporabe urapidila su glavobolja, mučnina, povraćanje, umor, suhoća usta, vrtoglavica, rijetko tahikardija ili bradikardija, poliurija i edemi. Rijetko se zamjećuju povišeni jetreni enzimi (FDA grupa B). Prednost

urapidila jesu sniženje intracerebralnog tlaka, ne smanjuje koronarni protok, ne povećava potrebu miokarda za kisikom, i pogodan je za liječenje bolesnica s hipertoničkom encefalopatijom, a primjenu mu prate manje nuspojave uz jednaki antihipertenzivni učinak. Učinak lijeka je u prvih 15 minuta i traje 4-6 sati.<sup>15,25-31</sup> Metildopa jest lažni prekursor katekolamina; primarno djeluje pseudoneurotransmitterski na vazomotorne centre u moždanome deblu, smanjenjem simpatičke aktivacije i inhibicijom ili redukcijom razine noradrenalina i serotonina; blokator je α II receptora. Blago djelovanje polazi i iz nedovoljne inhibicije sekrecije renina, a maksimalni antihipertenzivni učinak očekuje se nakon dva dana primjene metildope. Više doze mogu izazvati fetalnu letargiju i mekonijski ileus, smanjen opseg glavice bez neuroloških smetnji, poremećenu plućnu adaptaciju, a u trudnica letargiju, pospanost, često glavobolju, depresivne smetnje, mišićne spazme, mučninu, simptome retencije natrija, flatulenciju, opstipaciju, suhi jezik, pozitivan Coombsov test. Mada izaziva retenciju natrija, ne preporučuje se simultana uporaba diuretika u trudnoći. Opisana je i hemolitička anemija, leukopenija, trombocitopenija i hepatitis. U nekih pacijentica primjećena je žutica tijekom prva 2 – 3 mjeseca uzimanja metildope (FDA grupa C). Metildopa povisuje hipotenzivni učinak drugih antihipertenziva, primjerice β-blokatora. Efekti metildope na uterinu i fetalnu cirkulaciju dokazali su značajno sniženje indeksa otpora u uterinim arterijama u preeklampsijskim trudnicama, dok značajniji doplersonografski efekti na umbilikalnu i fetalnu cirkulaciju nisu evidentirani. Također, potvrđeno je i doplersonografsko sniženje indeksa otpora u retinalnoj arteriji tijekom liječenja metildopom, što potvrđuje povoljne hemoreološke intrakranijske efekte.<sup>13,14,15,24,32,33</sup> Fentolamin mesilat je kratkotrajni antihipertenziv s izravnim vazodilatacijskim djelovanjem. U trudnoći se ordinira samo kod hipertenzivnih kriza zbog feokromocitoma (FDA grupa C) kao i fenoksibenzamin. Klonidin (FDA grupa C) i alkaloidi rauwolfije serpentine (rezerpin) (FDA grupa C) ne preporučuju se u trudnoći i dojenju, a ergot-alkaloidi su kontraindicirani u trudnoći i laktaciji (FDA grupa X).<sup>4,12,28,29</sup>

**Diuretici** smanjuju volumen plazme, a također i arterioralni periferni otpor, te odgovor krvožilja na noradrenalin, mijenjajući ravnotežu Na u stijenci arteriola, smanjuju intravaskularni volumen, te postepeno i sustavni vaskularni otpor, te udarni srčani volumen. Indikacije za uporabu diuretika u trudnoći su uske i jasno definirane: kardijalna dekompenzacija, rijetki oblici hipervolemične sekundarne hipertenzije, edem mozga, edem pluća, akutna renalna insufici-

jencija, te uporaba diuretika, uz terapiju diazoksidom. Diuretike mogu uzimati i žene koje su regulirale kroničnu hipertenziju i prije trudnoće, kao i one s renalnom insuficijencijom, naravno uz permanentni jonogramski monitoring. Teratogeni učinci većine diuretika u životinja reducirali su upotrebu diuretika u trudnoći (FDA grupe B-C). Tiazidski diuretici su indicirani samo u striktnim indikacijama u trudnica – srčanih bolesnica koje zahtijevaju takvo liječenje. Furosemid je srodan tiazidima s djelovanjem na uzlazni kraj Henleove petlje; spada u relativno sigurnije diuretike u trudnoći, ukoliko postoji indikacija (FDA grupa C). Nuspojave uporabe furosemida mogu biti hemokonzracija, hipokalijemija, hipokalcemija, hiponatremija, hipomagnezijemija, pankreatitis, hematološke smetnje. Opisani su slučajevi perzistirajućeg duktusa arteriozusa u nedonošene djece kod majki koje su tijekom trudnoće uzimale furosemid. Može pogoršati od ranije prisutnu depleciju intravaskularnog volumena aktivacijom kontraregulacijskih mehanizama. Ukoliko postoji edem mozga ili pluća treba ordinirati intravensku injekciju furosemida 40 mg u infuziji elektrolita (primjerice Ringerov laktat). Uz kontinuiranu infuziju furosemida od 2 – 4 mg/sat, potreban je monitoring

jonograma. Manitol je polihidrični alkohol koji se filtrira u glomerula ali se ne reapsorbira u tubulima; osmotski je diuretik koji ima za terapijsku indikaciju brzo smanjenje intrakranijskoga ili intraokularnoga tlaka u stanjima teške PE, osmotskim djelovanjem na krv, a ne prvenstveno izazivanjem diureze. Oprez je potreban u bolesnicima s oštećenjem bubrežne funkcije (anurija), edemu pluća, dekompenziranoj kardijalnoj insuficijenciji, te intrakranijskim krvarenjem. Renalnom ekskrecijom se eliminira 80% manitola, a ostatak preko žuči oksidacijom u jetri.<sup>12,25-33</sup>

Doze pojedinih antihipertenziva za peroralni i parenteralnu uporabu prikazane su u Tablici 1.

Kod jakog antihipertenzivnog efekta-hipotenzije, treba ordinirati nadoknadu volumena infuzijskim otopinama koloida (Dekstrani ili hidroksietil-škrob) ili kristaloida (Ringerov laktat). U PE moguće su brojne komplikacije zbog potencijalnog i čestog komorbiditeta, potreban je oprez u izboru antihipertenziva (Tablica 2.)

Kod oštećene funkcije bubrega s reduciranom glomerulskom filtracijom u PE, labetalol, metildopa, nifedipin i dihidralazin nemaju nikakav negativni učinak, te se mogu ordinirati u standardnim dozama, dok je magnezij kontraindiciran.

Tablica 1. Preporučeni antihipertenzivi u trudnoći u Hrvatskoj  
Table 1. Recommended antihypertensive drugs in Croatia

Skupina antihipertenziva <i>Antihypertensive group</i>	Antihipertenzivi <i>Antihypertensives</i>	Doza / dnevno <i>Dosis / per day</i>
Kalcijski antagonisti <i>Calcium antagonists</i>	Nifedipin SR/retard <i>Nifedipine</i> SR/retard Magnezij <i>Magnesium</i>  Amlodipin <i>Amlodipin</i>	Per os 20 mg; 8-12 h; i.v. 1 amp a 5 mg/50 mL 0,9 % NaCl = 0,1 mg / mL; bolus 0,5 – 1 mg / min, perfuzor 6-12 mL/h.  Per os 3 x 150-600 mg . 2 – 4 g i.v., perfuzorom 10% Mg-sulfata do 2 g / h // 20% Mg-ascorbata 3 g/h 2,5 – 5 (10) mg
β-blokatori <i>β-blockators</i>	Metoprolol <i>Bisoprolol</i>	1 x 50 – 100 mg 1 x 2,5 – 10 mg
α-blokatori <i>α-blockators</i>	Urapidil <i>Urapidil</i> Methyldopa <i>Methyldopa</i>	Per os 1 – 2 x 30 – 90 mg; Iv. 25 mg frakc.; iv. 250 mg / 5% Glucosae 500,0 mL 7 – 9 mg/h 2 – 4 x 250 – 500 mg
Vazodilatatori <i>Vasodilators</i>	Gliceril-trinitrat <i>Nitroglycerine</i> Na-nitroprusid <i>Na-nitropruside</i>	Inic. 3 mL/h; 14 – 84 µg/kg/h (1 – 6 mL/h) 1 mL/h – 30 ml/h
Diuretici <i>Diuretics</i>	Manitol <i>Manitol</i>	i.v. infuzija 500 – 1000 mL/ frakc. <i>i.v. infusion 500 – 1000 mL/frac.</i>
Onkotici <i>Oncotics</i>	6% HAES Dextran 40	500 mL svaki dan uz antihipertenziv infuzijom > 4 h <i>500 mL every day with antihypertensive infusion &gt; 4 h</i>

Tablica 2. Izbor antihipertenziva po komorbiditetu

Table 2. Selection of antihypertensive drugs according to comorbidity

Sindrom <i>Syndrome</i>	Antihipertenziv izbora <i>Antihypertensives</i>	Alternativni antihipertenziv <i>Alternative antihypertensives</i>
Encefalopatija <i>Encephalopathy</i>	Urapidil / klonidin <i>Urapidil, clonidine</i>	Metildopa / nifedipin <i>Methildopa, nifedipine</i>
Intracerebralna hemoragija <i>Intracerebral haemorrhagy</i>	Urapidil <i>Urapidil</i>	Dihidralazin <i>Dihydralazine</i>
Akutni edem pluća <i>Acute pulmonary edema</i>	Furosemid, nitroglicerina, nitroprusid, nifedipin <i>Furosemide, nitroglicerine, nitropruside, nifedipine</i>	$\beta$ -blokatori, dihidralazin, diazoksid <i><math>\beta</math>-blockators dihydralazine, diazoxide</i>
Miokardijalna ishemija <i>Myocardial ishaemia</i>	Nitroglicerina, nifedipin/diltiazem <i>Nitroglicerine, nifedipine/diltiazem</i>	Dihidralazin, diazoksid <i>Dihydralazine, diazoxide</i>
Disekcija aorte <i>Aortic dyseccion</i>	Nitroprusid + $\beta$ -blokator <i>Nitropruside + <math>\beta</math>-blockators</i>	Evtl. Dihidralazin, diazoksid <i>Eventual dihydralazine, diazoxide</i>
Edem mozga <i>Brain edema</i>	Manitol <i>Mannitol</i>	
Feokromocitom <i>Phaeochromocytoma</i>	Fentolamin (fenoksibenzamin) <i>Fentolamin + <math>\beta</math>-blokator <math>\beta</math>-blockator</i>	
Tahikardija <i>Tachycardia</i>	$\beta$ -blokator <i><math>\beta</math>-blockators</i>	
Bradikardija <i>Bradycardia</i>	Urapidil/nifedipin <i>Urapidil/nifedipine</i>	

U oštećenoj funkciji jetre (teška PE, HELLP sindrom) visoki rizik većeg oštećenja jetre imaju metildopa, prazosin i nitroglicerina, srednji Na-nitroprusid, a preporučuje se retard oblik nifedipina.<sup>12,32,33</sup> Najviše je ipak kliničkih studija o antihipertenzivnom djelovanju dihidralazina, labetalola, diazoksida i metildope na fetoplacentarnu i majčinu hemodinamiku, no u nas ovi lijekovi još nisu odobreni.

Dihidralazin (Nepresol) se preporučuje u dozama per os 50 – 100 mg/dnevno (2 – 3 tbl od 25 mg) s ili bez kombinacije s metildopom (Metildopa 0,5 – 1 g/dnevno do 2 grama maksimalno), intravenski 2 amp (4 mL) od 25 mg u 500 mL NaCl ili Ringerove otopine = 0,1 mg/mL, 5-20 ml/h (maksimalno 200 mg/dnevno) ili 5 mg i.v. polako); labetalol per os 100-200 mg 2 x dnevno a 5 – 20 mg iv. svakih 30 minuta ili infuzomatom 20 – 160 mg/h) ili pak po 20 mg i.v. svakih 10 minuta, maksimalno 300 mg). Diazoksid (Hyperstate) se daje brzo i.v. injekcijom 150 mg kroz 15 sekundi.<sup>4,12,25-33</sup> Trudnoća s PE, ukoliko ne postoje urgentne indikacije za dovršenje trudnoće, može se produžiti s magnezijevim sulfatom 13 dana, metil-dopom 12 dana, a urapidilom prosječno 4,7 dana.<sup>34,35</sup>

### Antikoagulantno i kortikosteroidno liječenje

Antikoagulantno djelovanje aspirina u liječenju PAHD nije polučilo svoju kliničku vrijednost i više nije u uporabi.<sup>36,37</sup> Niskomolekularni heparini (NMH) daju se kao suportivna terapija koja je indicirana kod teške PE, teške kronične hipertenzije, nekih nefropatija, transplantacije bubrega i sindroma pozitivnih antifosfolipidnih protutijela. Postoje izvješća o povoljnom utjecaju na perinatalni ishod u preeklampsijskim trudnicama, zahvaljujući djelovanju NMH na koagulacijske parametre i inhibiciju mikrotromboza spiralnih arterija.<sup>34,38</sup> Danas se preporučuje NMH (dalteparin) u dvije doze dnevno uz tjednu kontrolu trombocita (Trc). Trudnice s HELLP sindromom kojima je ordinirano 10 mg iv. dexametasona u 12 h, te potom dvije doze po 5 mg kroz 12 sati imale su kraće trajanje bolesti, bolje biokemijske parametre, brži oporavak, manji morbiditet i ostale intervencije od grupe s HELLP sindromom bez kortikosteroidne terapije,<sup>32</sup> međutim, Jäger i sur.<sup>39</sup> pronašli su veću incidenciju osteonekroze ranoga stupnja u trudnicama s HELLP sindromom u onih u kojih je ordinirana steroidna terapija. Kod broja Trc < 50.000 indicirana je transfuzija koncentrata trombocita, u hipofibrinogenemiji svježe smrznuta plazma (SSP) ili



koncentrat fibrinogena. Kod porasta vrijednosti Trc > 100000 i fibrinogena >2 g indiciran je NMH za tromboprofilaksu.<sup>1,3,4</sup>

### Onkotsko liječenje – kontrolirana volumna ekspanzija

PE je vazospastični poremećaj karakteriziran hiperdinamičkom cirkulacijom: povišenim perifernim, uterinim i umbilikalnim arterijskim otporom, te sniženim cirkulirajućim volumenom krvi, hemokonzentracijom i sniženim koloidno-onkotskim tlakom plazme (hipovolemijom), te visokim rizikom intravaskularne tromboze.<sup>40,41</sup>

Reducirani plazmatski koloidnoosmotski tlak se viđa u teškim PE prepartalno, međutim u postpartalnom razdoblju ovaj efekt izostaje,<sup>42</sup> stoga je onkotsko liječenje u puerperiju kontraindicirano. Agresivni tretman tekućinom nosi sa sobom rizik nastanka plućnog ili cerebralnog edema.<sup>43,44</sup> Benedetti i Quilligan su opisali tri slučaja cerebralnog edema u preeklampsijskih trudnica nakon uvođenja kristaloidne terapije Ringerovim laktatom i albuminima što povezuju s brzom infuzijom onkotika.<sup>43</sup>

Intravenskom infuzijom koloidnih otopina povisuje se intravaskularni koloidnoosmotski tlak i veže vodu u intravaskularnom prostoru i time postiže hipovolemična hemodilucija. Kao onkoci u uporabi su otopina hidroksietilškroba, dekstrani ili albumini za poboljšanje reducirane uteroplacentarne perfuzije u preeklampsiji i izovolemičnoj hemodiluciji. Kristaloidne otopine poput Ringerova laktata treba infundirati 75 ml/sat, dok koloidne otopine treba infundirati (*engl. Hydroxyethylstarch - HAES*) 500 ml > 4 sata.<sup>4,42</sup>

**HAES** (6%, 10% HAES; Fresenius) jest škrobni preparat amilopektina s visokim kapacitetom vezivanja vode i intravaskularnog volumena, ne veže se na proteine plazme, sporo se razgrađuje, a eliminira se preko renalnog i enzimatskog sustava (amilaze). Nuspojave mogu biti anafilaktoidne reakcije, dekompenzacija lijevoga srca, hipervolemija, hiperamilazemija. Kontraindikacije su teški poremećaji zgrušavanja krvi, kardijalna insuficijencija, teško zatajenje bubrega s anurijom, te hiperhidracija. Ne smije se miješati s drugim lijekovima, a može se kombinirati s ostalim antihipertenzivima.<sup>45,46,47</sup>

**Dekstrani** (Soludeks 40, Soludeks 70, PLIVA) sadrže visokomolekularne polisaharide koji su koloidne supstance s visokim kapacitetom vezivanja vode i povišenjem intravazalnoga volumena, a postoje kao 6% i 10% otopina srednje molekularne mase 40.000, 60.000 i 70.000. Dekstrani 40.000 su indicirani u terapiji i profilaksi poremećaja mikro-

cirkulacije, tromboprofilaksi, povećanja intravaskularnog volumena, a dekstrani 60.000 i 70.000 se rabe u terapiji i profilaksi hipovolemičnoga šoka te kod preoperacijske akutne hemodilucije. Nuspojave mogu biti anafilaktične i anafilaktoidne reakcije, te nefrotoksičnost. Relativne kontraindikacije jesu afibrinogenemija, hiperhidracijski sindrom, hipervolemija, teška srčana insuficijencija, edem pluća, te intrakranijska hemoragija zbog mogućega volumnoga opterećenja. Dekstrani u krvi znatno utječu na ishode određivanja krvne grupe, Rh faktora, Coombsova testa i križne reakcije.<sup>12,25-29</sup>

**Humani albumini** (5% , 20%, Imunološki Zavod Zagreb). Albumini jesu frakcija proteina plazme potrebna za puferski kapacitet, onkotski tlak, proteinsku rezervu i transport lijekova. 250 mL otopine koncentracije 50 g/L, odnosno 100 mL otopine koncentracije 120 g/L, odgovaraju 250 mL plazme, a 125 mL otopine albumina koncentracije 200 g/L odgovaraju 500 mL normalne plazme. Intravenski injiciran preparat humanoga albumina "izvlači" iz tkiva 15-20 mL vode za svaki gram unešenog albumina. Osim navedenoga albumini uklanjaju vežući masne kiseline, bilirubin i još neke supstance iz cirkulacije. Indiciran je u hipovolemičnome šoku, nefrotičnom sindromu, bolestima jetre pri plazmaferezi, eventualno kardiogenom šoku. Kontraindiciran je u kardijalnoj dekompenzaciji, hipertenziji, cirkulacijskim poremećajima, teškoj anemiji i portalnoj hipertenziji. Infundira se 100 mL 20% humanoga albumina ili 250 mL 5% humanoga albumina. Dugotrajno davanje albumina (150 g/dan) može smanjiti sintezu  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\gamma$ -globulina, fibrinogena, što može dovesti do hemoragične diateze. Indikacije su vrlo uske zbog visoke cijene preparata, mogućega prijenosa HIV-a i anafilaktične reakcije, a aplikacija treba biti polagana. 5%-tna otopina preporučuje se kod korekcije volumena, a 20%-tna za hiperonkotsku terapiju. Kod ukupnih P/S < 4,5 g% u trudnoći valja ordinirati 20%-tnu otopinu albumina 3 x 50 mL dnevno.<sup>27,48</sup>

Belfort i sur.<sup>49</sup> preporučuju minimalnu ekspanziju volumena u teškoj PE sa sniženim kardijalnim indeksom i povišenom vaskularnom rezistencijom, zbog sniženoga volumena plazme,<sup>50</sup> ali uz permanentni hemodinamski monitoring<sup>40,41</sup> U nas je jedna početna studija<sup>12</sup> pokazala sniženje indeksa otpora u umbilikalnoj arteriji i povoljan perinatalni ishod kod teških PE liječenim antihipertenzivima i 6% HAES. Rafferty i sur.<sup>51</sup> dokazali su hemodinamske promjene tijekom poroda carskim rezom u trudnica s PE, te su Swan-Gantzovim kateterom dobili sljedeće rezultate: nisu pronašli poremećaje u udarnom volumenu srca i kardijalnom indeksu, plućni

kapilarni tlak je bio povišen u postpartalnom razdoblju, što znači da plućna mikrovaskulatura nije involvirana u primarnom vazospastičnom procesu. Njihovi rezultati sugeriraju agresivnu antepartalnu vazodilatacijsku i intravensku terapiju tekućinom. Henderson i sur.<sup>52</sup> su istim invazivnim pristupom mjerili hemodinamske parametre u 15 postpartalnih žena s teškom PIH. Pronašli su hiperdinamičku pulmonarno-kardijalnu funkciju s razvojem edema pluća kod visokog plućnog kapilarnog tlaka zbog sniženog koloidno-onkotskog tlaka plazme i posljedične povišene kapilarne permeabilnosti i ne preporučuju postpartalno onkotsko liječenje. Groenendijk i sur.<sup>53</sup> su Swan-Ganzovim termodilucijskim kateterom pronašli u preeklampsičnih trudnica nizak kardijalni indeks, nizak PKT, te visoki sistemski vaskularni otpor. Vazodilatacijska terapija dihidralazinom rezultirala je sniženjem sistemskog vaskularnog otpora sa stabilnim plućnim kapilarnim tlakom, dok intravaskularna ekspanzija volumena nije imala efekta na vrijednosti RR uz sniženje sistemske vaskularne rezistencije. Dokazano je normaliziranje fetalne maternalne hemodinamike kombiniranom terapijom antihipertenziva i plazma-ekspandera (500 mL dextrana) prateći simultano doplersonografski cerebroumbilikalni omjer i sonograme a. uterine.<sup>54</sup> Heilmann i sur.<sup>55</sup> sugeriraju liječenje volumnim ekspanderima (10% HAES) kod hipertenzijom uzrokovanog IUGR, a Hübner i Sänder hipervolemičnu hemodiluciju indiciraju s ciljem održavanja i poboljšanja uteroplacentarne i maternalne perfuzije kod IUGR.<sup>56</sup> Tijekom 10 dana infundiraju 500 mL 10% HAES s 500 mL Ringerova laktata u trudnica s hemokonzentracijom (Htc > 0,38) i IUGR. Polučili su korelaciju u smanjenju koncentracije Htc u majki, normalizaciji doplerskih parametara cerebroumbilikalne cirkulacije, fetalne aorte i uterine arterije, i fetalnog rasta do 36. tjedna trudnoće, dok nakon toga nisu dobili dobre rezultate i sugeriraju prekid trudnoće.

Heilmann<sup>57</sup> je nakon administracije HAES u hemokonzentriranih trudnica s IUGR i PE, signifikantno polučio smanjenje incidencije IUGR (52% : 34%) uz povoljne hemoreološke parametre: povišenje cardiac outputa, te smanjenje koncentracije Htc, agregacije eritrocita i viskoziteta plazme, te sugerira HAES kao sigurnu i efektivnu koloidnu supstancu za ekspanziju plazmatskog volumena u trudnoći. Ovakvom shemom infundiranja HAES-a nisu opisali komplikacije od strane majke. Alfirević i sur.<sup>48</sup> brzom infuzijom daju albumine kao preopterećenje (volumno opterećenje) (500 mL/20 min) u teškoj PE. Ukoliko je srednji arterijski tlak > 140 mmHg, hidralazin i albumine daju istovremeno. Sugeriraju

oprezno punjenje intravaskularnog volumena koloidnim i kristaloidnim otopinama, kako bi se održavala uredna funkcija srca, bubrega i placentne perfuzije, uz minimalni rizik predoziranja vodom i plućnog edema. Nakon predopterećenja albuminima, ukoliko je četverosatna diureza > 100 mL, ordinira se kristaloidna tekućina 85 mL/sat (Ringerov laktat). Ukoliko je diureza manja od 100 mL / 4 sata i centralni venski tlak (CVT) > 8 cmH<sub>2</sub>O daju brzu infuziju 100 mL koloida u 10 minuta, a ako je CVT i dalje < 8 cm, daje se maksimalno 500 mL koloida. I oni se slažu u svom "suhom režimu" da ukupna količina koloidne tekućine ne bi smjela prelaziti 1000 mL.

Heilmann<sup>58</sup> je u jednoj od svojih studija istraživao efekte hemodilucijske terapije 10% HAES-om kod IUGR i PE na koagulacijske i druge reološke parametre krvi majke i djeteta. Pozitivni hemodilucijski efekt HAES-a u ispitivanih 36 trudnica odrazio se na: smanjenje koncentracije Htc s 40,4% na 36%, fibrinogena s 3,9 na 3,6, trombocita s 220 na 202, faktora VIIIIR sa 160 na 140, dok se PTTT produjilo s 31 na 22 sekunde, a koncentracija mokraćne kiseline s 4,4 na 4,5. Svjetlosnom mikroskopijom je pronađen vakuolizirani trofoblast i stanice strome placente. Statističku značajnost pronašao je i u vrijednostima koncentracije umbilikalnog hemoglobina i hematokrita u odnosu na kontrolnu skupinu, dok nije bilo značajnosti u rodnoj masi i umbilikalnom pH. Doplersonografske parametre akutne intravaskularne ekspanzije volumena 100 mL Dextranom 70, te infuzijom 80 mg verapamila u 200 mL NaCl kod teške preeklampsije ispitivali su Belfort i sur.<sup>59</sup> Trudnice su monitorirane Swan-Ganzovim kateterom, te doplersonografskim mjerenjima uteroplacentarne i fetalne cirkulacije. Našli su statistički značajno snižen sistemski vaskularni otpor, a povišeni kardijalni indeks, plućni kapilarni tlak, te indeks oksigenacije u porodu. Statistički beznačajno je došlo do majčine tahikardije nakon dekstrana, a značajno nakon verapamila. Beznačajno je promijenjena i fetalna srčana frekvencija. Nisu polučili doplersonografske značajne promjene uteroplacentarne i umbilikalne cirkulacije, a zaključuju da je akutna ekspanzija volumena i antihipertenzivna terapija verapamilom efektivna u sniženju hipertenzije u PE, bez negativnih efekata na uteroplacentarnu cirkulaciju i pozitivni efekt na majčinu hemodinamiku. Ganzevortova studija s onkotikom HAES polučila je smanjenje koncentracije hemoglobina, no bez učinka na hemodinamiku u fetalnoj umbilikalnoj arteriji, središnjoj moždanoj arteriji, te na volumen plodove vode i fetalni rast.<sup>60</sup>

U recentnoj je literaturi relativno malo kliničkih studija onkotskog liječenja PE, koje su još uvijek

oprečne, zavisno od pojedinih opstetričkih škola i preporuka pojedinih kuća. Naime, ovakvo liječenje zahtijeva intenzivni nadzor hemodinamike trudnice u jedinicama intenzivnoga liječenja s kardiovaskularnim monitoringom.

Mada se u navedenim studijama sugerira oprezno liječenje onkotocima, patofiziološko uporište liječenja onkotocima ipak nije polučilo zadovoljavajuće kliničke efekte, pa *Cochrane Collaboration Reviews* piše da dosadašnji rezultati kontroliranih kliničkih ispitivanja nisu pokazali učinkovitost takvog liječenja.<sup>61</sup> Preporučivano paralelno liječenje teških oblika PE antihipertenzivima i onkotocima koje je danas obligatno u većini perinatalnih centara,<sup>62</sup> morati će potvrditi kliničku vrijednost.

### Praćenje liječenja

Praćenje efekta liječenja PAHD uključuje redovita mjerenja RR-a, te praćenje kliničke slike (fundus, neurološki i oftalmološki simptomi, edemi) i laboratorijskih (hematološko-biokemijskih-koagulacijskih) parametara. Sugerira se 24-satno praćenje vrijednosti krvnoga tlaka u odnosu na intermitentno, što su potvrdila istraživanja u prediktivnosti boljega perinatalnoga ishoda u odnosu na grupu s intermitentnim praćenjem RR.<sup>63</sup> Iz laboratorijskih parametara valja pratiti: koncentraciju Hgb/Htc (hemokoncentracija podupire dijagnozu PAHD, koncentracije Hgb i Htc mogu biti snižene u vrlo teškim oblicima hemolize); haptoglobina (mikroangiopatska hemolitička anemija); D-dimera, AT III; homocistein, CRP; broj trombocita (< 100 000 može ukazivati na potrošnju istih u mikrovaskulaturi); jonogram; AST i ALT (povišene vrijednosti ukazuju na leziju jetre, a rastuće vrijednosti ukazuju na težinu pogoršanja), LDH (hemoliza i lezija jetre); proteinurija (24-satni urin) ili mikroalbuminurija; lipidogram; mokraćna kiselina u serumu; kreatinin / S-kreatinin klirens.

Kontinuirani nadzor stanja ploda uključuje praćenje varijabli biofizikalnog profila, doplersonografiju uteroplacentarne i fetalne cirkulacije,<sup>2,4,12,24</sup> dok postpartalne kontrole spadaju u domenu nefrologa i perinatologa, a obuhvaćaju praćenje vrijednosti RR-a, proteinurije, elektrolita, UZV i doplersonografije bubrega, koagulacijskih parametara, te funkcije štitnjače. Rizik ponovne PE u sljedećoj trudnoći jest oko 65%.

### Literatura

1. Sibai B. Management of hypertension in pregnancy. State of the Art. Hypertension in Pregnancy. 2004;23 (suppl 1);25.
2. European Society of Hypertension and European Society of Cardiology. Smjernice za dijagnosticiranje i liječenje arterijske hipertenzije 2003. Cjeloviti tekst. Hrvatsko kardiološko društvo, Radna skupina za arterijsku hipertenziju, 2004;30-32.
3. Rath W. Aggressives versus konservatives Vorgehen beim HELLP-Syndrom – eine Standortbestimmung. Geburtshilfe Frauenheilkunde 1996;56:265-271.
4. Rath W, Bartz C. Therapeutisches Vorgehen bei schwerer Präeklampsie und beim HELLP-Syndrom. Zentrabl Gynakol. 2004;126:293-298.
5. Merviel P, Carbillon L, Challer JC, Rabreau M, Beaufils M, Uzan S. Pathophysiology of preeclampsia: links with implantation disorders, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004;115:134-147.
6. Fuentes A, Rojas A, Porter KB, Saviello G, O'Brien WF. The effect of magnesium sulfate on bleeding time in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1995;173:1246-1249.
7. Suarez VR, Trelles JG, Miyahira JM. Urinary calcium in asymptomatic primigravidas who later developed preeclampsia. Obstet Gynecol. 1996;87:79-82.
8. Witlin AG, Mattar F, Sibai BM. Postpartum stroke: a twenty-year experience. Am J Obstet Gynecol. 2000; 183:83-88.
9. Bjerknes T, Askvik J, Albrechtsen S, Skulstad SM, Dalaker K. Retinal detachment in association with preeclampsia and abruptio placentae. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1995;60:91-93.
10. Hall DR, Odendaal HJ, Steyn DW, Smith M. Nifedipine or prazosin as a second agent to control early severe hypertension in pregnancy: a randomised controlled trial. Br J Obstet Gynecol. 2000;107:759-765.
11. Römer A, Weigel M, Zieger W. Akupunkturtherapie in Geburtshilfe und Frauenheilkunde. Hippocrates Verlag GmbH, Stuttgart, 1998;3-42.
12. Habek D, Lovrić A, Jakobović M, Širić N. Liječenje preeklampsije. Gynaecol Perinatol. 2004;13:suppl2: 17-24.
13. Habek D, Čerkez Habek J. Antihipertenzivi u trudnoći. U: Đelmiš J. i sur. Lijekovi u trudnoći i laktaciji. Zagreb, 2003;101-107.
14. Scardo JA, Vermillion ST, Hogg BB, Newman RB. Hemodynamic effects of oral nifedipine in preeclamptic hypertensive emergencies. Am J Obstet Gynecol. 1996;175:336-340.
15. The Pill Book. 9th edition. CMD Publishing New York-Toronto-London-Sydney-Auckland 2000.
16. Chairitis S, Sibai B, Hauth J, Lidheimer MD, Klebanoff M, Thom E et al. Low dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. N Engl J Med. 1998;338:701-705.
17. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection

- before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:2669-2676.
18. Atkinson MW, Guinn D, Owen J, Hauth JC. Does magnesium sulfate affect the length of labor induction in women with pregnancy-associated hypertension? *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173:1219-1222.
  19. Naidu S, Payne AJ, Mossdley J, Hoffman M, Gouws E. Randomised study assessing the effect of phenytoin and magnesium sulphate on maternal cerebral circulation in eclampsia using transcranial Doppler ultrasound. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996;103:111-116.
  20. Coetzee EJ, Dommissie J, Anthony J. A randomised trial of intravenous magnesium sulphate versus placebo in the management of women with severe pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998;105:300-303.
  21. Afifi Y, Churchill D. Pharmacological treatment of hypertension in pregnancy. *Curr Pharm Des* 2003; 9:1745-1753.
  22. Hibbard J, Rana S, Linheimer M. The effects of magnesium sulphate therapy on neuropsychological status in preeclamptic women. *Hypertension in Pregnancy*. 2004;23: 54
  23. Magee LA, Ornstein MP, von Dadelszen P. Fortnightly review: management of hypertension in pregnancy. *BMJ* 1999;318:1332-1336.
  24. Đelmiš J. Preeklampsija. *Gynaecol Perinatol*. 2004; 13(Suppl.2)1-6.
  25. Peterseim H. Die derzeitige Stand der gestosebehandlung, *Gynäkologe*. 1989;22:162-173.
  26. Butters L, Kennedy S, Rubin PC. Atenolol in essential hypertension during pregnancy. *Br Med J*. 1990; 301:587-589.
  27. Braun J, Preuss R. *Klinikleitfaden Intensivmedizin.*, 4. neu bearbeitete Auflage Gustav Fischer Verlag Lubeck-Stuttgart-Jena-Ulm. 1998;148-152.
  28. Rabe T. *Memorix. Obstetrics. Scientia Medica, Weinheim*. 1992;159-162.
  29. Sibai BM. Treatment of hypertension in pregnant women. *N Engl J Med*. 1996; 335:257-265.
  30. Goerke K, Steller J, Valet A. *Klinikleitfaden Gynäkologie Geburtshilfe. Gustav Fischer Verlag Ulm Stuttgart Jena Lubeck* 1997;611- 612.
  31. Magee LA. Drugs in pregnancy. *Antihypertensives. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2001;15:827-845.
  32. Martin JN, Perry KG, Blake PG, May WA, Moore A, Robinette L. Better maternal outcomes are achieved with dexamethasone therapy for postpartum HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177:1011-1017.
  33. Steyn DW, Odendaal HJ. Dihydralazine or ketanserin for severe hypertension in pregnancy? Preliminary results. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1997; 75:155-159.
  34. Bolte AC, van Geijn HP, Dekker GA. Management and monitoring of severe preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;96:8-20.
  35. Duley L. Pre-eclampsia and the hypertensive disorders of pregnancy. *Br Med Bull*. 2003;67:161-167.
  36. Djelmiš J, Bljajić D. U: Kurjak A, i sur: Hipertenzija i trudnoća. *Ginekologija i perinatologija II, Tonimir, Varaždinske Toplice* 2003;397-410.
  37. Rotchell YE, Cruickshank JK, Phillips G, Griffiths J, Stewart A, Farrell B. et al. Barbados low dose aspirin study in pregnancy (BLASP): a randomised trial for the prevention of pree-eclampsia and its complications. *Br J Obstet Gynecol*. 1998;105:286-292.
  38. Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28-32 week's gestation: a randomised controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171:818-820.
  39. Jager M, Wild A, Krauspe R. Osteonekrose und HELLP-Syndrom. *Zeitsch Geburtsh Neonatol*. 2003; 10:213-219.
  40. Carlsson C. Cardiovascular changes in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1984;118:121-122.
  41. Zinaman M, Lindheimer MD. Serial plasma oncotic pressure levels and echoencephalography during and after delivery in severe pre-eclampsia. *Lancet*. 1985; 1:1245-1247.
  42. Sibai BM, Mabie WC. Hemodynamics of pre-eclampsia. *Clin Perinatol*. 1991;18:727-747.
  43. Benedetti TJ, Quilligan EJ. Cerebral edema in severe pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 1980;137:860-862.
  44. Hankins GDV, Wendel GD, Cunningham FG, Leveno KJ. Longitudinal evaluation of hemodynamic changes in eclampsia. *Am j Obstet Gynecol*. 1984;150:506-512.
  45. Straube W. *Hypertensive schwangerschafterkrankungen. U: Romer Th, Mallmann P, Straube W. Pscyrembel Worterbuch Therapie in Gynäkologie und Geburtshilfe. De Gruyter Berlin-New York*. 2001;193-196.
  46. Heilmann L. Rheology and gravid hypertension. *Rev Fr Gynecol Obstet*. 1991;86:164-167.
  47. Heilmann L, Siekmann U. Die hypervolämische Hämodilution bei der Präeklampsie. *Infusionstherapie*. 1983;10:311-320.
  48. Alfirevic Ž. Postupak kod teške preeklampsije i eklampsije – iskustva u Velikoj Britaniji. U: Djelmiš J. i sur. *Hipertenzija u trudnoći. Zagreb* 2002;187-191.
  49. Belfort M, Uys P, Dommissie J, Davey DA. Haemodynamic changes in gestational proteinuric hypertension: the effects of rapid volume expansion and vasodilator therapy. *BJOG*. 1989;96:634-641.
  50. Mabie WC, Ratts TE, Sibai BM. The central hemodynamics of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161:1443-1448.
  51. Rafferty TD, Berkowitz RL. Hemodynamics in patients with severe toxemia during labor and delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 1980;138:263-270.
  52. Henderson DW, Vilos GA, Milne KJ, Nichol PM. The role of Swan-Ganz catheterization in severe pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;148:570-574.
  53. Groenendijk R, Trimpos JB, Wallenburg HC. Hemodynamics measurements in preeclampsia: preli-

- minary observations. Am J Obstet Gynecol. 1984; 150:232-236.
54. Schneider KTM. Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie: Maternale und fetale Hämodinamik. Arch Gynecol. Obstet 1989;245:240-244.
  55. Heilmann L. Rheologie et hypertension gravidique. Rev Fr Gynecol Obstet. 1991;86:164-167.
  56. Hübner F, Sander C. Dopplersonographische Befunde unter Hämodilution mit Hydroxyäthylstärke bei intrauteriner fetaler Retardierung. Geburtsh Frauenheilk. 1995;55:87-92.
  57. Heilmann L. Klinische Ergebnisse nach Hämodilution mit Hydroxyäthylstärke in der Schwangerschaft. Z Geburtsh Perinat. 1989;193:219-225.
  58. Heilmann L, Lorch E, Hojnacki B, Munterfering H, Forster H. Die Speicherung von zwei unterschiedlichen Hydroxyäthylstärke-Präparaten in der Plazenta nach Hämodilution bei Patientinnen mit fetaler Mangelentwicklung oder Schwangerschaftshochdruck. Infusiontherapie. 1991;18:236-243.
  59. Belfort M, Aković K, Anthony J, Saade G, Kirshon B, Moise K. The effect of acute volume expansion and vasodilatation with verapamil on uterine and umbilical artery doppler indices in severe pre-eclampsia. J Clin Ultrasound. 1994;22:317-325.
  60. Ganzevoort W, Rep A, Bonsel GJ, De Vries JI, Wolf H; A randomized trial of plasma volume expansion in hypertensive disorders of pregnancy: influence on the pulsatility indices of the fetal umbilical artery and middle cerebral artery. Am J Obstet Gynecol. 2005; 192:233-9.
  61. Duley L, Williams J, Henderson-Smart DJ. Plasma volume expansion for treatment of pre-eclampsia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 1999, Issue 4. Art. No.:CD001805, DOI: 10.1002/14651858.CD001805
  62. Österreichische Gesellschaft für Prä- und Perinatale medizin. Intensiv-Workshop Präeklampsie. Hafnersee 24.-26. April 2008.