

Klinika za ženske bolesti i porođaje, Kliničkog bolničkog centra Zagreb,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

BLIZANAČKA TRUDNOĆA I PREEKLAMPSIJA

Josip Đelmiš, Marina Ivanišević

Pregled

Ključne riječi: blizanačka trudnoća, preeklampsija

SAŽETAK. Zadnjih deset godina učinjen je značajan napredak o patofiziologiji preeklampsije kao i mogućnostima liječenja, međutim, još je mnogo toga ostalo za istraživanje.

U ovom poglavlju autori prikazuju novija klinička istraživanja, klasifikaciju i definicije hipertenzije, preeklampsije/eklampsije i HELLP sindroma Američkog društva ginekologa i opstetričara iz 2013. godine. Pojavnost preeklampsije u blizanačkoj trudnoći je dva do tri puta češća u odnosu na jednoplodnu trudnoću.

Klasifikacije i definicije

Danas se najčešće primjenjuje nova, osuvremenjena klasifikacija Američkoga društva ginekologa i opstetričara, koja klasificira hipertenziju kao kroničnu hipertenziju, preeklampsiju/eklampsiju, preeklampsiju superponiranu na kroničnu hipertenziju i gestacijsku hipertenziju [1].

- Kronična hipertenzija (pregzistentna hipertenzija) bilo kojeg uzroka. Krvni je tlak $\geq 140/90$ mmHg (18,7/12,0 kPa) dijagnosticiran prije 20. tjedna trudnoće ili kad je povišeni tlak prvi put nađen u trudnoći, a perzistencija povišenoga tlaka traje i nakon 6 tjedana od porođaja.
- Preeklampsija/eklampsija. Dijagnoza se postavlja na temelju nalaza hipertenzije i proteinurije. Krvni je tlak ≥ 140 mmHg (18,7 kPa) sistolički ili ≥ 90 mmHg (12,0 kPa) dijastolički, pojavljuje se nakon 20. tjedna trudnoće u žene koja je bila normotenzivna do 20. tjedna gestacije. Dijagnozu hipertenzije treba potvrditi dvama mjerenjima. Proteinurija se definira kada izlučivanje proteina urinom iznosi od 300 mg/24 sata ili 300 mg/L urina u jednom uzorku. Ako proteinurije nema, preeklampsija je vrlo suspektna ukoliko je povišeni tlak popraćen prisutnošću drugih sistemnih pokazatelja toga stanja. Eklampsija se definira pojavom konvulzija u trudnice sa znakovima preeklampsije. Važno je naglasiti da se i bez proteinurije preeklampsija dijagnosticira na temelju hipertenzije, trombocitopenije ($<100,000/\mu\text{L}$), povišenih jetrenih transaminaza (dva puta iznad normalnih vrijednosti), novo nastale renalne insuficijencije (povišene vrijednosti serumskog kreatinina iznad $97,2 \mu\text{mol/L}$), edem pluća ili smetnje s vidom.
- Preeklampsija superponirana na kroničnu hipertenziju vrlo je vjerojatna u trudnice s hipertenzijom u koje se pojavi novonastala proteinurija, ili u žene s pregzistentnom hipertenzijom i proteinurijom kojoj iznenada poraste tlak ili proteinurija, ili se pak pojavi trombocitopenija ili porastu aminotransferaze.
- Gestacijska je hipertenzija pojava hipertenzije nakon 20. tjedna trudnoće bez bilo kojega drugog poremećaja koji bi upućivao na preeklampsiju.

Epidemiologija

Preeklampsija se pojavljuje u oko 4% trudnica s jednoplodnom trudnoćom, a prevalencija preeklampsije u blizanačkoj trudnoći se javlja dva do tri puta češće [4]. Korisno je identificirati trudnice koje su u skupini povišena rizika za nastanak preeklampsije. Među nosiocima povećana rizika za nastanak preeklampsije na prvom su mjestu primigravide. U oko 2/3 slučajeva bolest će nastati u primigravida [2]. Trudnice koje nisu imale hipertenziju u prvoj trudnoći, vjerojatnost je manja od 1% da će razviti preeklampsiju u drugoj trudnoći. Međutim, ako trudnica za drugu trudnoći promjeni partnera vjerojatnost nastanka preeklampsije se povećava [3]. Relativni rizik za nastanak preeklampsije u prvoj trudnoći iznosi RR 2,91 95% CI 1,28-6,61 [4]. Trudnice s gestacijskim dijabetesom imaju povećan rizik za nastanak preeklampsije (RR 2,1 95% CI 1,6-2,79 [5]. Pojavnost preeklampsije u trudnica oboljelih od dijabetesa tipa 1 iznosi 20% [6]. Povišen je relativni rizik za preeklampsiju u trudnica s antifosfolipidnim sindromom (RR 9,72 95% CI 4,34-21,75) [4], za pretilost trudnice (RR 2,6 95% CI 1,9-3,6 [7], za blizanačku trudnoću (RR 2,93 95% CI 2,04-4,21) [4]. U blizanačkoj trudnoći preeklampsija se javlja u ranijim tjednima trudnoća, a simptomi su znatno izraženiji u odnosu na jednoplodnu trudnoću. Nije nađena razlika u pojavnosti preeklampsije između monozigotnih i dizigotnih blizanaca. Rizični čimbenici za preeklampsiju u blizanačkoj trudnoći su prva trudnoća, pretilost, pregzistentna hipertenzija, gestacijski dijabetes, dijabetes tipa 1 i tipa 2, fosfolipidni sindrom i nasljedna trombofilija.

Eklampsija je bolest žena nižega socioekonomskog statusa, jer se može spriječiti intenzivnim liječenjem i porođajem trudnica s teškom preeklampsijom. Neadekvatna antenatalna skrbr neupitno je važan čimbenik nastanka eklampsije.

Preeklampsija/eklampsija se najčešće javlja u primigravida. Preeklampsija je također česta u žena u kojih hidatidozna mola brzo raste i bolest nastupa znatno prije nego u ostalih trudnoća. Ako preeklampsija nastane prije 20. tjedna trudnoće, treba sumnjati na hidatidoznu molu i na višeploidnu trudnoću

Pušenje cigareta smanjuje rizik za nastanak preeklampsije.

Patogeneza – etiologija

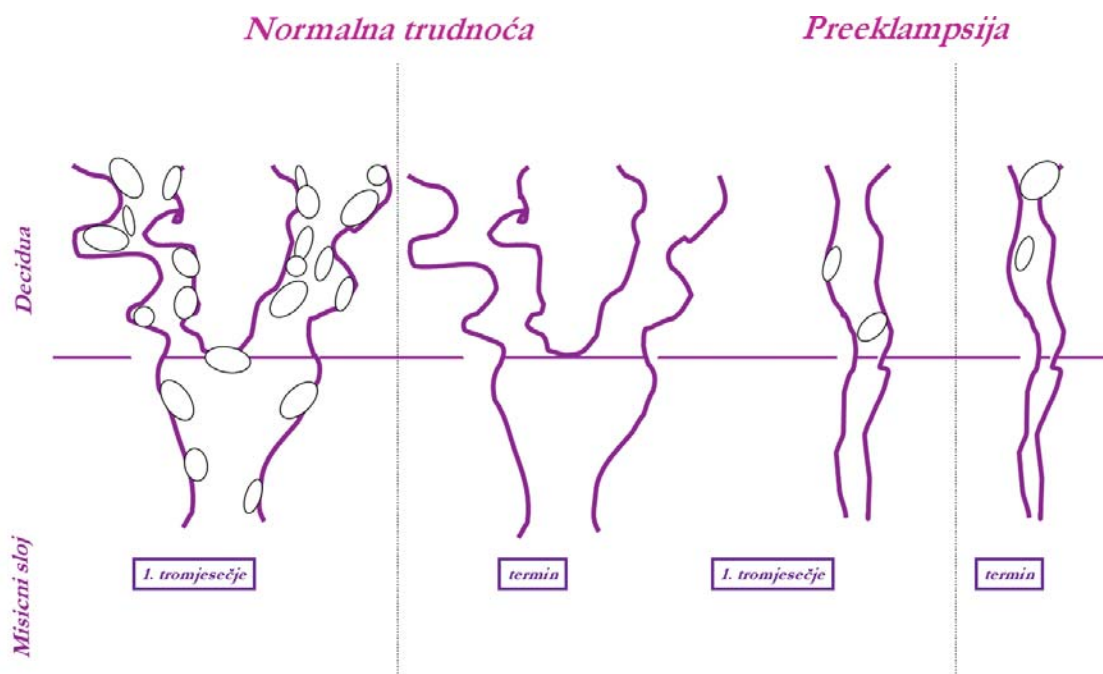
Hemodinamičke promjene

Tri su osnovne hemodinamičke promjene koje se pojavljuju istodobno s kliničkim simptomima preeklampsije. Hipertenzija kao glavni simptom preeklampsije nastaje primarno zbog povišenja perifernoga žilnog otpora koji je rezultat i arterijske i venske vazokonstrikcije. Drugo hemodinamičko obilježje je smanjeni minutni volumen s obzirom na normotenzivnu trudnoću. I treće, u preeklampsiji se nalazi smanjen ukupni volumen plazme. Smanjen ukupni volumen plazme rezultat je povećane propusnosti endotela i transudacije plazme tako da je hipovolemija posljedica poremećene raspodjele izvanstanične tekućine. Zbog povećane transuda-

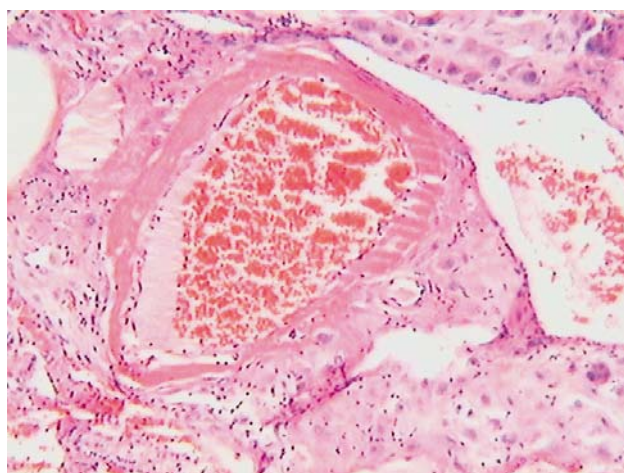
cije dolazi do hemokoncentracije, što može otežati tkivnu perfuziju.

Osim hemodinamičkih promjena u majke, jedno je od glavnih obilježja preeklampsije insuficijencija uteroplacentnoga krvotoka i posljedični intrauterini zastoj rasta fetusa.

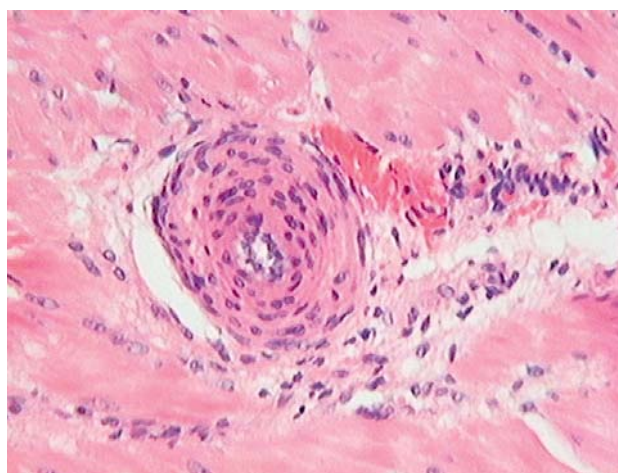
U blizanačkoj trudnoći razine topljivog receptor Flt1 i odnos topljivoga receptora i placentnog čimbenika rasta (sFlt1/PlGF) su dvostruko više od onih u jednodjelnim trudnoćama. Povišene razine sFlt1 u serumu u blizanačkoj trudnoći su povezane s povećanom težinom placente. Nalaz upućuje na to da je povećani rizik od preeklampsije u blizanačkoj trudnoći posljedica povećane placentalne mase koja dovodi do povećanja razine cirkulacije sFlt1 [8].



Slika 1. Normalna fiziološka promjena spiralne arterije i izostala fiziološka promjena spiralne arterije



Slika 2. Spiralna arterija u miometriju pokazuje fiziološku promjenu (H-E $\times 160$).



Slika 3. Miometralni dio spiralne arterije bez znakova fiziološke promjene (H-E $\times 400$)

Patohistološke i patomorfološke promjene posteljice

Na staničnoj i međustaničnoj razini uočava se sve veći broj patohistoloških promjena; na stanicama sinciotrofoblasta, citotrofoblasta, trofoblasta, na vezivno tkivu koje okružuje spiralne arterije te na bazalnoj membrani. Osnovne se promjene prilikom preeklampsije događaju zbog neodgovarajuće migracije trofoblasta i izostale fiziološke pretvorbe spiralnih arterija [9]. Za razliku od normalne placentacije pri preeklampsiji ostaje očuvan muskuloelastični sloj spiralnih arteriola, zbog čega njihov lumen ostaje uzak tijekom cijele trudnoće, a stijenka osjetljiva na vazokonstriktivne tvari. Na uteroplacentnim se arterijama i njihovim ograncima mogu naći i endotelne promjene slične aterosklerotičnim promjenama pod nazivom »akutna ateroza« [10].

Izostanak fiziološke pretvorbe uzrokuje da su spiralne arteriole u preeklampsijskim trudnicama 60% uže, a njihova povećana vijugavost usporava struju krvi (sl. 1-1, sl. 1-2, sl. 1-3).

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 posteljičnoga tkiva. Masa je posteljice smanjena. Učestalost i raspored navedenih patohistoloških promjena posteljice korelira sa simptomima majke i ugroženošću fetusa. Smanjenje volumena krvi i usporavanje struje krvi smanjit će uteroplacentni protok, a promjene koje nalazimo u fetusa obično su rezultat uteroplacentne insuficijencije [11].

Poremećena funkcija endotela i mehanizmi vazokonstrikcije

Iako o patofiziologiji preeklampsije postoje brojne teorije, danas je najuvjerljivija i najobuhvatnija ona o generaliziranoj disfunkciji endotela [12]. Prema toj teoriji, generalizirana disfunkcija, odnosno aktivacija endotela temelj je ostalih patofizioloških promjena u preeklampsiji. Prema toj hipotezi, smanjena perfuzija posteljice dovodi do oslobađanja cirkulirajućih čimbenika koji uzrokuju generaliziranu aktivaciju endotela. Postoje brojni nalazi koji govore u prilog navedenoj teoriji. U krvi preeklampsijskih trudnica mogu se naći povećane koncentracije pojedinih tvari koje govore u prilog disfunkciji endotela; tromboksana A₂, endotelina-1, fibronektina i dr. U trudnica s preeklampsijom se mogu naći specifične promjene endotela, kao što je hipertrofija endotela glomerularnih kapilara. Trudnice koje boluju od dijabetesa, preegzistentne hipertenzije, trombofilije imaju oštećenje endotela, a što predstavlja predisponirajuće stanje za razvoj preeklampsije [13].

Oksidativni stres. Oksidativni je stres naziv koji označuje opterećenje organizma visoko reaktivnim oksidativnim reaktantima, koji su izrazito reaktivni te mogu štetno utjecati na brojne biokemijske procese. Koncentracija lipidnih peroksida pokazatelj je oksidativnoga stresa. Iako je i u normalnoj trudnoći povećan oksidativni stres, ne povećava se koncentracija lipidnih peroksida. Razlog je tomu i porast antioksidacijskog kapaciteta organizma u normalnoj trudnoći, ponajprije porastom koncentracije vitamina E. U trudnica s preeklampsijom dodatno se povećava oksidativni stres uz istodobno znatno smanjenje antioksidativnoga kapaciteta u usporedbi s normotenzivnim trudnicama [14]. Inicijalno je mjesto povećanja oksidativnog stresa u preeklampsiji, posteljica. Lipidni peroksidi povećavaju sintezu tromboksana A₂, a imaju i izravna vazokonstriktivna svojstva.

Poremećaj sinteze dušikova oksida. U trudnica s hipertenzijom/preeklampsijom dolazi do smanjenja arterijske vazodilatacije zbog manjka dušikova oksida. Istraživanja su pokazala smanjenu koncentraciju metabolita dušikova oksida u serumu te smanjeno izlučivanje metabolita dušikova oksida urinom u bolesnica s preeklampsijom u usporedbi s normotenzivnim trudnicama.

Poremećaj odnosa 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, te se mijenja odnos prostaciklina i tromboksana A₂ u plazmi u korist tromboksana. Bolesnice s preeklampsijom imaju i smanjenu proizvodnju prostaciklina u posteljici, uz istodobno povećanu sintezu tromboksana A₂, što pridonosi sustavnoj vazokonstrikciji [15].

Poremećaj odnosa 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, te se mijenja odnos prostaciklina i tromboksana A₂ u plazmi u korist tromboksana. Bolesnice s preeklampsijom imaju i smanjenu proizvodnju prostaciklina u posteljici, uz istodobno povećanu sintezu tromboksana A₂, što pridonosi sustavnoj vazokonstrikciji [15].

Poremećaj renin-angiotenzin-aldosteronskoga sustava. Bez obzira na efektivnu hipovolemiju, aktivnost reninsko-angiotenzinskoga sustava paradoksalno je smanjena u preeklampsiji. U trudnica s preeklampsijom smanjena je reninska aktivnost plazme, koncentracija angiotenzina II te aldosterona u plazmi. Regulacija renin-angiotenzin-aldosteronskoga sustava poremećena je i prije pojave kliničkih znakova preeklampsije. U trudnica s preeklampsijom ne dolazi do povišenja reninske aktivnosti plazme nakon dijete sa smanjenim sadržajem natrija, što je test stimulacije renin-angiotenzin-aldosteronskoga sustava. Međutim, u bolesnica s preeklampsijom povećava se osjetljivost krvnih žila na angiotenzin II. U preeklampsijskim trudnicama dokazana je prisutnost stimulirajućih protutijela na receptore tipa 1 za angiotenzin II (AT1), što bi moglo pridonositi vazokonstrikciji [16].

Povećana koncentracija endotelina-1. Endotelin-1 (ET-1) snažan je vazokonstriktor, a proizvode ga endotelne stanice. Koncentracija ET-1 u plazmi trudnica s preeklampsijom povećana je u usporedbi s normotenzivnim trudnicama. [17] Osobito su visoke plazmatske vrijednosti endotelina izmjerene u trudnica s HELLP-sindromom (engl. *Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count*). U trudnica s kroničnom hipertenzijom koncentracija ET-1 u plazmi nije znatno izmijenjena.

Povećana koncentracija čimbenika rasta trombocita. Čimbenik aktivacije trombocita (PAF – Platelet Activa-

ting Factor) fosfolipid je s mnogobrojnim biološkim učincima. Potiče agregaciju trombocita, sintezu tromboksana, povećava propusnost kapilara i izravno djeluje vazokonstriktorski. Njegovu moguću patofiziološku ulogu u preeklampsiji indicira nalaz da trudnice s preeklampsijom imaju povećanu koncentraciju PAF-a u plazmi u trećem trimestru.

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, Placental Growth Factor – PGF*) i drugi [18].

Klinička slika

Hipertenzija. Hipertenzijom se smatra povišenje sistoličkoga tlaka za 3,9 kPa (30 mmHg) ili više i/ili dijastoličkoga za 1,9 kPa i više u odnosu prema tlaku prije trudnoće ili u ranoj trudnoći. Gornjom granicom normale smatra se sistolički tlak od 18,7 kPa (140 mmHg), odnosno dijastolički od 11,9 kPa (90 mmHg). Povišeni je krvni tlak središnji simptom preeklampsije. S patofiziološke točke gledišta, od primarne je važnosti loša perfuzija zbog nastanka vazospazma. No, povišeni krvni tlak ne mora korelirati sa smanjenom perfuzijom kroz tkiva i posljedičnim oštećenjem. Eklampsija i smrt majke ili fetusa mogu nastupiti i u bolesnica s neznatnim povišenjem krvnog tlaka.

Proteinurija. Proteinurija se definira kada izlučivanje proteina urinom iznosi od 300 mg/24 sata ili u jednom uzorku 300 mg/L urina. Između dijagnostičkih znakova preeklampsije, proteinurija združena s hipertenzijom najznačajniji je pokazatelj fetalne ugroženosti. Istraživanja su pokazala da se perinatalni mortalitet utrostručuje u trudnica s proteinurijom, a količina proteinurije korelira s perinatalnim mortalitetom i IUGR-om.

Edem. Katkad edemi mogu prethoditi povišenom krvnom tlaku i proteinuriji. Retencija tekućine može se manifestirati kao brzi porast tjelesne mase. Porast tjelesne mase više od 500 g na tjedan upozoravajući je znak preeklampsije. No, brzi porast tjelesne mase može nastati i bez preeklampsije i samo 10% žena s eklampsijom prethodno ima ubrzani prekomjerni porast tjelesne mase. Edem u preeklampsiji nastaje zbog retencije natrija. Edemi lica i ruku združeni su s retencijom natrija i dobar su pokazatelj za nastanak preeklampsije, za razliku od pretibijalnih edema koji nastaju zbog hidrostatskog mehanizma. Pretibijalni edem registrira se kao simptom ako ne nestaje nakon noćnog odmora. Edemi mogu biti i masivni, posebice u teških preeklampsija. U takvih je trudnica važno zapamtiti da albuminurija može komplicirati preeklampsiju i pogoršati edeme.

Promjene retine. Važan i stalan znak preeklampsije trudnica jesu retinalne vaskularne promjene koje se nađu pregledom fundusa oka. Lokalizirane ili generalizirane promjene nastaju u arteriolama retine najmanje u 50% trudnica s preeklampsijom. Takve retinalne vaskularne promjene klinički su znak koji najbolje korelira s

promjenama bubrega u žena s preeklampsijom. Lokalizirana retinalna vaskularna suženja vide se kao segmentalni spazam, a generalizirana suženja prikazuju se smanjenjem odnosa arterijsko-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. Preeklampsija ne uzrokuje kronične arterijske promjene, dok prisutnost arteriolarne skleroze koja se vidi kao pojačan refleks svjetla poput bakrene žice upućuju na preegzistirajuću vaskularnu bolest.

Hiperrefleksija. Dubinski tetivni refleksi pojačani su u mnogih žena prije nastanka konvulzija.

Ostali znakovi. Bolesnice s izraženim edemima mogu imati ascites i hidrotoraks, a one s kongestivnom srčanom bolešću imaju uobičajene znakove kao što su distendirane vratne vene i galopni ritam. Jetrena je čahura distendirana, što se očituje povećanjem i napetošću jetre, a ako nastane diseminirana intravaskularna koagulacija, pojavit će se petehije i krvarenja.

Napetost u rukama i nogama te parestezije zbog kompresije medijalnog i ulnarnog živca nastaju zbog retencije tekućine. Iako ove promjene zabrinjavaju trudnice, nemaju prognostičku važnost. No, 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. Tegobe s vidom i pojava skotoma do nastanka sljepoće upućuju na spazam retinalnih arteriola. U procjeni stanja bolesnice s preeklampsijom ovi znakovi loše perfuzije važni su pokazatelji težine bolesti jer su jednostavni kvantitativni znakovi. I ostali su simptomi prisutni i prikazuju komplikacije preeklampsije, kao što su kongestivna srčana bolest i abrupcija placente.

Eklampsija

Eklampsija je pojava konvulzija u trudnice sa znakovima preeklampsije u odsutnosti drugih organskih bolesti središnjega živčanog sustava i jedan je od vodećih uzroka mortaliteta majki širom svijeta. Učestalost eklampsije varira u različitim dijelovima svijeta. U Europi i u drugim razvijenim dijelovima svijeta, kao što su Sjedinjene Američke Države i Australija, učestalost je eklampsije otprilike 1/2.000 porođaja [19]. Nasuprot tomu u zemljama u razvoju učestalost je znatno veća i kreće se otprilike između 1/100 i 1/1.700 porođaja. U Hrvatskoj je posljednjih nekoliko godina zabilježeno smanjenje učestalosti eklampsije tako da je, prema zadnjim podacima iz godine 2016 učestalost iznosila 1,6/10.000 porođaja [20]. Iako je eklampsija rijetkost, još uvijek znatno pridonosi maternalnom mortalitetu te je odgovorna za više od 50.000 smrti majki širom svijeta godišnje.

Eklampsija je multisistemna bolest čiji uzrok kao ni preeklampsije nije objašnjen. Rizični čimbenici vezani uz preeklampsiju/eklampsiju opisani su u velikome broju različitih istraživanja. Tako se pokazalo da je rizik

otprilike triput povećan u primigravida, žena mlađe životne dobi te pri višeplođnim trudnoćama. Isto tako pokazalo se da za preeklampsiju/eklampsiju najvjerojatnije postoji genska podloga tako da kćeri i sestre preeklampsičnih žena imaju i do četiri puta povećan rizik nastanka preeklampsije. Od ostalih rizičnih čimbenika koji sa sobom nose 1 do 2 puta povećani rizik treba spomenuti multipare koje su začele s novim partnerom, neudane žene, one koje imaju prethodnu trudnoću kompliciranu preeklampsijom, dijabetes te podatak o bubrežnim bolestima i o hipertenziji izvan trudnoće. Zbog do sada neutvrđena razloga žene koje puše cigarete u trudnoći imaju snižen rizik.

Eklampsični napadaj sastoji se od eklampsične 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 dorzalnih leđnih mišića. Ta, prva faza najčešće traje otprilike pola minute, a 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 do neke druge ozljede. Pravodobnim započinjanjem liječenja obično ne dolazi do ponovljenih konvulzija.

Liječenje i postupak pri eklampsiji

Terapija eklampsije velik je izazov za svakog liječnika, ali istodobno i predmet brojnih rasprava širom svijeta jer još uvijek nema jedinstvenoga stajališta o tome koji bi lijek bio najbolji za liječenje i prevenciju eklampsije.

Standardni pristup u terapiji eklampsije jest:

- osigurati adekvatnu funkciju kardiorespiracijskoga sustava,
- suzbiti eklampsični napadaj primjenom jednog od antikonvulzivnih lijekova koji se danas uporabljaju,
- spriječiti pojavu novih eklampsičnih 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 eklampsični napadaj treba postaviti u lijevi bočni položaj, osigurati prohodnost dišnih puteva te adekvatnu oksigenaciju primjenom kisika, najčešće putem nosne maske.

Antikonvulzivna terapija. U liječenju eklampsije danas se primjenjuje nekoliko lijekova, a njihova se učinkovitost testira u brojnim istraživanjima diljem svijeta. To su magnezijev sulfat, diazepam i fenitoin. Prije nekoliko godina provedeno veliko multinacionalno istraživanje pokazalo je da bi od tih triju lijekova danas prednost u liječenju i prevenciji eklampsije trebalo dati magnezijevu sulfatu.

Magnezijev sulfat. Magnezijev sulfat se kao lijek primjenjuje već više od pola stoljeća, a prvi podatci o njegovoj primjeni sežu još u daleku, 1900. godinu, kada je primijenjen prvi put kao intratekalna injekcija za kontrolu tetaničkih konvulzija. S vremenom je primijećen i njegov povoljni učinak u kontroli eklampsičnih konvulzija pa se počinje kontinuirano rabiti, i to uglavnom u Sjedinjenim Američkim Državama kao glavni lijek za liječenje i prevenciju eklampsije, a manje u ostalim dijelovima svijeta, gdje je prednost dana drugim anti-konvulzivnim lijekovima kao što je diazepam [21].

Točan mehanizam djelovanja magnezijeva sulfata nije u potpunosti objašnjen, ali se danas smatra da bi mogao uzrokovati cerebralnu vazodilataciju s posljedičnom redukcijom cerebralne ishemije koja je najvjerojatnije povezana s teškim cerebralnim vazospazmom. Postoje i dokazi da bi vazospazam pri preeklampsiji i eklampsiji mogao biti posljedica disfunkcije endotelne stanice, a pokazalo se da magnezijev sulfat *in vivo* i *in vitro* povećava produkciju endotelne vazodilatacijskih prostaglandina.

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

Dva su načina primjene magnezijeva sulfata ($MgSO_4 \cdot 7H_2O$) danas u uporabi. Prvi je intramuskularni način primjene koji je predložio Pritchard, a drugi intravenski način što ga je predložio Zuspan. U literaturi ne postoje podatci o prednostima jednog načina primjene u odnosu prema drugome. Intramuskularni je način jednostavniji za primjenu, iako intramuskularne injekcije katkad mogu biti vrlo bolne, dok se intravenskim načinom primjene postižu veće 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 kojoj je svrha uspostaviti terapijsku koncentraciju magnezijeva sulfata u krvi, a ona iznosi 2–3,5 mmol/L. Nakon toga se primjenjuje doza održavanja koja se pri intramuskularnom načinu primjene sastoji od 2×5 g ($MgSO_4 \cdot 7H_2O$) duboko u svaki gluteus te zatim svaka 4 sata po 5 g naizmjenice u svaki gluteus [22]. Pri intravenskom načinu primjene slijedi kontinuirana intravenska infuzija od 1 do 2 g/sat. Zuspanov je protokol s vremenom modificirao Sibai koji je u svojoj studiji pokazao da se samo u 1,7% bolesnica u kojih se primjenjuje kontinuirana infuzija od 1 g/sat postiže terapijska koncentracija magnezijeva sulfata u krvi [23]. Stoga je za kliničku primjenu predložio modifikaciju Pritchardova i Zuspanova protokola, koja je sastoji od početne doze od 4 do 6 g, nakon čega slijedi kontinuirana iv. infuzija od 2 g/sat

[23]. Terapiju magnezijevim sulfatom trebalo bi nastaviti najmanje 24 sata nakon porođaja, tj. nakon nastupa zadnje konvulzije.

Jedna od vrlo važnih značajki magnezijeva sulfata jest da u terapijskim koncentracijama magnezij (2–3,5 mmol/L) ne pokazuje štetan učinak na fetus i neonatus za razliku od diazepama koji ima znatan sedacijski učinak.

U terapijskim je koncentracijama (2–3,5 mmol/L) magnezijev sulfat siguran lijek. Pri dozama koje su veće od terapijskih, magnezijev sulfat uzrokuje najprije gubitak dubinskih tetivnih refleksa što se pojavljuje pri dozama od 4 do 5 mmol/L, a poslije može dovesti do respiracijske depresije te do respiracijskog aresta. Rani znakovi toksičnosti magnezijeva sulfata jesu 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 bubrežnom funkcijom. Osim toga, vrlo je važno u pravnim vremenskim intervalima pratiti patelarni refleks i frekvenciju disanja kako bi se na vrijeme uočili znakovi predoziranja. Ako do predoziranja ipak dođe, specifičan je antidot kalcijev glukonat primjenjen iv. u dozi od 1g. U slučaju teške respiracijske depresije indicirana je trahealna intubacija i mehanička ventilacija.

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

Antihipertenzivna terapija

Svrha je antihipertenzivne terapije pri teškoj preeklampsiji i eklampsiji sniziti krvni tlak na onu razinu na kojoj će rizik nastanka cerebralnoga krvarenja biti minimalan, vodeći računa da se istodobno ne ugrozi uteroplacentni protok krvi i sam fetus. S druge strane, sniženje krvnoga tlaka omogućuje produljenje trudnoće i u slučajevima teške hipertenzije koja zahtijeva hitan porođaj. Općenito je prihvaćeno mišljenje da je granična vrijednost krvnoga tlaka pri kojoj treba započeti antihipertenzivnu terapiju vrijednost dijastoličkoga tlaka jednaka ili veća od 110 mmHg (14,7 kPa). Pritom treba voditi računa o tome da se krvni tlak ne snizi ispod vrijednosti dijastoličkoga tlaka od 90 do 100 mmHg (12,0–13,3 kPa) kako se ne bi ugrozio uteroplacentni protok krvi koji je pri preeklampsiji i eklampsiji ionako znatno reduciran.

Danas postoji velik broj lijekova koji se primjenjuju za liječenje akutne hipertenzije u trudnoći. Prema po-

datcima 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.

Urapidil. Urapidil je jedan od lijekova prvog izbora u liječenju hipertenzivne krize u trudnoći (eklampsija i teška preeklampsija). Ubraja se u skupinu blokatora postsinaptičkih α_1 -adrenergičkih receptora s centralnim i perifernim djelovanjem. Centralno stimulira 5-HT_{1A} receptore djelujući na aktivnost centra za regulaciju cirkulacije i tako sprječava refleksnu aktivaciju simpatičkoga živčanog sustava te, posljedično, porast krvnoga tlaka i tahikardiju. Periferno blokira postsinaptičke α_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.

Hidralazin. Hidralazin je jedan od najčešće primjenjivanih lijekova za liječenje akutne hipertenzije u trudnoći. Ubraja se u skupinu vazodilatacijskih antihipertenziva s primarnim učinkom na arteriole. Snizuje periferni otpor, a samim time i krvni tlak uz kompenzatorno povećanje udarnog volumena i frekvencije rada srca s posljedičnim povećanim protokom krvi kroz maternicu, a to ga čini vrlo prikladnim za primjenu. Od nuspojava treba istaknuti glavobolje i bol u epigastriju, što se može preklapati sa simptomima prijeteće eklampsije. U liječenju teških preeklampsija i 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.

Diazoksid. Diazoksid ima sličnu strukturu kao tiazidni diuretici, ali nema diuretički učinak. No, kao direktni vazodilatator ima snažan antihipertenzivni učinak.

Labetalol. Labetalol se ubraja u skupinu neselektivnih blokatora β -receptora te podjednako blokira i α_1 -receptore i β -receptore. U jednom istraživanju u kojem je uspoređivan učinak hidralazina i labetalola našlo se da hidralazin učinkovitije snizuje srednji krvni tlak dok je učinak labetalola bio brži.

α -metildopa je lijek 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 sati) čak i nakon intravenske primjene što ograničava njegovu primjenu u slučajevima kad treba hitno sniziti krvni tlak. No, α -metildopa još uvijek ostaje lijek izbora u liječenju blage do umjerene hipertenzije u trudnoći, iako nije pogodan za hitno sniženje krvnoga tlaka. Važna prednost metildope jest u tome što se pokazala sigurnim lijekom i za majku i za dijete.

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

Nadoknada tekućine i elektrolita

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

Terapija preeklampsije

Jedina definitivna terapija preeklampsije koja zaustavlja patofiziološki proces prouzročen samom bolešću 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. Pri donošenju odluke o dovršenju trudnoće treba voditi računa o nekoliko čimbenika: težini bolesti, trajanju trudnoće te stanju fetusa jer je cilj bilo kojega protokola za terapiju preeklampsije sigurnost majke te rađanje djeteta u dobroj kondiciji, koje ima maksimalne mogućnosti za preživljenje. Općenito, prihvaćeno je 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 u trudnice s blagom preeklampsijom udaljena od termina, može se kontrolirati ambulantno ako je stanje fetusa dobro. No, vrlo je važno redovito kontrolirati stanje majke (krvni tlak, tjelesnu masu, 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 da bi se povećao uteroplacentni protok krvi. Od dokazanih pozitivnih učinaka mirovanja treba spomenuti redukciju edema, pospješene fetalnog rasta, usporenu progresiju bolesti te poboljšani ishod trudnoće.

Teška preeklampsija. Mnogo su dvojbene trudnoće komplicirane teškom preeklampsijom. Ako se teška preeklampsija razvije prije 24. tjedna trudnoće, općenito je prihvaćeno mišljenje da trudnoću treba dovršiti jer se pokazalo da konzervativno liječenje povećava i perinatalni i maternalni mortalitet i morbiditet [24].

Treba naglasiti da je konzervativno liječenje moguće u izabranim slučajevima samo u tercijarnim centrima u kojima postoje mogućnosti za intenzivno praćenje stanja majke i fetusa.

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

Profilaksa eklampsije u trudnica s teškom preeklampsijom

U trudnica s teškom preeklampsijom opravdana je profilaktična primjena antikonvulzivne terapije jer u takvih trudnica postoji povećana opasnost od nastanka eklampsije.

U svrhu prevencije, kao najpovoljniji lijek opet se pokazao magnezijev sulfat. Primjenjuje se kao i pri eklampsiji 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/sat uz praćenje svih parametara koji su bitni da bi se izbjegli eventualni simptomi predoziranja. Ako nakon primjene magnezijeva sulfata ne dođe do pada krvnoga tlaka primjenjuje se jedan od već navedenih antihipertenzivnih lijekova. Međutim, primjena antikonvulzivne terapije u trudnica s blagom preeklampsijom nije opravdana.

Porodaj

Porodaj je definitivna terapija preeklampsije i eklampsije. Za njega se treba odlučiti kad je trudnica stabilizirana, kad su prekinute konvulzije, ostvarena adekvatna kontrola krvnoga tlaka te iskorisirena eventualna hipoksija. Tijekom samog porođaja treba nastaviti s primjenom magnezijeva sulfata da bi se izbjegla pojava novih eklamptičkih napadaja. Izbor načina porođaja prije svega će ovisiti o gestacijskoj dobi te stanju majke i fetusa. Prednost treba dati vaginalnom porođaju kako bi se izbjegao dodatni stresni učinak kirurškoga zahvata na ionako poremećene fiziološke funkcije organizma. Carski rez treba rezervirati za uobičajene opstetričke indikacije. Teška preeklampsija u blizanačkoj trudnoći zahtjeva dovršenje porođaja carskim rezom. Tijekom porođaja, stanje majke i fetusa treba intenzivno nadzirati jer je vjerojatnost da fetus bude ugrožen tijekom porođaja veća nego u normalnih trudnica.

Kronična (preegzistentna) hipertenzija i trudnoća

Trudnoća može pogoršati arterijsku hipertenziju bez obzira na uzrok hipertenzije. Dijagnoza kronične arterijske hipertenzije postavlja se na temelju postojanja hipertenzije prije trudnoće, pojave hipertenzije prije 20. tjedna trudnoće (osim pri hidatidoznoj moli i blizanačkoj trudnoći) i trajanja hipertenzije dulje od 6 tjedana nakon porođaja. Česta komplikacija kronične arterijske hipertenzije u trudnoći jest nastanak superponirane preeklampsije, zbog koje su znatno povećani morbiditet i mortalitet majki i fetusa. U tablici 1. prikazana je klasifikacija arterijske hipertenzije.

Arterijska hipertenzija može, dakle, biti primarna ili sekundarna. Najčešća je primarna (esencijalna) hipertenzija koja je učestalija u trudnica starijih od 35 godina, višerodilja i u pretilih trudnica. U većine trudnica s esencijalnom hipertenzijom nađu se samo povišene vrijednosti krvnoga tlaka, a rjeđe oštećenje organa: aterosklerotične promjene krvnih žila srca, bubrega, krvarenje mrežnice i drugo.

Tablica 1. Klasifikacija kronične (preegzistentne) arterijske hipertenzije

1. Primarna arterijska hipertenzija esencijalna arterijska hipertenzija (laka, srednje teška, teška i maligna)
2. Sekundarna arterijska hipertenzija
 - a) renovaskularna hipertenzija
 - b) koarktacija aorte
 - c) primarni aldosteronizam
 - d) parenhimske bubrežne bolesti
 - glomerulonefritis (akutni, kronični)
 - kronični pijelonefritis
 - nefrotički sindrom
 - oštećenje bubrega u sklopu autoimunskih bolesti (sistemni eritemski lupus, sklerodermija, nodozni periarteritis)
 - e) policistična bolest bubrega
 - f) dijabetička nefropatija
 - g) feokromocitom
 - h) akutno bubrežno oštećenje
 - i) akutna bubrežna insuficijencija
 - j) kortikalna nekroza

Prognoza trudnoće, kao i njezina ishoda u trudnice s esencijalnom hipertenzijom ovisi o visini krvnoga tlaka s kojim je bolesnica ušla u trudnoću, trajanju hipertenzije, kao i o stupnju sekundarnih promjena u krvnožilnom sustavu. Ako su vrijednosti krvnoga tlaka stalno niže od 160/100 mmHg (21,3/13,3 kPa), a u trudnice nisu nađene promjene na krvnim žilama, tada se učestalost nepovoljna ishoda trudnoće ne razlikuje od učestalosti kakvu nalazimo u normotenzivnih trudnica. Više vrijednosti krvnoga tlaka dovode do povećana perinatalnoga mortaliteta i zbog toga te trudnice treba liječiti hipotenzivima kao izvan trudnoće. Vrijednosti tlaka nužno je održavati u granicama što bliže normalnima.

Renovaskularna hipertenzija nastaje zbog smanjenoga protoka krvi kroz bubrege. U trudnoći često dolazi do superponirane preeklampsije s velikim rizikom za majku i dijete.

Visoka smrtnost trudnica s koarktacijom aorte rezultat je hemodinamičkih promjena u trudnoći pa se takvim trudnicama često predlaže prekid trudnoće. Uspješni ishodi trudnoće nakon resekcije aorte nisu uvrstili resekciju suženoga dijela aorte kao zahvat preporučljiv u trudnoći.

Primarni aldosteronizam obično se dijagnosticira prije ili nakon trudnoće na temelju nalaza visokoga krvnoga tlaka i hipokalijemije. Dijagnoza u trudnoći otežana je 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.

Feokromocitom je rijetka, ali opasna komplikacija u trudnoći. U svih trudnica s teškom hipertenzijom preporučuje se odrediti katekolamine u krvi i vanilmandeličnu kiselinu u mokraći. Mortalitet majki s feokromocitomom visok je i iznosi 20%, i preporučljivo je ukloniti tumor čim se postavi dijagnoza. Lijekovi izbora su α (fenoksibenzamin) i β -adrenergični blokatori. Ako se feokromocitom dijagnosticira nakon 20. tjedna trudnoće, hipertenzija se liječi fenoksibenzaminom. Lijek se daje oralno u dozi od 10 mg dvaput na dan, doza lijeka postupno se povećava na 20 mg sve dok se ne postigne

normotenzija. Kad se dokaže fetalna zrelost, porođaj se dovršava carskim rezom, a u istom se aktu ukloni i tumor. Ako se tumor dijagnosticira prije 20. tjedna trudnoće, preporučuje se odmah ukloniti tumor. Perinatalni je mortalitet visok i iznosi više od 30% bez obzira na liječenje.

Utjecaj trudnoće na majku s parenhimskim bubrežnim bolestima vrlo je različit. U više od 30% slučajeva nastaje proteinurija. Hipertenzija nastaje u oko 25% slučajeva, a češća je pri difuznom glomerulonefritisu. Postojanje bubrežne insuficijencije s vrijednostima kreatinina u plazmi višim od 150 $\mu\text{mol/L}$ smanjuje izgled za normalni tijek trudnoće. Ako su bubrežne funkcije održane, a krvni tlak normalan, trudnica nije ugrožena. Biopsijom bubrega utvrđena je visoka učestalost parenhimskih bubrežnih bolesti u trudnica s kroničnom hipertenzijom. Ženama s teškom bubrežnom insuficijencijom, kao i ženama s presađenim bubregom treba savjetovati da ne planiraju trudnoću.

Sistemni eritemski lupus (SLE) bolest je s različitim kliničkim manifestacijama, vezanim za promjene u vezivnome tkivu vaskularnog sustava, kože i seroznih sinovijalnih ovojnica. Odlikuje se povremenim egzacerbacijama i poboljšanjima kliničkoga stanja. SLE se najčešće pojavljuje u mladih žena i relativno je čest u trudnoći. Prevalencija SLE-a je 1 od 700 žena u dobi 15–64 godine. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničkih manifestacija bolesti: tipične eritemske leptiraste promjene na licu, osjetljivost kože na sunčanu svjetlost, urtikarija i neurotički edem, pojačana pigmentacija i zadebljanje kože, teleangiektazije, lezije na sluznicama koje imaju izgled eritemskih, petehijalnih ili ulcerativnih promjena, bolovi u zglobovima, pleuritis, perikarditis, psihoza ili konvulzije i tegobe vezane uz gastrointestinalni trakt. Hematološke nenormalnosti koje su združene s lupusom najčešće su hemolitička anemija, leukopenija i trombocitopenija. Dijagnoza SLE-a postavlja se na temelju pozitivnoga antinuklearnog faktora, anti-DNA protutijela i LE-stanica. U trudnica sa SLE-om često se pojavljuju proteinurija i trombocitopenija, koje mogu dovesti do pogrešne dijagnoze preeklampsije. U odmaklim oblicima SLE-a, s teškim nefritisom ili oštećenjem SZS-a, prognoza je loša i za majku i za dijete, dok je u lakšim slučajevima prognoza znatno povoljnija. Općenito se smatra da trudnoća nema utjecaja na dugotrajnu prognozu bolesti, iako su znatno učestalije egzacerbacije bolesti u trudnoći. Trudnice sa SLE-om imaju veću učestalost spontanih pobačaja, prijevremenih porođaja i vrlo visok perinatalni mortalitet. Djeca, rođena od majki oboljelih od SLE-a češće imaju hematološke komplikacije, srčane grješke i lezije kože.

Tijek i razvoj arterijske hipertenzije u trudnoći teško je predvidjeti. U trećine trudnica s arterijskom hipertenzijom tlak će ostati nepromijenjen tijekom cijele trudnoće, u druge će se trećine krvni tlak smanjivati do normalnih vrijednosti, dok će se u treće trećine krvni tlak povećavati, a može se razviti i proteinurija s nastankom edema i bez njih.

Prognoza za dijete ovisi o nutritivnoj i respiracijskoj funkciji posteljice. Često se djeca rađaju hipotrofična (manje od 10 centila) i s mekonijском plodovom vodom. O trajanju i intenzitetu hipertenzije ovisi težina poremećaja nutritivne funkcije posteljice i intrauterini zastoj rasta fetusa. Kontrakcije uterusa u porođaju pogoršavaju već prije oštećenu respiracijsku funkciju posteljice pa je fetus ozbiljno ugrožen. To je razlog zbog kojeg se porođaji u žena s kroničnom hipertenzijom češće dovršavaju carskim rezom. Za dijagnozu placentalne insuficijencije u trudnoći primjenjuju se brojne metode kao što su: klinički pregled veličine uterusa i fetusa, ultrazvučni pregled, amniocenteza i kardiografija. Za nadzor fetusa u porođaju, osim kardiografije, primjenjuje se i analiza pH fetalne krvi.

Superponirana preeklampsija znatno povećava rizik i za majku i za dijete, posebice u trudnica koje, uz superponiranu preeklampsiju, dobiju i eklampsiju. Ako i ne nastupi eklampsija, trudnice sa superponiranom preeklampsijom imaju vrlo visok perinatalni mortalitet koji iznosi i više od 20%.

Dijagnoza superponirane preeklampsije postavlja se na temelju povišenja krvnoga tlaka (više od 30 mmHg – 4 kPa sistoličkog i više od 15 mmHg – 2 kPa dijastoličkog), nalaza proteinurije i pojave generaliziranih edema. Sve trudnice sa superponiranom preeklampsijom valja hitno uputiti u bolnicu. U neliječenih bolesnica dolazi do teške i maligne hipertenzije s oligurijom i akutnim bubrežnim oštećenjem i nastankom eklampsičnih grčeva. U takvih bolesnica prognoza za majku i dijete vrlo je ozbiljna i trudnoću treba što prije dovršiti. Učestalost rađanja hipotrofične i prijevremeno rođene djece povećava se s težinom bolesti.

Nadzor i liječenje trudnica s kroničnom (preegzistetnom) arterijskom hipertenzijom

U trudnica s kroničnom arterijskom hipertenzijom valja pažljivo uzeti anamnezu i učiniti ove pretrage: fizikalni pregled, pregled očne pozadine, EKG, rtg pluća i srca, ureju, kreatinin, ocjed kreatinina, acidum uricum, elektrolite seruma, ukupne proteine u 24-satnom urinu, urin sa sedimentom, urinokulturu s antibiogramom i brojem klica, katekolamine i vanilmandeličnu kiselinu u mokraći. 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 (radi bolje prokrvljenosti uterusa) i da paze na prehranu (izbjegavati visokokaloričnu i preobilnu hranu), ali mogu biti bez ograničenja soli.

U Klinici za ženske bolesti i porođaje u Zagrebu ne ordiniraju se hipotenzivni lijekovi trudnicama sve dok je krvni tlak niži od 150/110 mmHg (20/14,7 kPa). Liječenje se počinje α -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, β -blokatori).

U slučaju povišenja krvnoga tlaka više od 180/120 mmHg (24/16 kPa), daje urapidil uz iv. davanje diuretika (furosemid).

Pri teškoj superponiranoj preeklampsiji ili eklampsiji daje se antikonvulzivni lijek, magnezijev sulfat.

HELLP sindrom

HELLP-sindrom se pojavljuje najčešće kao komplikacija preeklampsije, iako može biti i zaseban klinički entitet. HELLP-sindrom je akronim u engleskom jeziku koji označuje: H – »*haemolysis*«/hemolizu, EL – »*elevated liver enzymes*«/povišeni jetreni enzimi te LP – »*low platelet count*«/niski trombociti [25].

Učestalost HELLP sindroma otprilike je 0,2 do 0,6% svih trudnoća. Istraživanja su pokazala da se u otprilike 4–12% svih trudnica s preeklampsijom razviju simptomima toga sindroma.

Etiologija i rizični čimbenici. HELLP-sindrom je multisistemna bolest čija patogeneza do danas nije u potpunosti objašnjena. Pri HELLP-sindromu nastaje vaskularno oštećenje endotelnih stanica, 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 daljnjega endotelnog oštećenja.

Hemoliza koja se pojavljuje pri HELLP-sindromu jest mikroangiopatska hemolitička anemija do koje dolazi zbog sekvestracije i destrukcije crvenih krvnih stanica pri prolasku kroz male oštećene krvne žile s fibrinskim čepovima. Povišeni jetreni enzimi posljedica su opstrukcije hepatičnoga protoka na razini jetrenih sinusoida fibrinskim depozitima. Opstrukcija u blažim slučajevima uzrokuje periportalnu nekrozu, a u težim slučajevima mogu nastati intrahepatično krvarenje, subkapsularni hematoma ili čak ruptura jetre.

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

Klasifikacija. Danas se primjenjuju 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 pri kojemu su prisutna sva tri poremećaja. Za trudnice s kompletnim HELLP-sindromom pokazalo se da imaju najveći rizik za nastanak komplikacija, uključujući i diseminiranu intravaskularnu koagulopatiju (DIK) pa su stoga kandidati za hitan porođaj unutar 48 sati od početka prvih simptoma.

Druge se klasifikacije temelji na broju trombocita te razlikujemo tri stupnja:

- stupanj I: broj trombocita je manji od 50,000 / μ L,
- stupanj II: broj trombocita se kreće između 50,000 do 100,000 / μ L,
- stupanj III: broj trombocita se kreće između 100,000–150,000 / μ L.

Klinička slika. HELLP-sindrom obično nastaje tijekom trećega trimestra trudnoće, iako u oko 11% trudnica može nastati i prije 27. tjedna trudnoće. Antepartalanu prezentaciju obično ima 70% trudnica, dok se postpartalno HELLP-sindrom pojavljuje u otprilike 30% trudnica. Pri postpartalnom HELLP sindromu početak je tipično unutar 48 sati nakon 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.

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

Trombocitopenija je jedan od najkonstantnijih znakova HELLP-sindroma pa stoga treba pobuditi sumnju u svake pacijentice tijekom trudnoće. Serumske transaminaze mogu biti vrlo visoke, do 4.000 IU/L, ali su blaža povećanja tipičniji nalaz. Hematokrit kao pokazatelj hemolize može biti snižen, ali je vrlo često normalan pa će kasno u tijeku razvoja HELLP-sindroma upozoriti na prisutnost hemolize. Kao bolji pokazatelj hemolize pokazala se vrijednost serumskog haptoglobina, osobito ako su vrijednosti hematokrita normalne.

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

Pozitivni D-dimer test mogao poslužiti kao pretskazatelj HELLP-sindroma u trudnica sa znakovima preeklampsije jer je vrlo osjetljiv pokazatelj subkliničke koagulopatije te može biti pozitivan i prije ostalih koagulacijskih testova.

Postupak. Uspješna terapija HELLP-sindroma koja je preduvjet za uspješni ishod trudnoće i za majku i za dijete temelji se na ranoj dijagnostici te na pravodobnom započinjanju liječenja. Današnji pristup u terapiji HELLP-sindroma više nije hitan porođaj nego se smatra da danas terapiju treba prilagoditi individualno stanju majke i djeteta te procijenjenoj djetetovoj gestacijskoj dobi. Nedavno provedeno istraživanje pokazalo je da morbiditet i mortalitet nisu znatno povećani ako se u pravilno izabranih pacijentica s HELLP-sindromom primijeni konzervativno liječenje.

U trudnica koje su pogodne za konzervativno liječenje treba biti postignuta adekvatna kontrola krvnoga tlaka, oligurija treba odgovarati na primjenu tekućine, a povišene vrijednosti jetrenih enzima ne bi trebale biti udružene s bolovima 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.

Trudnice s HELLP-sindromom također bi trebale rutinski primati kortikosteroidnu terapiju. Naime, pokazalo se da je antenatalna primjena kortikosteroida u velikim dozama od 10 mg svakih 12 sati udružena sa znatnim poboljšanjem laboratorijskih parametara koji su povezani s HELLP-sindromom. Kortikosteroidnu terapiju u trudnica s HELLP-sindromom trebalo bi započeti ako je broj trombocita manji od 100,000 / μ L i treba je kontinuirano primjenjivati do poboljšanja laboratorijskih parametara.

U terapiji HELLP-sindroma opravdana je i profilaktična primjena magnezijeva sulfata za prevenciju eklampsičnih 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.

Komplikacije. Oko 1–25% trudnica s HELLP sindromom razvije neku od ozbiljnih komplikacija kao što su diseminirana intravaskularna koagulopatija, abrupcija placente, adultni oblik respiracijskoga distresnog sindroma, plućni edem, subkapsularni hematoma ili čak rupturu jetre. Velik broj trudnica također je prisiljen primati krvne nadomjestke osobito ako je broj trombocita niži od $50 \times 10^9/L$, a porođaj se dovršava carskim rezom.

Literatura

1. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists Task force on hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013 Nov;122(5):1222–31.
2. Xiong X, Fraser WD, Demianczuk NN. History of abortion, preterm and term birth, and risk of gestational hypertension: a population-based study. *J Reprod Med*. 2004 Nov;49(11):899–907.
3. Skjaerven R, Wilcox AJ, Lie RT. The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2002 Jan 3;346(1):33–8.
4. Duckitt K, Harrington D. Risk factors of preeclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005 March; 330(2):565–72.
5. Djelmiš J, Pavić M, Mulliqi Kotori V, Pavlič Renar I, Ivanisevic M, Oreskovic S. Prevalence of gestational diabetes mellitus according to IADPSG and NICE criteria. *Int J Gynecol Obstet* 2016 August; 135:250–4.
6. Mathiesen E, Damm P. Preeclampsia in women with type 1 diabetes. U: Djelmiš J, Desoye G, Ivanisevic M. ur. *Diabetology of pregnancy* Karger 2005, str. 271–7.
7. Đelmiš J, Pavić M, Ivanišević M, Juras J, Herman M, Orešković S. Body mass index and pregnancy outcome. *Gynaecol Perinatol* 2015;24(3):99–105.
8. Bdolah Y, Lam C, Rajakumar A, Shivalingappa V, Mutter W, Sachs BP, Lim KH, Bdolah-Abram T, Epstein FH, Karumanchi SA. Twin pregnancy and the risk of preeclampsia: bigger placenta or relative ischemia? *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Apr;198(4):428.e1–6.

9. Myatt L. Role of placenta in preeclampsia *Endocrine*. 2002 Oct;19(1):103–11.
10. Roberts JM, C. Escudero C. The placenta in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2012 Apr 1;2(2):72–83.
11. Falco ML, Sivanatjhan J, Laoreti A et al. Placental histopathology associated with preeclampsia: systematic review and meta-analyses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017 Sept;50:295–301.
12. Ogge G, Chaiworapongsa T, Romero R, Hussein Y, Kusanovic JP, Yeo L i sur. Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in late-onset preeclampsia. *J Perinat Med*. 2011 Nov;39(6):641–652.
13. Mathiesen E, Damm P. Preeclampsia in women with type 1 diabetes. U: Djelmis J, Desoye G, Ivanisevic M. ur. *Diabetology of pregnancy* Karger 2005, str. 271–7.
14. Sánchez-Aranguren, LC, Prada, CE, Riaño-Medina, CE, Lopez, M. Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress. *Front Physiol*. 2014;5:372.
15. Wang YP, Walsh SW, Guo JD, Zhang JY. The imbalance between thromboxane and prostacyclin in preeclampsia is associated with an imbalance between lipid peroxides and vitamin E in maternal blood. *Am J Obstet Gynecol*. 1991 Dec; 165(6 Pt 1):1695–700.
16. Gant N, Daley GL, Chad S, et al: A study of angiotensin-II pressor response throughout primigravid pregnancy. *J Clin Invest* 1973 Nov;52(11):2682–9.
17. Jain A. Endothelin-1: a key pathological factor in pre-eclampsia? *Reprod Biomed Online*. 2012 Nov;25(5):443–9.
18. Lech L, Mayhew TM. Vasculogenesis and angiogenesis in the diabetic placenta. U Djelmis J, Desoye G, Ivanisevic M, ur. *Diabetology of pregnancy*: Karger 2005. str. 110–26.
19. Thornton C, Dahlen H, Korda A, Hennessy A. The incidence of preeclampsia and eclampsia and associated maternal mortality in Australia from population-linked datasets: 2000–2008. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 June; 208(6):476.e1–476e5.
20. Đelmiš J, Juras J, Rodin U. Perinatalni mortalitet u Republici Hrvatskoj u 2016. godini. *Gynaecol Perinatol*. 2016 rujan;(supl.):3–18.
21. Eclampsia Trial. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Lancet. 1995 June; 345(8963):1455–6.
22. Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA. The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia: evaluation of 245 cases. *Am J Obstet Gynecol*. 1984 Apr 1;148(7):951–63.
23. Sibai BM, Lipshitz J, Anderson GD, Dilts PV Jr Reassessment of intravenous MgSO₄ therapy in preeclampsia-eclampsia. *Obstet Gynecol*. 1981 Feb;57(2):199–202.
24. Bolte AC, Van Geijn HP, Dekker GA. Management and monitoring of severe preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001 May;96(1):8–20.
25. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:159–67.

Adresa autora: Josip Đelmiš, Klinika za ženske bolesti i porođaje, Petrova 13, 10000 Zagreb, e-pošta: josip.djelmis@zg.t-com.hr

Department of Obstetrics and Gynecology, Clinical Hospital Center Zagreb,
School of Medicine, University of Zagreb

PREECLAMPSIA IN TWIN PREGNANCIES

Josip Đelmiš, Marina Ivanišević

Review

Key words: twin pregnancy, preeclampsia

SUMMARY. For the past decade, significant progress has been made on the pre-eclampsia pathophysiology and the possibilities of treatment, but much remains to be explored.

In this chapter, authors present newer clinical studies, classifications and definitions of hypertension, preeclampsia/eclampsia and HELLP syndrome of the American Society of Gynecologists and Obstetricians in 2013. The prevalence of preeclampsia in twin pregnancy is two to three times more often than the singleton pregnancy.