

**Ludwina Szczepaniak-Chicheł**

**Ciśnienie centralne i podatność aorty  
u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem  
tętnicznym oraz wpływ leków  
hipotensyjnych na te parametry**

---

Rozprawa doktorska zrealizowana  
w Katedrze i Klinice Hipertensjologii, Angiologii  
i Chorób Wewnętrznych  
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego  
w Poznaniu

**Promotor: prof. dr hab. med. Andrzej Tykarski**

Poznań 2012

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym  
oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

***Panu Profesorowi Andrzejowi Tykarowskiemu***

*składam serdeczne podziękowania za opiekę merytoryczną i naukową podczas przygotowania niniejszej rozprawy, cenne wskazówki, poświęcony czas i życzliwość na kolejnych etapach jej powstawania*

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

## Spis treści

Alfabetyczny wykaz skrótów użytych w rozprawie doktorskiej .....	5
1. Wstęp .....	8
1.1. Problem nadciśnienia tętniczego w ciąży .....	9
Definicja i klasyfikacja .....	9
Epidemiologia .....	10
Etiopatogeneza .....	11
Profil wartości ciśnienia tętniczego krwi w ciąży fizjologicznej .....	13
Leczenie nadciśnienia tętniczego w ciąży .....	16
1.2. Definicja i pomiar ciśnienia centralnego, innych parametrów analizy fali tętna oraz prędkości fali tętna .....	24
1.3. Wpływ leków hipotensyjnych na ciśnienie centralne i podatność aorty .....	28
1.4. Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży – stan wiedzy w momencie przystępowania do przeprowadzenia badań .....	30
2. Cel pracy .....	33
3. Materiał i metoda .....	33
3.1. Rekrutacja do badania .....	33
Kryteria kwalifikacji .....	34
3.2. Protokół badania .....	35
Schemat badania dla grupy kobiet w ciąży niepowikłanej nadciśnieniem .....	37
Schemat badania dla grupy kobiet ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym .....	37
Schemat badania dla grupy kobiet bez ciąży i bez nadciśnienia tętniczego .....	39
3.3. Metoda badania .....	39
Pomiar ciśnienia tętniczego obwodowego .....	39
Automatyczny 24-godzinny pomiar ciśnienia tętniczego (ABPM) .....	39
Badania laboratoryjne .....	40
Echokardiografia – ocena masy lewej komory serca .....	41
Ocena ciśnienia centralnego i innych parametrów analizy fali tętna (PWA) .....	41

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym  
oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

Ocena podatności aorty na podstawie prędkości fali tętna .....	43
3.4. Metody analizy statystycznej .....	44
4. Wyniki .....	45
4.1. Charakterystyka wyjściowa badanych grup .....	45
4.2. Profil wartości ciśnienia obwodowego w ciąży niepowikłanej.....	51
4.3. Profil ciśnienia centralnego i innych parametrów analizy fali tętna (PWA) u kobiet w ciąży niepowikłanej .....	60
4.4. Profil prędkości fali tętna (PWV) u kobiet w ciąży niepowikłanej.....	66
4.5. Tabele z wartościami podstawowymi parametrów ciśnienia obwodowego i centralnego dla grupy kobiet w ciąży niepowikłanej .....	67
4.6. Porównanie ciśnienia centralnego i mierzonego obwodowo .....	72
4.7. Porównanie ciśnienia obwodowego (SBP/DBP), parametrów analizy fali tętna (PWA) oraz prędkości fali tętna (PWV) u kobiet w ciąży niepowikłanej i zdrowych kobiet nieciążarnych.....	76
4.8. Wpływ leczenia hipotensyjnego na analizowane parametry ciśnienia centralnego i obwodowego oraz prędkość fali tętna.....	79
5. Dyskusja.....	85
6. Wnioski.....	100
7. Streszczenie .....	103
8. Summary.....	108
Spis tabel i rycin.....	112
Piśmiennictwo .....	117

„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”

## Alfabetyczny wykaz skrótów użytych w rozprawie doktorskiej

### Parametry hemodynamiczne i inne (przyjęto skróty nazw angielskich):

24h-DBP-SD – odchylenie standardowe ciśnienia rozkurczowego w analizie 24-godzinnego ABPM

24h-DBP – średnia wartość ciśnienia rozkurczowego w analizie z 24-godzin w ramach ABPM

24h-HR-SD - odchylenie standardowe częstości pracy serca w analizie 24-godzinnego ABPM

24h-HR – średnia wartość częstości pracy serca w analizie z 24-godzin w ramach ABPM

24h-SBP-SD – odchylenie standardowe ciśnienia skurczowego w analizie 24-godzinnego ABPM

24h-SBP – średnia wartość ciśnienia skurczowego w analizie z 24-godzin w ramach ABPM

ABPM – automatyczne monitorowanie ciśnienia tętniczego (*automatic blood pressure monitoring*)

AIx – wskaźnik wzmocnienia (*augmentation index*)

AIx-75HR – wskaźnik wzmocnienia skorygowany do częstości pracy serca równej 75/min.

AoDP – rozkurczowe ciśnienie centralne w aorcie

AoPP – ciśnienie tętna w aorcie

AoSP – skurczowe ciśnienie centralne w aorcie

AP – ciśnienie wzmocnienia (*augmentation pressure*)

BMI – wskaźnik masy ciała (*body mass index*)

BP – ciśnienie tętnicze (*blood pressure*)

day-DBP – średnia wartość ciśnienia rozkurczowego w ABPM w godzinach aktywności dziennej

day-HR – średnia wartość częstości pracy serca w ABPM w godzinach aktywności dziennej

day-SBP – średnia wartość ciśnienia skurczowego w ABPM w godzinach aktywności dziennej

DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze (mierzone na t. ramiennej w warunkach gabinetu lekarskiego)  
(*diastolic blood pressure*)

DPTI – *diastolic pressure-time index*

ED – czas trwania wyrzutu krwi z lewej komory serca (*ejection duration*)

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

End-SP – ciśnienie końcowo-skurczowe (*end-systolic pressure*)

HR – częstość pracy serca (*heart rate*)

LMI – wielkość masy lewej komory (*left ventricle mass*)

LVMI – wskaźnik masy lewej komory (*left ventricle mass index*)

MAP – średnie ciśnienie tętnicze (*mean arterial pressure*)

night-DBP – średnia wartość ciśnienia rozkurczowego w ABPM w godzinach odpoczynku nocnego

night-HR – średnia wartość częstości pracy serca w ABPM w godzinach odpoczynku nocnego

night-SBP – średnia wartość ciśnienia skurczowego w ABPM w godzinach odpoczynku nocnego

P1 – maksymalne ciśnienie generowane przez skurcz lewej komory serca

P2 – maksymalne ciśnienie centralne w aorcie

PP – ciśnienie tętna (*pulse pressure*)

PPAmplific. – wzmocnienie ciśnienia tętna w aorcie (*pulse pressure amplification*;  $PP/AoPP \times 100\%$ )

PWA – analiza fali tętna w aorcie (*pulse wave analysis*)

PWV – prędkość fali tętna (*pulse wave velocity*)

SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze (mierzone na t. ramiennej w warunkach gabinetu lekarskiego)  
(*systolic blood pressure*)

SEVR – wskaźnik wypełnienia tętnic wieńcowych (wsk. Buckberga; *subendocardial viability ratio*)

SI – wskaźnik rzutu serca (*stroke index*) [ $\text{ml}/\text{m}^2$ ]

SPTI – *systolic pressure-time index*

SVRI – wskaźnik oporu obwodowego (*systemic vascular resistance index*)

TPR – całkowity naczyniowy opór obwodowy (*total peripheral vascular resistance*)

$\Delta$ SP – różnica pomiędzy obwodowym ciśnieniem skurczowym (SBP), a centralnym w aorcie (AoSP)

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

Grupy badane i typy nadciśnienia tętniczego w ciąży (przyjęto skróty nazw polskich):

grupa C-K – grupa kontrolna kobiet w ciąży niepowikłanej nadciśnieniem tętniczym

grupa C-NT – grupa kobiet w ciąży z nadciśnieniem tętniczym

grupa C-NT- D(+) – ciężarne z nadciśnieniem tętniczym leczone metyldopą (Dopegytem)

grupa C-NT-D(-) – ciężarne z nadciśnieniem tętniczym, które otrzymały metyldopę (Dopegyt) po włączeniu do badania

grupa C-NT-DiM(+) – ciężarne z nadciśnieniem tętniczym leczone metyldopą (Dopegytem) i metoprololem (Metocard)

grupa Z-K – grupa kontrolna zdrowych normotensyjnych kobiet nieciążarnych

NIC – nadciśnienie wywołane (indukowane) ciążą

NT – nadciśnienie tętnicze

NTP – uprzednio występujące nadciśnienie tętnicze (nadciśnienie tętnicze przewlekłe w ciąży)

PE – stan przedrzucawkowy (preeklampsja)

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

## 1. Wstęp

Nadciśnienie tętnicze w okresie ciąży dotyczy 7-10% ciężarnych i jest związane ze zwiększonym ryzykiem powikłań okołoporodowych oraz zgonu zarówno dla matki jak i dziecka. Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego w ciąży wyróżnia dwa podstawowe rodzaje tego stanu - nadciśnienie tętnicze uprzednio występujące i nadciśnienie wywołane ciążą, jak również stan przedzucawkowy będący powikłaniem nadciśnienia wywołanego ciążą oraz możliwość nałożenia się nadciśnienia indukowanego ciążą na uprzednio istniejące. Każda z tych postaci nadciśnienia w ciąży ma nieco inny przebieg kliniczny i rokowanie, jak również odmienną dynamikę zmian w układzie krążenia. Podczas niepowikłanej ciąży dochodzi do szeregu zmian: wzrasta objętość osocza, częstość pracy serca i rzut serca, spada wartość całkowitego oporu naczyniowego i wartość ciśnienia tętniczego. Spadek ciśnienia i oporu podczas ciąży związany jest ze wzrostem podatności ścian naczyń, opóźnieniem i zmniejszeniem wielkości fali odbitej. Zmiany te są wyrazem adaptacji tętnic, zarówno obwodowych, jak i centralnych do zwiększonej objętości osocza. Tłumaczy się je zwiększoną aktywnością miejscowych substancji wazodylatacyjnych, takich jak prostacyklina i tlenek azotu. Ciśnienie tętnicze krwi mierzone nad tętnicą ramienną osiąga najniższe wartości około 24 tygodnia niepowikłanej ciąży, a w III trymestrze stopniowo powraca do wartości wyjściowych lub nawet może je przekroczyć. Bezpośrednio po porodzie ciśnienie krwi zwykle obniża się, a następnie stopniowo wzrasta do wartości sprzed ciąży. Natomiast w przypadku ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym charakterystyczny jest wzrost oporu naczyniowego, wazokonstrykcja, zmniejszenie objętości osocza i zwiększona reaktywność macicznego łożyska naczyniowego na zewnętrzne substancje presyjne. Zmiany te są najsilniej wyrażone w przypadku stanu przedzucawkowego (preeklampsji), który jest odpowiedzialny za większość poważnych niekorzystnych następstw nadciśnienia w ciąży. Poszukiwane są metody diagnostyczne umożliwiające wczesną identyfikację kobiet zagrożonych wystąpieniem preeklampsji, szybkie rozpoznanie tego stanu oraz monitorowanie skuteczności leczenia hipotensyjnego i jego powikłań. Problemy z prowadzeniem ciężarnych z nadciśnieniem związane są z brakiem powszechnie akceptowanych standardów postępowania. Różnice w poglądach na temat klasyfikacji nadciśnienia w ciąży, zakresu wskazań do leczenia hipotensyjnego, a także wyboru optymalnych leków hipotensyjnych wynikają z przyczyn obiektywnych (nakładanie się czynników patogenetycznych typowych dla nadciśnienia i tych związanych z ciążą, różne rozłożenie priorytetów leczenia hipotensyjnego związane z koniecznością uwzględnienia korzyści dla matki i dla płodu, brak z oczywistych względów randomizowanych badań oceniających leki hipotensyjne w ciąży), ale także z faktu zainteresowania tym tematem lekarzy różnych specjalności – hipertensjologów, ginekologów-położników i perinatologów. Największe korzyści dla ciężarnych i dzieci z ciąż powikłanych nadciśnieniem tętniczym może przynieść dobra współpraca, wymiana informacji i doświadczeń pomiędzy lekarzami wszystkich tych specjalności. Niniejsza praca ma na celu poszerzyć zakres informacji na temat nadciśnienia tętniczego w ciąży dotyczących hemodynamiki układu krążenia w ciąży i wpływu leków hipotensyjnych na jej wybrane parametry – ciśnienie centralne i prędkość fali tętna, których znaczenie dla ryzyka sercowo-naczyniowego związanego z nadciśnieniem tętniczym zostało odkryte w ostatnich latach.



**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

## 1.1. Problem nadciśnienia tętniczego w ciąży

### Definicja i klasyfikacja

Nadciśnienie tętnicze w ciąży rozpoznaje się, gdy u ciężarnej stwierdza się podwyższone wartości ciśnienia tętniczego (BP, *blood pressure*) są równe lub przekraczają wartości 140/90 mmHg na co najmniej dwóch wizytach, ewentualnie jednego dnia w odstępie co najmniej 6 godzin.

Istnieją różne klasyfikacje nadciśnienia w ciąży.<sup>1 2 3 4 5 6 7 8 9</sup> Poniżej przedstawiono podział nadciśnienia tętniczego w ciąży w oparciu o klasyfikację według wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2011 roku<sup>1</sup> (spójną z aktualnymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego<sup>2 10</sup>):

- **uprzednio występujące nadciśnienie (nadciśnienie tętnicze przewlekłe, NTP)** - występujące przed ciążą lub rozwijające się przed 20 tygodniem ciąży i utrzymujące się po 12 tygodniach od porodu;

- **nadciśnienie wywołane ciążą (nadciśnienie indukowane ciążą, NIC)** - rozwija się po upływie 20 tygodnia ciąży i ustępuje do 12 tygodni od rozwiązania; może przebiegać bez białkomoczu lub, jeśli jest związane z istotnym białkomoczem (> 300 mg/l lub > 500 mg/24h, lub co najmniej 2+ w teście paskowym) - określa się je jako **stan przedrzucawkowy (preeklampsja, PE)**;

- **uprzednio występujące nadciśnienie z nałożonym nadciśnieniem wywołanym ciążą z białkomoczem** - uprzednio występujące nadciśnienie, w którym po 20 tygodniu ciąży następuje dalszy wzrost BP oraz pojawia się problem białkomoczu  $\geq 3\text{g/dobę}$  ocenianego w 24-h zbiorce moczu;

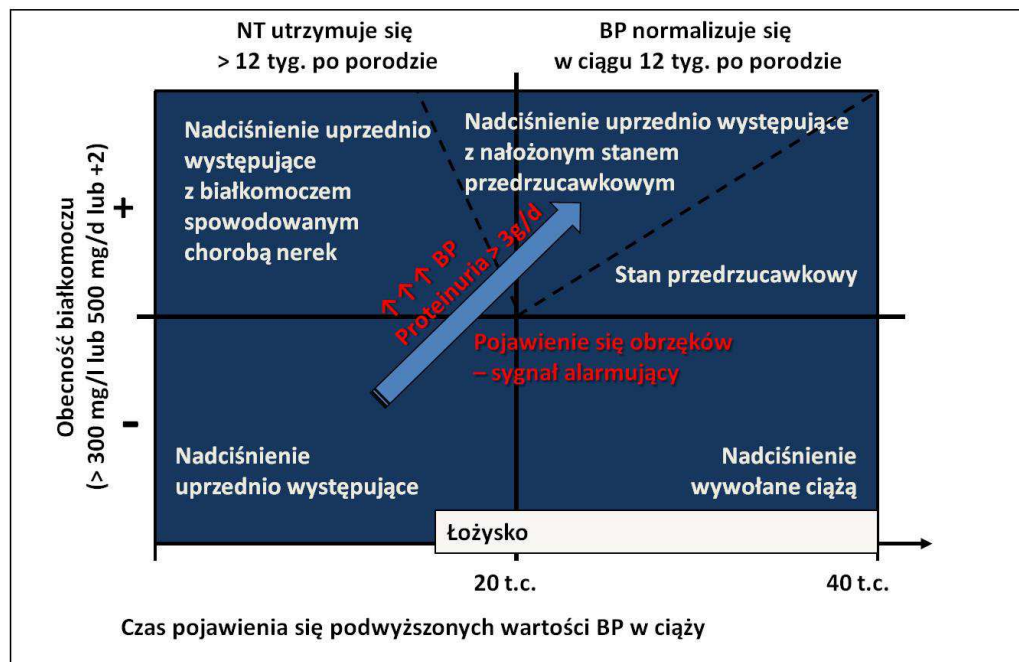
- **nadciśnienie niedające się sklasyfikować przed porodem** - nadciśnienie stwierdzone po 20 tygodniu ciąży, jeżeli wcześniejsze wartości BP są nieznane lub niepewne.

Oprócz stanu przedrzucawkowego powikłaniami nadciśnienia tętniczego specyficznymi dla ciąży są też **rzucawka (eklampsj)** czyli powikłanie ze strony ośrodkowego układu nerwowego objawiające się zaburzeniami widzenia i świadomości oraz drgawkami, a także **zespół HELLP** (*hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets syndrome*) w którym nadciśnieniu towarzyszą zaburzenia funkcji wątroby i hematologiczne.

Podział nadciśnienia tętniczego ciąży w zależności od momentu pojawienia się nadciśnienia tętniczego, obecności lub nie znaczącego białkomoczu i tendencji do utrzymywania się nadciśnienia popołogowo zobrazowano na **rycynie 1**.

„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”

**Rycina 1.** Podział nadciśnienia tętniczego w ciąży w zależności od momentu pojawienia się nadciśnienia tętniczego, obecności białkomoczu i utrzymywania się nadciśnienia popołożowo.



U kobiet ciężarnych obowiązuje taka sama klasyfikacja stopni ciężkości nadciśnienia tętniczego jak w populacji ogólnej – przedstawiono i zdefiniowano je w tabeli 1 według aktualnych wytycznych PTNT.<sup>1</sup> Zachowano (w nawiasach) tradycyjne nazwy stopni nadciśnienia tętniczego ze względu na fakt, że są one cały czas stosowane w piśmiennictwie odnośnie nadciśnienia tętniczego w ciąży.

**Tabela 1.** Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego w zależności od wartości BP (wg PTNT 2011).<sup>1</sup>

	Ciśnienie skurczowe (SBP) [mmHg]	Ciśnienie rozkurczowe (DBP) [mmHg]
Optymalne	< 120	i < 80
Prawidłowe	120–129	i/lub 80–84
Wysokie prawidłowe	130–139	i/lub 85–89
Stopień 1. nadciśnienia (łagodne)	140–159	i/lub 90–99
Stopień 2. nadciśnienia (umiarkowane)	160–179	i/lub 100–109
Stopień 3. nadciśnienia (ciężkie)	≥ 180	i/lub ≥ 110
Izolowane nadciśnienie skurczowe	≥ 140	i/lub < 90

## Epidemiologia

Nadciśnienie tętnicze w okresie ciąży dotyczy od około 7 do 10% ciężarnych i wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań okołoporodowych oraz zgonu zarówno dla matki, jak i dziecka – zwłaszcza w przypadku wystąpienia stanu przedrzucawkowego (tabela 2), a wysokość ciśnienia tętniczego w czasie ciąży przekłada się pośrednio na stan kliniczny ciężarnej i płodu.<sup>5 11 12 13 14</sup>

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

Przedwczesny poród występuje u 33% ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym łagodnym, a 11% noworodków z takich ciąż rodzi się ze zbyt małą względem czasu trwania ciąży masą ciała. U kobiet z ciężkim nadciśnieniem tętniczym te odsetki są wyższe i wynoszą odpowiednio 62-70% i 40%.<sup>15</sup> Nadciśnienie uprzednio występujące dotyczy 1-5% ciąż,<sup>16</sup> częściej w przypadku kobiet otyłych, rasy czarnej, odsetek chorych kobiet wzrasta z ich wiekiem.<sup>17 18</sup> Nadciśnienie wywołane ciążą rozwija się u 6–17% zdrowych kobiet, które wcześniej nie rodziły oraz u 2–4% wieloródek.<sup>16</sup> Stan przedrzucawkowy występuje u 3-5% ciężarnych, a rzucawka u 0,05-0,93% ciężarnych.<sup>19</sup> Zespół HELLP pojawia się u 0,2-0,9% wszystkich ciąż, a wśród ciąż przebiegających z ciężkim stanem przedrzucawkowym ten odsetek wzrasta do 10-20%.<sup>20 21</sup> Wśród różnych form nadciśnienia w ciąży stan przedrzucawkowy, sam lub nałożony na nadciśnienie tętnicze uprzednio istniejące (10-25% ciężarnych z NTP), odpowiedzialny jest za większość poważnych niekorzystnych następstw podwyższonego ciśnienia w ciąży.<sup>13 16</sup> Według danych z Ameryki Północnej powikłania i choroby związane z nadciśnieniem tętniczym odpowiadają za 15% zgonów kobiet ciężarnych i stanowią drugą po zatorowości przyczynę ich umieralności.<sup>15 22</sup> Stan przedrzucawkowy jest nie tylko główną przyczyną przedwczesnych porodów stanowiąc zagrożenie dla dziecka, ale również wczesnym markerem powikłań sercowo-naczyniowych i zaburzeń metabolicznych dla kobiety w przyszłości. Wywiad nadciśnienia tętniczego indukowanego ciążą, a zwłaszcza preeklampsji zwiększa ryzyko wystąpienia w przyszłości nadciśnienia tętniczego z ciążą niezwiązanego, choroby niedokrwiennej serca, choroby zakrzepowo-zatorowej, przewlekłej choroby nerek, udaru mózgu, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, jak również zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia podobnych powikłań w ciąży u potomstwa płci żeńskiej, nie wpływa natomiast na ryzyko chorób nowotworowych u kobiety.<sup>19 23 24 25 26 27 28 29</sup>

**Tabela 2.** Powikłania nadciśnienia tętniczego w ciąży.

Powikłania dla matki	Powikłania dla płodu
Niedotlenienie i obrzęk mózgu	Wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu (IUGR) lub niska masa urodzeniowa
Krwawienie do OUN lub siatkówki	Małowodzie
Niewydolność wątroby	Niedotlenienie wewnątrzmaciczne płodu
Krwiak podtorebkowy wątroby	Wcześnieactwo (jatrogenne) i jego konsekwencje
Ostra niewydolność nerek	Zgon wewnątrzmaciczny lub noworodka
Zastoinowa niewydolność serca	Przedwczesne oddzielenie się łożyska
Obrzęk płuc	prawidłowo umiejscowionego
Zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrzmacicznego (DIC)	
Zgon ciężarnej lub położnicy	
Przedwczesne oddzielenie się łożyska prawidłowo umiejscowionego	

### **Etiopatogeneza**

Duże różnice w rokowaniu pacjentek z nadciśnieniem tętniczym uprzednio istniejącym a nadciśnieniem wywołanym ciążą wynikają z odmiennej etiopatogenezy.

„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”

W przypadku **nadciśnienia tętniczego pierwotnego istniejącego przed ciążą** są to uwarunkowania genetyczne oraz czynniki środowiskowe, tj. niewłaściwa dieta (z nadmiarem prostych węglowodanów, soli sodowej, zwierzęcych tłuszczów nasyconych, o zbyt dużej w stosunku do zapotrzebowania kaloryczności), nadwaga lub otyłość, palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu, brak regularnej aktywności fizycznej – które wpływające na ekspresję genów decydując w dużej mierze o czasie wystąpienia nadciśnienia tętniczego, jego zaawansowaniu, jak i podatności na interwencję terapeutyczną.

U około 5% pacjentek z nadciśnieniem tętniczym uprzednio istniejącym występuje **postać wtórna nadciśnienia tętniczego**. W takim przypadku nadciśnienie tętnicze jest objawem innego schorzenia. Najczęstsze przyczyny nadciśnienia wtórnego mogące dotyczyć ciężarnych to choroby nerek (zwężenie tętnicy nerkowej, choroby mięśniowe nerek, niewydolność nerek niezależnie od jej przyczyny), zaburzenia hormonalne (ze zwiększona produkcją takich hormonów jak aldosteron, kortyzol, katecholaminy, renina, serotonina, hormon wzrostu czy hormony tarczycy), przyczyny neurologiczne (udar mózgu, niedotlenienie OUN z powodu zespołu bezdechu sennego), jak i kardiologiczne (np. koarktacja aorty lub wady zastawki aortalnej). Kobiety z nadciśnieniem tętniczym wtórnym mają większe ryzyko powikłań podczas ciąży niż kobiety z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym bez nałożenia się stanu przedzucawkowego, zwłaszcza jeśli nadciśnienie wtórne jest niezdiagnozowane lub niewłaściwie leczone.

Największe ryzyko powikłań występuje u kobiet z ciężkim stanem przedzucawkowym lub z nadciśnieniem uprzednio istniejącym z nakładającym się stanem przedzucawkowy. **Etiopatogeneza stanu przedzucawkowego** jest złożona i mimo wielu badań nadal nie do końca poznana. Preeklampsja jest stanem chorobowym, w którym dochodzi do zaburzenia funkcji wielu narządów – nerek, wątroby, ośrodkowego układu nerwowego, układu sercowo-naczyniowego, jak i łożyska, który charakteryzuje współwystępowanie takich zjawisk jak wazokonstrykcja (skutkująca niedotlenieniem zaopatrywanych tkanek i narządów), zaburzenia metaboliczne (wzrost stężenia trójglicerydów, frakcji VLDL i LDL cholesterolu przekraczające wartości fizjologiczne dla ciąży, zmniejszenie stężenia frakcji HDL cholesterolu), dysfunkcji śródbłonna (powstawanie wolnych rodników, peroksydacja lipidów), aktywacja układu krzepnięcia i nasilona odpowiedź zapalna.<sup>30 31</sup>

Aktualnie za najbardziej prawdopodobną hipotezę, która wyjaśniałaby patomechanizm powstawania nadciśnienia tętniczego indukowanego ciążą i stanu przedzucawkowego uznaje się **model dwuetapowy**.<sup>30 32 33</sup> Według tego modelu rozwój stanu przedzucawkowego przebiega dwuetapowo - pierwszym etapem jest zmniejszenie przepływu łożyskowego, drugim - uszkodzenie struktury i funkcji śródbłonna. Za pierwotne zaburzenie uważa się nieprawidłową inwazję komórek trofoblastu w ścianę tętnic spiralnych czyli końcowych gałęzi naczyń macicznych w obrębie łożyska. Fizjologicznie, następstwem inwazji trofoblastu jest przebudowa ściany tych tętnic – tracą one wówczas błonę mięśniową i włókna sprężyste błony środkowej, a śródbłonek zastępowany jest przez trofoblast. W efekcie naczynia spiralne przekształcają się powoli w naczynia niskooporowe, o dużej pojemności, bardziej przypominające żyły niż tętnice. W przypadku nadciśnienia indukowanego ciążą do tej przebudowy nie dochodzi, a nawet może nastąpić proliferacja warstwy mięśniowej tętnic

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

spiralnych, co prowadzi do wzrostu oporu i zmniejszenia ich światła.<sup>34</sup> Brak zaniku warstwy mięśniowej tych tętnic z następczym wzrostem oporu obwodowego skutkuje wzrostem wartości ciśnienia krwi matki oraz niedokrwieniem łożyska.<sup>35</sup> Metabolity uszkodzonych i niedotlenionych tkanek łożyska nie pozostają bez wpływu na stan ciężarnej. Dochodzi między innymi do aktywacji płytek krwi i układu krzepnięcia, często na długo przed wystąpieniem pierwszych objawów klinicznych.<sup>36 37</sup> W preeklampsji zaobserwowano spadek produkcji działających wazodilatorycznie prostacyklin z towarzyszącym wzrostem produkcji tromboksanu – czynnika wazokonstrykcyjnego i stymulującego agregację płytek.<sup>30 38 39 40 41</sup> Obserwacje te doprowadziły między innymi do powstania hipotezy, że stosowanie kwasu acetylosalicylowego może mieć działanie ochronne u kobiet zagrożonych wystąpieniem preeklampsji.

Prawdopodobnie do rozwoju pełnoobjawowej, ciężkiej postaci stanu przedzucawkowego konieczny jest też udział czynników matczyńskich – genetycznych, metabolicznych i immunologicznych, predysponujących do uogólnionych zmian naczyniowych, wzrostu oporu obwodowego i upośledzenia przepływu krwi przez łożysko.<sup>42 43 44 45 46 47 48 49</sup> Czynniki genetyczne i immunologiczne przyczyniają się głównie do rozwoju pierwszej fazy schorzenia – zmniejszenia przepływu w obrębie łożyska, metaboliczne zaś mogą warunkować powstawanie zmian zarówno w pierwszym, jak i drugim etapie rozwoju stanu przedzucawkowego. Wśród czynników metabolicznych zwraca się uwagę na wcześniej istniejące zaburzenia gospodarki lipidowej oraz na związany ściśle z dyslipidemią stres oksydacyjny, zaburzenia gospodarki węglowodanowej (otyłość, cukrzyca, insulinooporność) i nieprawidłowości układu krzepnięcia.<sup>30 40 50</sup>

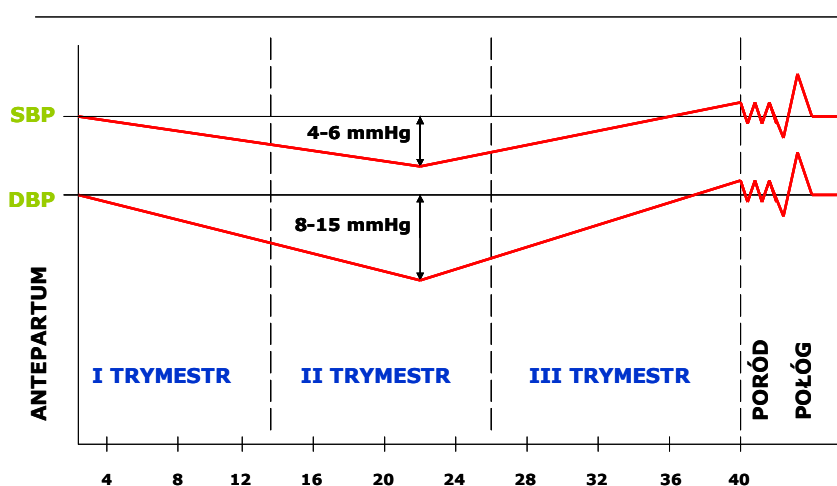
### **Profil wartości ciśnienia tętniczego krwi w ciąży fizjologicznej**

Zarówno u kobiet w ciąży przebiegającej prawidłowo, jak i w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym uprzednio istniejącym w pierwszej połowie ciąży dochodzi do spadku wartości ciśnienia tętniczego w porównaniu z wynikami pomiarów przed ciążą. Wynika to ze zmniejszenia oporu obwodowego na skutek bezpośredniego wpływu na mięśniówkę naczyń wywieranego przez estrogeny i progesteron, jak i pośredniego działania hormonów związanego ze zwiększeniem aktywności miejscowo działających substancji wazodylatoryjnych, takich jak prostacyklina i tlenek azotu. Dla hemodynamiki układu krążenia i zmian ciśnienia tętniczego podczas ciąży ma również znaczenie wzrost pojemności minutowej serca i zwiększenie objętości krwi krążącej, z tego względu mówi się o tzw. „krążeniu hiperkinetycznym” podczas ciąży.<sup>51</sup> Te zmiany hemodynamiczne nie prowadzą jednak do wzrostu ciśnienia w czasie prawidłowej ciąży, co stanowi wskazówkę teoretyczną, że leki wykorzystujące takie mechanizmy działania jak redukcja objętości wewnątrznaczyniowej nie powinny być podstawą leczenia hipotensyjnego u ciężarnych. W rezultacie już w I trymestrze ciąży następuje obniżenie ciśnienia i osiąga ono najniższe wartości około 24 tygodnia – w ciąży niepowikłanej średnio o 4-6 mmHg i 8-15 mmHg (odpowiednio dla SBP i DBP) niższe w porównaniu z wartościami sprzed ciąży (**rycina 2**). W III trymestrze wartości ciśnienia stopniowo powracają do wartości prekonceptyjnych lub nawet mogą je przekraczać. Tuż po porodzie ciśnienie tętnicze zwykle obniża się, a następnie wzrasta w ciągu kilku dni po porodzie do wartości sprzed ciąży.<sup>46</sup> W czasie połogu nawet u kobiet z prawidłowym ciśnieniem w czasie ciąży zdarzają się epizody przejściowego wzrostu ciśnienia, co tłumaczone jest niestabilnością wazomotoryczną.

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

U kobiet z nadciśnieniem tętniczym spadek ciśnienia tętniczego w pierwszej połowie ciąży ma również miejsce i może wynieść nawet 15-20 mmHg,<sup>52</sup> co może być przyczyną prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego mierzonych przed 20 tygodniem ciąży i spowodować, że kobiety z nierozpoznanym przed ciążą łagodnym lub nawet umiarkowanym przewlekłym nadciśnieniem tętniczym zostaną przez ginekologa mylnie zakwalifikowane do grupy ciężarnych z nadciśnieniem indukowanym, gdy w drugiej połowie ciąży wartości te znów wzrosną powyżej 140/90 mmHg.

**Rycina 2.** Fizjologiczne zmiany wartości ciśnienia krwi podczas ciąży.



Zachowanie się ciśnienia tętniczego w czasie fizjologicznej ciąży sugeruje, że normy i kryteria nadciśnienia tętniczego winny być u ciężarnych odmienne. Mimo to, granica pomiędzy wartościami prawidłowymi ciśnienia w ciąży, a nadciśnieniem jest taka sama jak w populacji ogólnej – podstawowym kryterium rozpoznania nadciśnienia tętniczego w ciąży jest stwierdzenie wartości ciśnienia tętniczego krwi równego lub przekraczającego 140/90 mmHg, dwukrotnie, w odstępie przynajmniej 6 godzin.<sup>1</sup> Drugi pomiar należy wykonać w sposób ograniczający ryzyko błędu i niewywołujący niepokoju u pacjentki. Wyjątkiem jest sytuacja, kiedy wartości ciśnienia rozkurczowego przekraczają 170/110 mmHg i utrzymują się – wówczas nie należy zwlekać z wdrożeniem leczenia.

Zalecany aparatem do pomiaru wartości ciśnienia tętniczego krwi jest sfigmomanometr z mankietem o rozmiarze dostosowanym do obwodu ramienia pacjentki. Pomiar wartości ciśnienia tętniczego krwi powinien być wykonywany po przynajmniej 10 minutowym odpoczynku, w pozycji siedzącej lub leżącej na lewym boku, z mankietem założonym na wysokości serca.

Aktualne wytyczne zalecają, aby u kobiet w ciąży jako ciśnienie rozkurczowe przyjmować wystąpienie V fazy tonów Korotkowa (zanik tonów serca nad tętnicą ramieniową),<sup>53 54</sup> tak jak w populacji ogólnej, a jedynie w przypadku gdy przy wartościach ciśnienia w mankiecie bliskich 0 mmHg tony Korotkowa są nadal słyszalne posłużyć się oceną fazy IV (ściskanie tonów przepływającej krwi).<sup>1 2</sup>

Przydatnym i uznanym również w ciąży narzędziem do oceny wartości ciśnienia jest 24-godzinne automatyczne ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego (ABPM, *automatic blood*

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

*pressure monitoring*), które pozwala w sposób obiektywny (pomiar wykonywany automatycznie, bez udziału pacjentki) i dokładny ocenić profil wartości ciśnienia podczas całej doby, a nie tylko w gabinecie lekarskim i zweryfikować rozpoznanie nadciśnienia tętniczego lub skuteczność zastosowanego leczenia. Wykazano, że w populacji ogólnej wyniki wartości ciśnienia uzyskane tą metodą lepiej niż pomiary gabinetowe korelują z uszkodzeniami narządowymi związanymi z nadciśnieniem tętniczym i ich zmianami pod wpływem leczenia i pozwalają na lepszą ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego.<sup>2</sup> Badania u kobiet w ciąży wykazały, że ABPM ma przewagę nad tradycyjnymi pomiarami pod względem przewidywania wystąpienia białkomoczu, przedwczesnego porodu, niskiej masy urodzeniowej noworodka oraz w ocenie ogólnego rokowania w ciąży, może więc być przydatne zarówno w diagnostyce, jak i ocenie terapii, zwłaszcza w przypadku kobiet z nadciśnieniem tętniczym w ciąży z grupy wysokiego ryzyka, ze współistniejącą cukrzycą lub uszkodzeniem nerek.<sup>55 56 57 58</sup>

Istnieją dane odnośnie wartości ciśnienia tętniczego dla pomiaru metodą ABPM w poszczególnych okresach ciąży niepowikłanej podane przez Halligan i wsp. w 1993 roku<sup>59</sup> i cytowane przez wytyczne ESH dotyczące pomiaru ciśnienia tętniczego z 2003 roku (tabela 3),<sup>60</sup> niemniej według przekonania autorki należy je traktować jako optymalne, w przypadku ich przekroczenia częściej stan ciężarnej kontrolować, natomiast decyzję o farmakoterapii – zwłaszcza w przypadku nadciśnienia tętniczego uprzednio istniejącego, podejmować w przypadku gdy wartości ciśnienia przekroczą próg ustalony dla populacji ogólnej (tabela 4).<sup>2 10</sup> W przypadku kobiet bez wywiadu nadciśnienia tętniczego przewlekłego wzrost wartości ciśnienia powyżej optymalnych, zwłaszcza przed 20 tygodniem ciąży względem wcześniej u danej ciężarnej stwierdzanych, wymaga baczniejszej obserwacji w kierunku nadciśnienia indukowanego ciążą i stanu przedzucawkowego.<sup>61</sup>

**Tabela 3.** Próg wartości prawidłowych ciśnienia tętniczego w poszczególnych okresach ciąży w pomiarach metodą ABPM (wg wytycznych ESH z 2003 roku).<sup>59 60</sup>

[mmHg]	Tygodnie trwania ciąży			
	6-16 tydzień	18-24 tydzień	26-32 tydzień	33-40 tydzień
SBP w czasie dnia	115 +/- 8	115 +/- 8	116 +/- 9	119 +/- 9
DBP w czasie dnia	70 +/- 7	69 +/- 6	70 +/- 7	74 +/- 7
SBP w czasie nocy	100 +/- 7	99 +/- 8	101 +/- 8	106 +/- 8
DBP w czasie nocy	55 +/- 5	54 +/- 6	55 +/- 6	58 +/- 7

**Tabela 4.** Wartości progowe ciśnienia tętniczego (mmHg) dla populacji ogólnej służące rozpoznaniu nadciśnienia tętniczego w różnych rodzajach pomiarów (wg PTNT 2011).<sup>1</sup>

	SBP	DBP
Pomiar gabinetowy/standardowy	140	90
Pomiar 24-godzinny w ABPM (średnia)	130	80
Pomiary z aktywności dziennej w ABPM (średnia)	135	85
Pomiary podczas snu w ABPM (średnia)	120	70
Pomiary domowe (wykonywane samodzielnie przez pacjentkę)	130	80

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

## **Leczenie nadciśnienia tętniczego w ciąży**

Celem leczenia nadciśnienia w ciąży jest zmniejszenie ryzyka dla matki i płodu. Zastosowane metody muszą być skuteczne, ale i bezpieczne dla nich obojga.

### **Leczenie niefarmakologiczne**

Ciąża zmienia większość zasad leczenia niefarmakologicznego zalecanych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Dotyczy to zaleceń odnośnie aktywności fizycznej, modyfikacji masy ciała i diety.<sup>1 2 5 62 63 64</sup> Dostępne metody postępowania niefarmakologicznego w nadciśnieniu w ciąży to:

- ograniczenie aktywności fizycznej – zawodowej i domowej, przez większość dnia zalecany odpoczynek w pozycji leżącej na lewym boku; zmniejszanie masy ciała w czasie ciąży jest przeciwwskazane, gdyż może mieć negatywny wpływ na rozwój dziecka (mniejsza masa urodzeniowa, gorszy późniejszy wzrost niemowląt);
- dieta – lekkostrawna, bogata w witaminy, mikroelementy, białko, wapń i substancje odżywcze (ograniczenie podaży soli w diecie nie jest zalecane, wyjątkiem mogą być kobiety z nadciśnieniem tętniczym sodowrażliwym rozpoznany i skutecznie leczony przed ciążą ograniczeniem ilości sodu w diecie);
- zakaz palenia papierosów;
- zakaz spożywania alkoholu.

Postępowanie niefarmakologiczne powinno dotyczyć wszystkich kobiet z nadciśnieniem tętniczym. Decyzja czy konieczne jest zalecenie ograniczenia aktywności fizycznej oraz czy postępowanie niefarmakologiczne jest wystarczające czy też powinno być prowadzone w połączeniu z farmakoterapią zależy od rodzaju nadciśnienia, wartości ciśnienia krwi u ciężarnej, zaawansowania ciąży oraz obecności płodowych i matczyńskich czynników ryzyka.<sup>1 2 5 62 63 64</sup>

### **Wskazania do leczenia farmakologicznego łagodnego i umiarkowanego nadciśnienia w ciąży**

W przypadku nadciśnienia tętniczego przewlekłego (uprzednio istniejącego) farmakologiczne leczenie hipotensyjne jest zdecydowanie wskazane i korzystne w przypadku ciężkiego nadciśnienia (według wytycznych europejskich punktem odcięcia w ciąży są wartości 170/110 mmHg, a według danych amerykańskich 160/110 mmHg), które grozi matce poważnymi powikłaniami naczyniowo-mózgowymi, natomiast w lżejszych postaciach NTP takie postępowanie budzi kontrowersje.<sup>1 2 65</sup>

Wątpliwości co do zasadności leczenia farmakologicznego nadciśnienia tętniczego już od wartości 140/90 mmHg w przypadku NTP wynikają z faktu, że u ciężarnych z łagodnym nadciśnieniem tętniczym pierwotnym (większość przypadków nadciśnienia tętniczego przewlekłego w ciąży), prawidłową czynnością nerek i bez innych powikłań narządowych leczenie hipotensyjne nie zmniejsza częstości powikłań w postaci nałożonego stanu przedrzucawkowego, porodu przedwczesnego, przedwczesnego odklejenia łożyska ani zgonów okołoporodowych.<sup>66</sup> Większość ciąż przebiega bez powikłań dla matki i płodu mimo niestosowania leków. Według danych z metaanalizy Magee i wsp.



**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

obejmującej 7 badań (623 pacjentki) leczenie farmakologiczne łagodnego przewlekłego nadciśnienia tętniczego w ciąży zmniejsza częstość występowania ciężkiego nadciśnienia (zdefiniowanego jako wartości  $> 160/100$  mm Hg), ale bez istotnego wpływu na częstość występowania istotnych powikłań u matki i płodu w dalszym przebiegu ciąży. Metaanaliza ta nie wykazała przewagi co do skuteczności hipotensyjnej żadnego ze stosowanych leków.<sup>16</sup> Podobne wyniki dała metaanaliza 40 badań dotyczących leczenia farmakologicznego nadciśnienia tętniczego łagodnego i umiarkowanego, obejmująca 3797 kobiet w ciąży.<sup>67</sup> Dodatkowo, korzyść dla matki w postaci zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego poprzez utrzymywanie ciśnienia krwi ściśle w granicach normy jest niewielka biorąc pod uwagę krótki, bo 9-miesięczny okres czasu. Natomiast ryzyko dla płodu, jakie niesie ze sobą polekowa hipotonia i związane z nią upośledzenie przepływu maciczno-łożyskowego oraz ewentualne efekty uboczne stosowanych preparatów, jest nieporównywalnie większe.<sup>68</sup>

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, u kobiet z łagodną, niepowikłaną postacią przewlekłego nadciśnienia tętniczego pierwotnego z wartościami ciśnienia od 140/90 do 149/95 mmHg, z prawidłową czynnością nerek można zalecać postępowanie nefarmakologiczne (ograniczenie aktywności fizycznej, odpoczynek w pozycji leżącej na lewym boku), a jeśli stosowały przed ciążą leki - próbę odstawienia lub przynajmniej zmniejszenia dawek leków hipotensyjnych (oczywiście tych, które są dopuszczone do stosowania w ciąży).<sup>1 2 45</sup> Ponieważ ciśnienie tętnicze w pierwszej połowie ciąży obniża się, kontrolowanie łagodnego nadciśnienia jest często możliwe przy zastosowaniu samych metod nefarmakologicznych. Natomiast u kobiet z ciężkim lub wieloletnim nadciśnieniem tętniczym (ale bez powikłań narządowych), które przyjmowały dotychczas kilka leków hipotensyjnych, dawki leków należy stopniowo zmniejszać pod kontrolą ciśnienia krwi. Nie należy ich odstawiać jeśli są konieczne dla opanowania nadciśnienia.<sup>63</sup>

Według aktualnych wytycznych w przypadku nadciśnienia tętniczego przewlekłego niepowikłanego i bezobjawowego, wskazaniem do obligatoryjnego włączenia leczenia farmakologicznego są wartości  $\geq 150/95$  mmHg. Jeżeli ciśnienie krwi jest równe lub przekracza 170/110 mmHg konieczna jest hospitalizacja celem oceny ryzyka i ustalenia leczenia.<sup>1 2</sup> W praktyce – ginekologzy-położnicy nie są skłonni do czekania z wdrożeniem farmakoterapii do wartości  $> 150/95$  mmHg. W opinii autora wydaje się to nie być błędem, pod warunkiem, że stosowanym lekiem jest wówczas metyldopa i jest ona dobrze tolerowana przez ciężarną, a uzyskiwane wartości ciśnienia regularnie sprawdzane w ABPM nie są zbyt niskie (średnie BP  $> 120/70$  mmHg). Z obserwacji własnych wynika, że od początku dobrze kontrolowane ciśnienie tętnicze (średnie BP w ABPM  $< 140/90$  mmHg) przebiega jednak w sposób mniej agresywny, z mniejszym ryzykiem zaostrzeń w drugiej połowie ciąży.

W przypadku nadciśnienia tętniczego indukowanego ciążą, stanu przedrzucawkowego, nadciśnienia tętniczego przewlekłego z nałożonym stanem przedrzucawkowym i nadciśnienia w ciąży z powikłaniami narządowymi lub objawowego leczenie farmakologiczne jest wskazane już od wartości 140/90 mmHg.<sup>2</sup>

W przypadku łagodnego stanu przedrzucawkowego (białkomocz  $< 5$  g/dobę, BP  $< 160/110$  mmHg) zalecane jest postępowanie wyczekujące – wypoczynek w łóżku, regularne kontrole wartości

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

ciśnienia, białkomoczu i stanu płodu, odpowiednie hipotensyjne leczenie farmakologiczne i rozwiązanie ciąży przed 40 tygodniem jej trwania. W przypadku kobiet dobrze współpracujących leczenie łagodnego stanu przedzucawkowego może być prowadzone ambulatoryjnie.<sup>69-72</sup>

W przypadku ciężkiego stanu przedzucawkowego (białkomocz  $\geq 5$  g/dobę, BP  $\geq 160/110$  mmHg, inne nieprawidłowości funkcji wątroby, nerek i hematologiczne w badaniach laboratoryjnych lub objawy powikłań nadciśnienia u ciężarnej) wskazana jest pilna hospitalizacja i intensyfikacja leczenia hipotensyjnego wraz z leczeniem przeciwdrgawkowym, w ostateczności indukcja porodu.

Postępowanie w przypadku ciężkiego stanu przedzucawkowego, rzucawki i w stanach nagłych stanowi bardzo ważne, ale osobne zagadnienie, nie będące przedmiotem tej pracy, w związku z tym nie zostanie szerzej przedstawione w ramach niniejszego omówienia.

**Tabela 5.** Algorytm postępowania u kobiet z nadciśnieniem tętniczym (NT) w ciąży.

ASA	Typ NT w ciąży	Wartości ciśnienia tętniczego krwi [mmHg]		
		140-149 / 90-95	150-169 / 96-109	$\geq 170 / 110$
75-150 mg/dobę - od >12 t.c.do porodu Ostrożnie jeśli BP > 170/110 mmHg – najpierw ↓ BP	NT uprzednio istniejące (przewlekłe)	Leczenie niefarmakologiczne	Leczenie farmakologiczne	Hospitalizacja celem weryfikacji i intensyfikacji leczenia
	NT uprzednio istniejące/objawowe /wtórne/ powikłane	Leczenie farmakologiczne	Leczenie farmakologiczne – intensyfikacja	Hospitalizacja celem weryfikacji i intensyfikacji leczenia
	NT wywołane ciążą	Leczenie farmakologiczne	Leczenie farmakologiczne – intensyfikacja	Hospitalizacja celem weryfikacji i intensyfikacji leczenia
	Wystąpienie stanu przedzucawkowego	Hospitalizacja celem oceny ryzyka, stanu ciężarnej i płodu Leczenie farmakologiczne – intensyfikacja Prewencja eklampsji (MgSO <sub>4</sub> przeciwdrgawkowo)		
	NT uprzednio istniejące z nałożonym stanem przedzucawkowym	Hospitalizacja celem oceny ryzyka, stanu ciężarnej i płodu Leczenie farmakologiczne – intensyfikacja Prewencja eklampsji (MgSO <sub>4</sub> przeciwdrgawkowo)		

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

### **Leczenie farmakologiczne nadciśnienia tętniczego w ciąży**

Dostępne w literaturze dane nie rozstrzygają ostatecznie, który z leków hipotensyjnych dopuszczonych do stosowania w ciąży, wymienionych poniżej, jest najskuteczniejszy hipotensyjnie w leczeniu łagodnego i umiarkowanego nadciśnienia tętniczego w ciąży,<sup>16 67</sup> jak również w przypadku nadciśnienia tętniczego indukowanego ciążą lub stanu przedzucawkowego.<sup>67 73 74</sup> W związku z brakiem ze względów etycznych dużych prospektywnych i randomizowanych badań klinicznych, wiedza odnośnie bezpieczeństwa leków hipotensyjnych w ciąży pochodzi głównie z dotychczasowych obserwacji i opiera się na doświadczeniach lekarzy z poszczególnymi preparatami. Najbezpieczniejszym lekiem wydaje się być metyldopa, a bezwzględnie przeciwwskazane w okresie ciąży i karmienia są leki z grup inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-I) i blokerów receptora dla angiotensyny II (sartanów).<sup>1 2 3 5 6</sup>

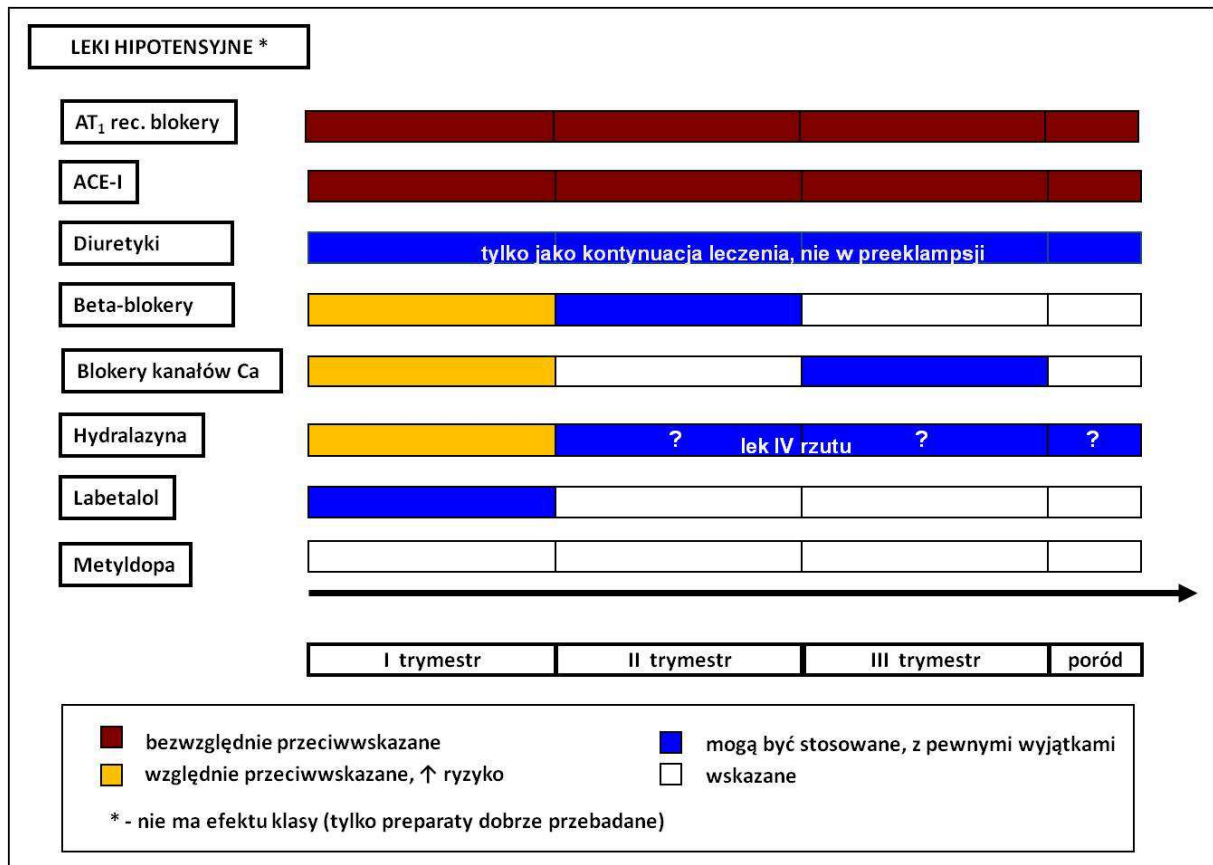
Wszystkie leki hipotensyjne przekraczają barierę łożyska, stąd czynnikiem decydującym o możliwości zastosowania leku u matki jest brak działań niepożądanych dla rozwoju dziecka. W wyborze leku hipotensyjnego w ciąży nie dopuszcza się efektu klasy, a więc stosuje się tylko preparaty dobrze przebadane i bezpieczne, natomiast bezwzględne przeciwwskazanie dla jednego leku powoduje brak zaufania dla całej grupy leków hipotensyjnych. W czasie ciąży należy unikać zbyt gwałtownego obniżania ciśnienia ze względu na ryzyko spadku perfuzji w obrębie macicy i łożyska oraz niedokrwienia narządów wewnętrznych i ośrodkowego układu nerwowego ciężarnej. Idealny lek powinien obniżać ciśnienie tętnicze do pożądanego poziomu szybko, ale w sposób kontrolowany, nie zmniejszać rzutu serca, nie powodować działań niepożądanych u matki i płodu oraz znosić skurcz naczyń maciczo-łożyskowych.<sup>1 2 5 75 76</sup> Wybór leku zależy w dużej mierze od czasu trwania ciąży w chwili, gdy konieczne jest zastosowanie leków hipotensyjnych (**rycina 3**).

Według aktualnych wytycznych PTNT z 2011 w nadciśnieniu 1. lub 2. stopnia u kobiet w ciąży lekami z wyboru podawanymi doustnie są (w kolejności): metyldopa, labetalol, antagoniści wapnia (nifedipina o przedłużonym działaniu i werapamil), natomiast w sytuacjach zagrożenia życia preferowanym środkiem jest labetalol (parenteralnie), metyldopa lub nifedipina (doustnie). Jeśli te leki są nieskuteczne można według wytycznych PTNT w nadciśnieniu nagłym zalecić krótkotrwałe stosowanie nitroprusydku sodu we wlewie dożylnym 0,5–10 µg/kg/min lub parenteralnie hydralazynę pamiętając, że przedłużone podawanie nitroprusydku sodu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zatrucia płodu cyjankami, a w przypadku hydralazyny istnieją doniesienia o wzroście częstości występowania działań niepożądanych w okresie okołoporodowym.<sup>1</sup> Aktualnie labetalol, nitroprusydek sodu i hydralazyna, a także nifedypina nie są już dostępne w polskich aptekach. Nifedypina została wycofana z produkcji z końcem 2010 roku. Wytyczne ESH/ESC z 2007 roku nie wskazują na nifedypinę i werapamil oraz metoprolol jako jedynych przedstawicieli grup blokerów kanału wapniowego i beta-adrenolityków, których można stosować w ciąży i dodatkowo wymieniają nitroglicerynę podawaną we wlewie jako lek do stosowania w sytuacjach nagłych powiązanych ze znacznym wzrostem ciśnienia krwi podczas ciąży. Poza w/w wytycznymi istnieją doniesienia w literaturze o stosowaniu w nadciśnieniu w ciąży (spośród dostępnych w Polsce leków) również atenololu<sup>76-85</sup> z grupy beta-blokerów – opisanego poniżej, a z grupy leków blokujących kanały

„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”

wapniowe nitrendypiny<sup>86-91</sup>, isradypiny<sup>92-100</sup> i felodypiny,<sup>101</sup> jak również na temat urapidylu - podawanego dożylnie w ciężkim, niekontrolowanym nadciśnieniu tętniczym.<sup>102 103</sup>

Rycina 3. Możliwości zastosowania leków hipotensyjnych w zależności od okresu ciąży.



**Alfa-metyldopa** – jest lekiem hipotensyjnym I rzutu u kobiet w ciąży, bezpiecznym w każdym okresie ciąży, również w I trymestrze. Ma działanie głównie ośrodkowe – jako fałszywy przekaźnik zajmuje miejsca adrenaliny i noradrenaliny w ośrodkowym układzie nerwowym oraz w zakończeniach obwodowych, obniża opór obwodowy poprzez pobudzenie presynaptycznych hamujących receptorów  $\alpha$ . Lek ten nie zmniejsza przepływu nerkowego, a nawet – według wyników badań na zwierzętach może go poprawiać<sup>104</sup> – może być stosowany u osób z upośledzoną funkcją nerek. Zaletą stosowania alfa-metyldopy jest stabilny przepływ maciczno-łożyskowy i niezaburzona hemodynamika u płodu.<sup>63 105</sup> Z badań Khalil i wsp. wynika, że korzystne działanie alfa-metyldopy może wynikać również z jej wpływu na stężenie takich czynników jak VEGF (*vascular endothelial growth factor*) czy P1GF (*placental growth factor*) biorących udział w patomechanizmie stanu przedrzucawkowego.<sup>106</sup> W ciągu 7,5 lat obserwacji nie stwierdzono negatywnego wpływu na rozwój 195 dzieci po zastosowaniu tego leku w okresie płodowym.<sup>15</sup> Przyczyną oporności przy stosowaniu tego leku może być zatrzymywanie wody w ustroju – teoretycznie można wówczas ostrożnie próbować połączenia z małą dawką diuretyku. Leku należy unikać w przypadku podejrzenia guza chromochłonnego nadnerczy ze względu na zaburzenie wyników testów na katecholaminy.<sup>46</sup> Możliwe ewentualne

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

działania niepożądane leku dla matki to senność, bóle i zawroty głowy, koszmary senne, stany depresyjne, niedociśnienie, objawy parkinsonizmu przy dużych dawkach, uszkodzenie funkcji wątroby, reakcje uczuleniowe.<sup>107</sup>

**Labetalol** –  $\alpha,\beta$ -bloker jest w wielu krajach Europy powszechnie stosowanym lekiem w przypadku łagodnego i umiarkowanego nadciśnienia, kontrolującym nadciśnienie skuteczniej niż metyldopa i nieraz lepiej tolerowanym.<sup>15 16 108</sup> Zalecany jest głównie w III trymestrze ciąży i okołoporodowo w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami, doustnie lub dożylnie. Lek ten zmniejsza opór obwodowy i tachykardię, mając niewielki wpływ na rzut serca.<sup>109</sup> Podawany parenteralnie jest również skuteczny w leczeniu ciężkiego nadciśnienia tętniczego i ze wskazań nagłych. Istnieją doniesienia sugerujące, że profilaktyczne podanie labetalolu dożylnie przy znieczuleniu ogólnym u kobiet w stanie przedrzucawkowym zmniejsza tachykardię i reakcję hipertensyjną związaną z intubacją.<sup>16</sup> Labetalol okazał się lekiem skuteczniejszym niż metyldopa w obniżaniu ciśnienia tętniczego krwi u pacjentek z umiarkowanym i ciężkim nadciśnieniem,<sup>15</sup> może powodować bradykardię u noworodka, rzadko jednak w stopniu wymagającym interwencji terapeutycznej.<sup>16</sup> Niestety nie jest on dostępny w polskich aptekach.

**$\beta$ -bloker** mogą być stosowane w monoterapii w lekkim i umiarkowanym nadciśnieniu, jednak nie powinny być stosowane w I trymestrze ze względu na ryzyko bradykardii u płodu i wystąpienia zbyt małej masy urodzeniowej noworodka (IUGR) (12 badań; n=1346; RR=1,36; 95%CI 1,02-1,82) najprawdopodobniej na skutek zmniejszenia rzutu serca lub zwiększenia oporu obwodowego.<sup>110</sup> Stosowane później są podobnie skuteczne i bezpieczne jak alfa-metyldopa.<sup>111-113</sup> Beta-bloker zmniejszają ryzyko ciężkiego nadciśnienia tętniczego (11 badań; n=1128; RR=0,37; 95%CI 0,26-0,53), potrzebę stosowania dodatkowo innych leków hipotensyjnych (7 badań; n=856; RR=0,44; 95%CI 0,31-0,62) i częstość hospitalizacji ciężarnych.<sup>110</sup> Najlepiej przebadane preparaty z tej grupy to atenolol i metoprolol. Atenolol, umiarkowanie selektywny  $\beta_1$ -bloker, oprócz obniżania ciśnienia tętniczego zmniejsza też częstość występowania białkomoczu (stanu przedrzucawkowego) u matek, zespołu niewydolności oddechowej noworodków, hospitalizacji ciężarnych i przedwczesnych porodów. Niestety, przy jego stosowaniu wzrasta też ryzyko IUGR i bradykardii u dziecka, stąd mimo wszystko bezpieczniejszym beta-blokerem wydaje się być metoprolol.<sup>76 79 92 110</sup>

Spośród **antagonistów kanałów wapniowych** najczęściej stosowanym lekiem w leczeniu łagodnego i umiarkowanego nadciśnienia tętniczego w ciąży jest nifedypina.<sup>6</sup> Postać 10 mg tabletek o przedłużonym działaniu jest lepsza od krótko i szybko działających kapsułek, nawet w leczeniu nagle występującego nadciśnienia tętniczego o wysokich wartościach (> 170/110 mmHg), ze względu na mniejsze ryzyko hipotonii.<sup>117 118</sup> Leki te mogą być również stosowane dożylnie lub w postaci kropli podjęzykowo (8 mg s.l.), nawet z lepszym skutkiem hipotensyjnym niż dihydralazyna (5-10 mg iv.) w przypadku ciężkiego nadciśnienia tętniczego.<sup>107</sup> Nifedypina działa szybko, obniżając ciśnienie tętnicze w ciągu 10-20 minut po przyjęciu doustnym. Łączne podawanie nifedypiny i siarczanu magnezu wymaga ostrożności, może wywołać niebezpieczną dla krążenia mózgowego i łożyskowego hipotonię.<sup>16</sup> Porównanie działania innego dihydropirydynowego antagonisty kanałów wapniowych -

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

nikardypiny i labetalolu podawanych dożylnie w ciężkim nadciśnieniu tętniczym wykazało podobne obniżenie wartości ciśnienia (o 20%), z nieco lepszymi wynikami dla nikardypiny, przy podobnej tolerancji leku, z obecnością miernie nasilonej tachykardii u kobiet przyjmujących bloker kanałów wapniowych.<sup>16</sup> Zastrzeżenia wobec antagonistów wapnia dotyczą stosowania w I trymestrze ciąży ze względu na zwiększone ryzyko występowania wad u płodu, a także ryzyka gwałtownej hipotonii w przypadku interakcji z siarczanem magnezu stosowanego u ciężarnych zagrożonych rzucawką porodową.<sup>16</sup> Niedyhydropirydynowy antagonistą wapnia – **werapamil** wydaje się być lekiem bezpiecznym, często stosowanym przez ginekologów-położników w terapii hipotensyjnej. Wykorzystywany jest szerzej w czasie podtrzymywania ciąży za pomocą beta-mimetyków (fenoterolu), jako lek zapobiegający tachykardii. Ma również działanie relaksacyjne na mięśniówkę macicy.<sup>99 119-122</sup> Diltiazem jest w ciąży przeciwwskazany.

**Dihydralazyna** jest bezpośrednim wazodylatatorem mięśniówki tętnic. Stosowana jest w terapii skojarzonej w ciąży jako lek III lub IV rzutu w przypadku ciężkiego przewlekłego i indukowanego ciążą nadciśnienia, a także w stanie przedrzucawkowym i rzucawce oraz w nadciśnieniu tętniczym w okresie połogu. Podaje się ją dożylnie lub domięśniowo. We wlewie jest rzadziej stosowana ponieważ szczyt działania występuje po 20 minutach, a czas działania po podaniu to 6-8 godzin. Aktualne wytyczne nie wymieniają już dihydralazyny jako leku I rzutu w leczeniu nadciśnienia tętniczego w ciąży z powodu zastrzeżeń w związku z doniesieniami o większej częstości okołoporodowych efektów ubocznych przy podaniu parenteralnym.<sup>1 2 123</sup> Wyniki metaanalizy dotychczas przeprowadzonych badań sugerują, że stosowanie dihydralazyny w porównaniu z labetalolem lub nifedypiną wiąże się z częstszym występowaniem hipotonii (13 badań; RR=3,29; 95%CI 1,50-7,23) i oligurii u ciężarnych (3 badania; RR=4,0; 95%CI 1,22-12,50), większym ryzykiem przedwczesnego oddzielenia się łożyska (5 badań; RR= 4,17; 95%CI 1,19-14,28) i konieczności rozwiązania ciąży za pomocą cięcia cesarskiego (14 badań; RR=1,30; 95%CI 1,08-1,59) oraz niższą punktacją w skali Apgar w 1 minucie życia noworodka (3 badania; RR=2,70; 95%CI 1,27-5,88), natomiast rzadziej niż w przypadku labetalolu występuje przy jej stosowaniu bradykardia u noworodka (RD=-0,24; 95%CI -0,42 do -0,06).<sup>123</sup> Istnieją doniesienia, że przewlekłe stosowanie dihydralazyny powoduje sporadycznie zespół toczniopodobny i małopłytkowość u noworodka. Dodatkowo działania niepożądane dihydralazyny, tj. nudności, wymioty, bóle głowy u ciężarnej mogą błędnie sugerować pogorszenie stanu ciężarnej i przejście stanu przedrzucawkowego w rzucawkę.

**Leki moczopędne** mogą być stosowane w ciąży jako kontynuacja dotychczasowego leczenia hipotensyjnego pod warunkiem ustabilizowanej w dłuższym okresie czasu dawki diuretyku.<sup>47</sup> Metaanaliza Collinsa i wsp. obejmująca ponad 7 tysięczną populację kobiet leczonych diuretykiem nie wykazała istotnego ryzyka związanego z przyjmowaniem tych leków w czasie ciąży.<sup>124</sup> Niemniej zastosowanie diuretyków tiazydowych lub tiazydopodobnych jako leków hipotensyjnych po raz pierwszy w czasie ciąży nie jest wskazane ze względu na przesłanki teoretyczne. Zmniejszenie objętości krwi krążącej i przez to dodatkowe upośledzenie przepływu przez łożysko może spowodować ograniczenie wewnątrzmacicznego wzrostu płodu.<sup>5 113</sup> Z tego powodu diuretyki są przeciwwskazane zwłaszcza w stanie przedrzucawkowym, gdzie zmniejszenie objętości osocza jest znaczne. Stosowanie pętlowych leków moczopędnych (furosemidu) w ciąży powinno być ograniczone

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

do kobiet z zagrażającym obrzękiem płuc lub oligurią (bez stanu przedrzucawkowego).<sup>2 15 75</sup> Za unikaniem diuretyków w czasie ciąży przemawiają też doniesienia o istotnie zwiększonej częstości występowania schizofrenii u dzieci matek otrzymujących w III trymestrze ciąży lek moczopędny (RR 2,55; 95%CI 1,21-5,37). Ryzyko to było jeszcze większe w przypadku współwystępowania podczas ciąży nadciśnienia tętniczego u matki i terapii diuretykiem jednocześnie (RR 4,01; 95%CI 1,41-11,40).<sup>125</sup>

**Inhibitory konwertazy angiotensyny i antagoniści receptora angiotensynowego AT1 (sartany)** są w ciąży i w trakcie karmienia bezwzględnie przeciwwskazane ze względu na możliwe działania niepożądane tj. ograniczenie wewnątrzmacicznego wzrostu płodu, hipoplazję płuc, małowodzie, niewydolność nerek (przejściowa niewydolność nerek u noworodka po leczeniu telmisartanem; niewydolność nerek u płodów po leczeniu ACE-I w II i III trymestrze przewlekłego nadciśnienia tętniczego u matek), zwiększoną śmiertelność płodów i noworodków (5 przypadków zgonu płodu lub noworodka).<sup>1 2 66 126 127 128 129 130</sup>

### **Prewencja stanu przedrzucawkowego**

W ciągu ostatnich dwóch dziesięcioleci oceniano zastosowanie różnych metod prewencji stanu przedrzucawkowego i rzucawki opartych w większym lub mniejszym stopniu na hipotezach tłumaczących mechanizm powstania tych stanów. Skuteczna okazała się tylko interwencja za pomocą kwasu acetylosalicylowego stosowanego w małej kardiologicznej dawce 75-150 mg/dobę, zwłaszcza u kobiet z wysokim ryzykiem stanu przedrzucawkowego (wywiad preeklampsji w poprzednich ciążach lub w rodzinie, obecność nadciśnienia tętniczego przewlekłego, cukrzycy lub choroby nerek).<sup>131 132 133</sup> Kwas acetylosalicylowy blokuje produkcję tromboksanu, przywraca równowagę TXA2/ PGI2 i hamuje tworzenie wolnych rodników tlenowych i nadtlenków lipidowych co ma znaczenie w etiopatogenezie preeklampsji. Podawanie kwasu acylosalicylowego w profilaktyce stanu przedrzucawkowego powinno się rozpocząć przed 16 tygodniem ciąży, czyli przed wykształceniem się łożyska,<sup>131</sup> ale nie wcześniej niż po 12 tygodniu ciąży ze względu na dane z literatury wskazujące na zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań przy stosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych we wcześniejszym okresie ciąży.<sup>134</sup> W dotychczasowych badaniach nie stwierdzono istotnych działań niepożądanych dla matki i płodu związanych z zastosowaniem leku podczas II i III trymestru.<sup>131 135</sup> Lek powinien być podawany w godzinach wieczornych ze względu na udowodnione dodatkowe działanie hipotensyjne, co ma swoje przełożenie na redukcję częstości występowania preeklampsji, zbyt niskiej urodzeniowej masy ciała noworodka oraz przedwczesnego porodu.<sup>136 137</sup> Profilaktyczną dawkę kwasu acetylosalicylowego ciężarna może otrzymywać aż do porodu.

Dane w literaturze dotyczące roli suplementacji wapnia w prewencji stanu przedrzucawkowego są rozbieżne.<sup>138 139 140</sup> W metaanalizie dotychczas przeprowadzonych badań wykazano, że zmniejsza ona ryzyko rozwinięcia się ciężkiego nadciśnienia tętniczego w ciąży i ryzyko preeklampsji.<sup>141</sup> Dotyczy to zwłaszcza kobiet z grupy wysokiego ryzyka i kobiet z niedoborami tego pierwiastka w diecie. Właściwa suplementacja wapnia (2 g/d), podobnie jak właściwa lekkostrawna dieta z dużą zawartością białek w postaci mleka, chudego mięsa, duża ilość jarzyn i owoców jest

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

uzasadniona ze względu na ogólny stan zdrowia matki i dziecka, i powinna być stosowana niezależnie od tego czy matka choruje na nadciśnienie tętnicze czy nie.<sup>2 5 141</sup>

Oceniano również skuteczność zastosowania w prewencji stanu przedzrzucawkowego takich interwencji jak suplementacja magnezu, witamin C i E, D, L-argininy czy olejów rybich (suplementacja wielonienasyconych kwasów omega-3). Wyniki przeprowadzonych badań i metaanaliz nie udowodniły istotnego korzystnego wpływu którejkolwiek z tych metod na częstość występowania stanu przedzrzucawkowego.<sup>48 64 142 143 144 145</sup>

## 1.2. Definicja i pomiar ciśnienia centralnego, innych parametrów analizy fali tętna oraz prędkości fali tętna

Tętnice pełnią w układzie krążenia funkcję transportującą i amortyzującą. Funkcja amortyzująca zależy przede wszystkim od właściwości elastycznych ścian naczyń i umożliwia zamianę przepływu pulsacyjnego – generowanego cyklicznym wyrzutem krwi z serca, w ciągły - optymalny dla tkanek obwodowych.<sup>146</sup> Falą tętna określamy nie ruch krwi wewnątrz naczynia, a falę mechanicznego odkształcenia ścian aorty spowodowaną przez skurcz lewej komory i rozchodzącą się ku obwodowi, która w miarę oddalania się od serca zmienia swoją amplitudę i kształt. Amplituda tej fali świadczy o wartości ciśnienia tętniczego – wartość maksymalna fali to ciśnienie skurczowe, a minimalna – ciśnienie rozkurczowe.

**Ciśnienie centralne** – czyli ciśnienie w aorcie wstępującej różni się od wartości ciśnienia mierzonego nad tętnicami obwodowymi. Wartość skurczowego ciśnienia tętniczego w aorcie będąca amplitudą fali tętna w tym miejscu jest w warunkach prawidłowych u osób młodych średnio o 10-20 mmHg niższa od wartości ciśnienia skurczowego mierzonego nad tętnicą ramienną, natomiast ciśnienie rozkurczowe pozostaje podobne.<sup>147</sup> Za wzrost wartości ciśnienia skurczowego na przebiegu naczyń idąc od serca ku obwodowi odpowiada tzw. **zjawisko wzmocnienia**, na które składają się dwa podstawowe elementy:

- redukcja średnicy naczynia i zmiana typu naczyń ze sprężystych (aorta i jej główne odgałęzienia) na mięśniowe charakteryzujące się większą sztywnością ścian i w związku z tym większą **prędkością przemieszczania się fali tętna** (PWV, *pulse wave velocity*), a ponieważ ładunek ciśnienia (iloczyn czasu i wartości ciśnienia) ma wartość stałą – to co raz szybsze przemieszczanie się fali, czyli skrócenie czasu, powoduje wzrost wartości ciśnienia (amplitudy fali tętna) ku obwodowi;<sup>146 148</sup>

- nakładanie się na falę tętna wychodzącą serca **fali odbitej** powracającej z obwodu - przy każdej zmianie średnicy i na każdym rozgałęzieniu naczyń powstają fale odbite, które powracają, sumując się, w kierunku serca i nakładają się na kolejną falę tętna wychodzącą z serca zmieniając jej kształt.<sup>149 150 151</sup>

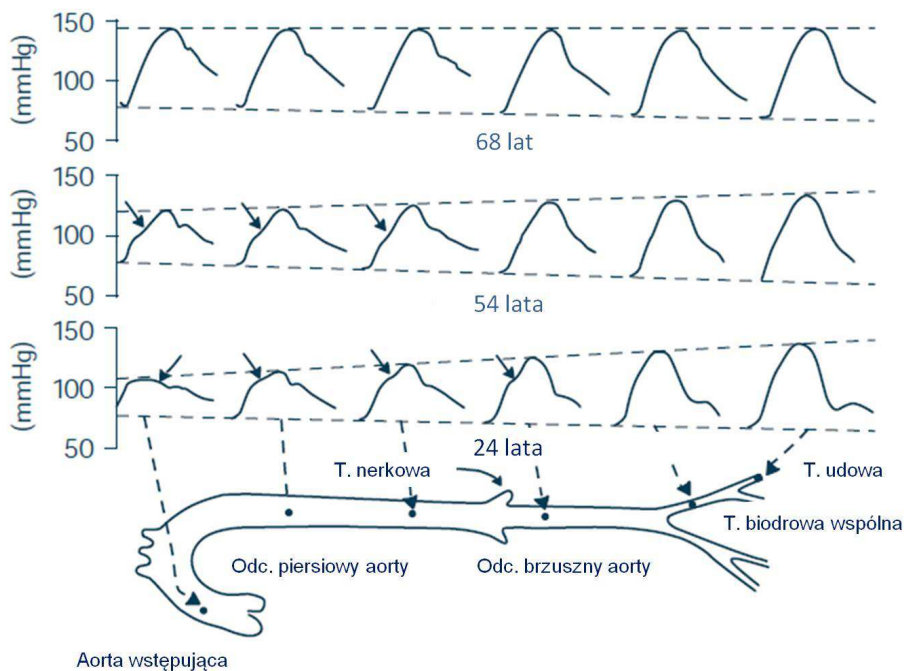
Prędkość przemieszczania fal – zarówno odbitych jak i fali tętna wychodzącej z serca, zależy nie tylko od typu tętnic i sztywności ich ściany, ale także od odległości od punktu odbicia – jest największa tuż przy miejscu, w którym powstały. Na obwodzie fale odbite w większym stopniu



„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”

modyfikują kształt fali tętna i wartość ciśnienia skurczowego niż w aorcie gdzie większe znaczenie ma wielkość fali napływającej z serca. W warunkach fizjologicznych prędkość przemieszczania się fal jest wolna (rzędu 6-12 m/s) i w rezultacie w aorcie fala odbita nakłada się na wychodzącą z serca głównie w fazie rozkurczu, zwiększając ciśnienie rozkurczowe. **Zwiększenie sztywności naczyń sprężystych** (aorty i jej głównych rozgałęzień) na skutek **wieku** (utrata włókien sprężystych w ścianie naczyń) lub **procesów patologicznych** – np. miażdżycy, zwapnień, stanu zapalnego prowadzących do uszkodzenia śródbłonna, przerostu ściany naczyń typu mięśniowego i permanentnego wzrostu ciśnienia tętniczego – powoduje szybsze przemieszczanie się fal (wzrasta PWV) i powoduje, że fala odbita zdąży wrócić do aorty jeszcze w fazie narastania fali tętna w aorcie wychodzącej z lewej komory serca, co spowoduje wzrost ciśnienia skurczowego, a spadek rozkurczowego w aorcie, jak również zmniejszenie różnicy pomiędzy ciśnieniem centralnym a obwodowym, większej u osób młodszych i zdrowych (rycina 4).<sup>152 153 154 155</sup>

Rycina 4. Zmiana kształtu fali tętna w zależności od miejsca jej oceny i wieku.<sup>156</sup>



W przypadku wcześniej wymienionych stanów chorobowych, w związku z pojawieniem się dodatkowych przeszkód na drodze fali tętna w kierunku ku obwodowi, przybliży się w stronę serca średni punkt odbicia od tętniczek oporowych. Innymi czynnikami zwiększającymi prawdopodobieństwo nałożenia się fali odbitej na wychodzącą z serca w fazie skurczu lewej komory serca jest odruchowe lub spowodowane interwencją farmakologiczną **obkurczenie naczyń obwodowych** (ponownie fale odbite powstają wcześniej, bliżej serca, wzrasta sztywność ściany naczyń) lub **zwolnienie pracy serca** (wydłużenie czasu trwania skurczu). Zwiększenie ciśnienia skurczowego wraz ze spadkiem ciśnienia rozkurczowego w aorcie oznacza wzrost centralnego ciśnienia tętna co zwiększa ryzyko incydentów mózgowych i przerostu lewej komory serca

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

z towarzyszącym wzrostem ryzyka niedokrwienia mięśnia sercowego związanym z niedostatecznym wypełnianiem się tętnic wieńcowych podczas rozkurczu.<sup>155 157 158 159 160</sup>

Opisane wyżej zjawiska i mechanizmy powodują, że u dwóch osób z takim samym ciśnieniem mierzonym nad tętnicą ramienną, ciśnienie centralne, prędkość i kształt fali tętna w aorcie oraz związane z tym ryzyko sercowo-naczyniowe mogą być zupełnie odmienne.<sup>161 162</sup>

Pierwszymi urządzeniami do analizy fali tętna mającymi służyć przede wszystkim do nieinwazyjnej oceny ciśnienia tętniczego i zobiektywizowania oceny tętna były sfigmometr Hérrisona opracowany w 1834 roku i sfigmograf Marey'a z 1860 roku (gr. *sphygmós* – tętno). Pierwszy model sfigmometru składał się z rurki wypełnionej rtęcią przykładanej do tętnicy promieniowej, w której obserwowano wahania słupa rtęci, natomiast sfigmograf Mareya był już bardziej skomplikowanym urządzeniem przymocowywanym do nadgarstka pacjenta dającym możliwość uzyskania obiektywnego, graficznego zapisu fali tętna. Idąc tym tropem w następnych latach Basch i Potain skonstruowali pierwsze sfigmomanometry zaopatrzone w połączoną z manometrem elastyczną poduszkę, którą przykładano do nadgarstka i obserwowano zmianę zapisu przy stopniowo zwiększanej - aż do zaniku tętna na tętnicy promieniowej, sile nacisku. Sfigmomanometr Riva-Rocciego z 1896 roku - z nadmuchiwanym mankietem zakładanym na ramię jest w udoskonalonej i unowocześnionej wersji używany do pomiaru ciśnienia tętniczego, wraz z osłuchową metodą Korotkowa, do dnia dzisiejszego.<sup>163</sup>

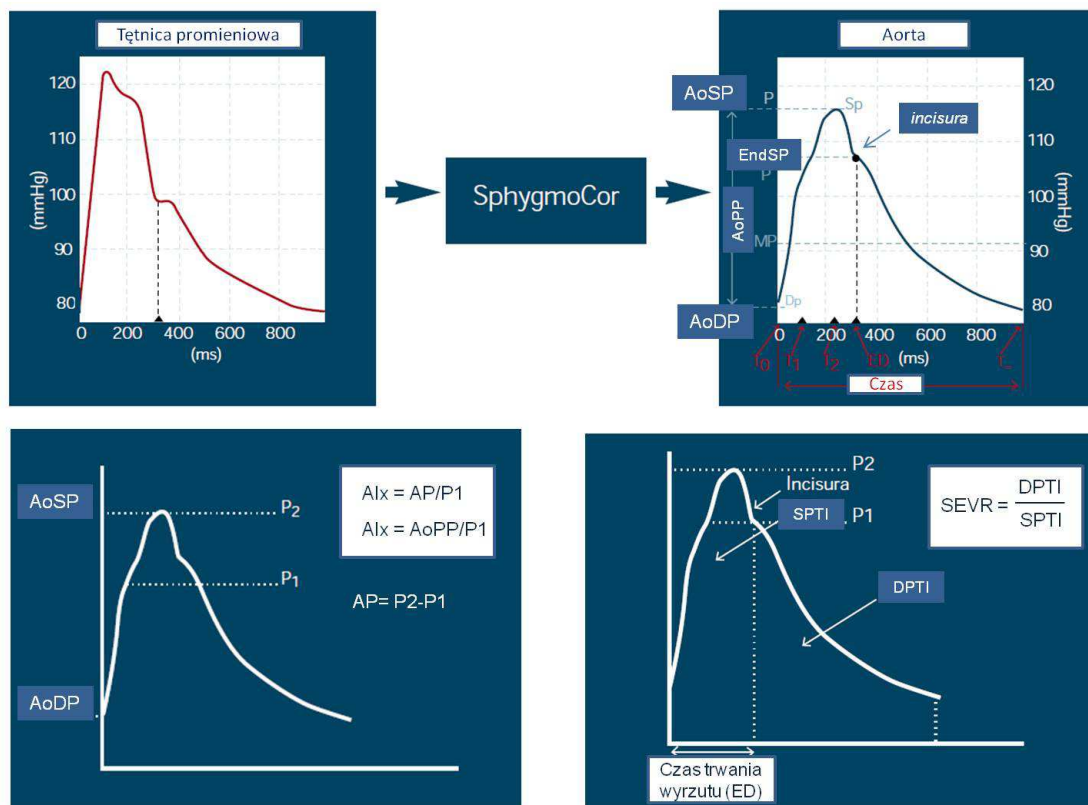
Aktualnie, od około 20 lat, dzięki opracowaniu urządzeń, które w sposób nieinwazyjny i skomputeryzowany oceniają falę tętna, sfigmografia i temat analizy fali tętna przeżywa swój renesans. Analiza parametrów krzywej fali tętna na tętnicach obwodowych pozwala w wiarygodny sposób obliczyć wartość ciśnienia centralnego w aorcie uzyskując wyniki porównywalne z metodami inwazyjnymi, tj. cewnikowanie dużych naczyń i serca. Obecnie metodą referencyjną służącą do nieinwazyjnej oceny ciśnienia centralnego oraz kształtu i prędkości fali tętna jest metoda tonometrii aplanacyjnej, na której opiera się działanie aparatu SphygmoCor®.<sup>156 164 165</sup> Po podaniu wzrostu, płci i wieku badanego pacjenta oraz wprowadzeniu do algorytmu aparatu wartości aktualnego ciśnienia tętniczego zmierzonego metodą klasyczną w warunkach standardowych nad tętnicą ramieniową, uzyskany metodą tonometrii zapis fali tętna nad tętnicą promieniową, dzięki zastosowaniu analizy matematycznej – tzw. **funkcji transferowej**, jest przekształcany pozwalając zrekonstruować kształt fali tętna w aorcie. Wzór tej funkcji opracowano na podstawie badań eksperymentalnych, a adekwatność tego przełożenia i wiarygodność otrzymywanych wyników, porównywalnych z uzyskiwanymi w pomiarach inwazyjnych, potwierdzono w wielu pracach.<sup>147 166 167 168 169</sup>

Analiza uzyskanej tą metodą fali tętna w aorcie wstępującej pozwala ocenić nie tylko wartość maksymalnego centralnego ciśnienia skurczowego (**AoSP**, *aortic systolic pressure*, lub inaczej **pik P2** na krzywej), ale i jego składowe: wielkość fali napływu wychodzącej z serca generowanej przez lewą komorę (**pik P1** na krzywej), ciśnienie wzmocnienia (**AP**, *augmentation pressure*, różnica pomiędzy P2 a P1) lub jego pochodną wskaźnik wzmocnienia (**Aix**, *augmentation index*, obliczany jako AP/P1 lub AoPP/P1) będące miarą stopnia w jakim do wartości ciśnienia w aorcie przyczyniła się fala odbita od układu naczyń oporowych (**rycina 5**).<sup>170 171 172</sup> Różnica pomiędzy ciśnieniem skurczowym

„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”

i rozkurczowym w aorcie to centralne ciśnienie tętna (**AoPP**, aortic pulse pressure), natomiast moment zamknięcia się zastawki aortalnej kończący fazę skurczu w cyklu serca obrazuje zazębienie na ramieniu zstępującym krzywej fali tętna - tzw. **incisura**. Analiza krzywej tętna pozwala zmierzyć również takie parametry jak: czas trwania wyrzutu z lewej komory serca (**ED**, *ejection duration*); ciśnienie końcowo-skurczowe w aorcie (**End-SP**, *end-systolic pressure*), wskaźnik wypełnienia tętnic wieńcowych (**SEVR**, *subendocardial viability ratio*, inaczej wskaźnik Buckberga) – oceniany na podstawie wielkości pola powierzchni pod krzywą fali w czasie rozkurczu (**DPTI**, *diastolic pressure-time index*) i skurczu (**SPTI**, *systolic pressure-time index*) (**rycina 5**).<sup>173</sup> Natomiast porównanie wartości ciśnienia skurczowego obwodowo i w aorcie pozwala na ocenę amplifikacji ciśnienia tętna (**PPAmplific.**, *pulse pressure amplification*), parametru wskazującego na wzrost wartości ciśnienia tętna wraz z oddalaniem się od serca.<sup>151 174</sup>

Rycina 5. Analiza krzywej fali tętna metodą tonometrii aplanacyjnej aparatem SphygmoCor®.<sup>156</sup>



Dla oceny **prędkości fali tętna w dużych naczyniach (PWV)**, będącej miarą sztywności ścian tych naczyń konieczna jest ocena przesunięcia czasowego fal rejestrowanych w dwóch punktach - na tętnicy szyjnej i tętnicy udowej. Aortalno-udowa PWV jest obliczana jako iloraz odległości pomiędzy punktami i czasu jaki potrzeba fali tętna na przebycie tej odległości. Rejestracji można dokonać dwoma czujnikami jednocześnie (za pomocą aparatu Complior®) lub jednym czujnikiem sekwencyjnie (z zastosowaniem aparatu SphygmoCor®) pod warunkiem jednoczesowej rejestracji zapisu EKG, w którym załamek R stanowi wówczas punkt odniesienia dla oceny opóźnienia w dotarciu stopy fali tętna do dwóch punktów rejestracji. Przewaga aparatu Complior® polega na braku wpływu częstości

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

pracy serca na wykonywany pomiar. W aparacie SphygmoCor® warunkiem uzyskania wiarygodnego wyniku jest zbliżona częstość pracy serca przy rejestracji zapisu fali tętna w dwóch punktach pomiaru (różnica w HR < 5 uderzeń serca/min.), co w przypadku niektórych pacjentów, np. z racji odruchu z baroreceptorów może powodować konieczność powtórzenia pomiarów.<sup>156 175 176</sup>

Ciśnienie centralne (skurczowe i ciśnienia tętna) oraz parametry analizy fali tętna świadczące o miejscu odbicia i wielkości odbitej fali tętna takie jak ciśnienie wzmocnienia, wskaźnik wzmocnienia czy amplifikacja ciśnienia tętna, a także prędkość fali tętna świadcząca o sztywności ścian dużych naczyń okazały się być razem lub z osobna znamionymi czynnikami ryzyka zgonu, incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, chorobą niedokrwienną serca, poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym lub ze schyłkową niewydolnością nerek, niezależnie od innych znanych wcześniej czynników ryzyka sercowo-naczyniowego dla populacji ogólnej.<sup>159 161 162 173 175 177 178 179</sup> Ewentualne różnice we wpływie poszczególnych grup leków hipotensyjnych na wartości tych parametrów będą miały przełożenie w praktyce klinicznej na redukcję ryzyka powikłań w obrębie układu sercowo-naczyniowego u danego pacjenta w zależności od wskazań i zastosowanej terapii, redukcję wykraczającą w przypadku niektórych grup poza efekt hipotensyjny obserwowany przy pomiarze na tętnicy ramiennej.<sup>180 181 182</sup>

### **1.3. Wpływ leków hipotensyjnych na ciśnienie centralne i podatność aorty**

Szeroka dyskusja na temat znaczenia ciśnienia centralnego i podatności aorty, ich przewagi nad obwodowym, tradycyjnie mierzonym ciśnieniem tętniczym i zróżnicowanego wpływu różnych grup leków hipotensyjnych na te parametry rozpoczęła się od ogłoszenia wyników badania CAFE (*The Conduit Artery Functional Endpoint Study*),<sup>162</sup> będącego częścią badania ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*).<sup>183</sup> W badaniu tym różnicę w redukcji śmiertelności i zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych pomiędzy dwoma schematami leczenia hipotensyjnego – „nowszym” (amlodypiną ± peryndoprylem) i „starszym” (atenololem ± diuretykiem tiazydowym), obecną mimo uzyskania zbliżonych wartości ciśnienia tętniczego nad tętnicą ramienną w obu badanych grupach, wyjaśniono istotnymi różnicami w zakresie ciśnienia centralnego i wskaźnika wzmocnienia przemawiającymi na korzyść stosowania połączenia ACE-I i blokera kanału wapniowego.

Z punktu widzenia hemodynamiki układu krążenia przewaga amlodypiny z peryndoprylem nad atenololem z diuretykiem tiazydowym wynikała z co najmniej trzech elementów:

- wazodylatacyjnego wpływu amlodypiny, którego pozbawiony był atenolol, powodującego odsunięcie punktu odbicia fali w kierunku obwodu i w efekcie osłabienie addytywnego wpływu fali odbitej na ciśnienie centralne;

- większej częstości rytmu serca przy „nowszym” zestawie leków niż w grupie otrzymującej działający chronotropowo-ujemnie beta-adrenolityk, co zmniejszało ryzyko nałożenia się fali odbitej na wychodzącą w fazie skurczu;

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

– różnic we wpływie leków na prędkość fali tętna – ACE-I mają korzystny wpływ na remodeling ścian naczyń w przeciwieństwie do diuretyków tiazydowych zwiększających sztywność naczyń, prędkość fali tętna i przyspieszających powrót odbitej fali tętna do aorty, co zwiększa jej szansę na natrafienie na szczyt fali napływu i amplifikację ciśnienia centralnego.

Podobne wyniki dotyczące słabszej redukcji ciśnienia centralnego, mimo porównywalnej redukcji ciśnienia obwodowego, przy stosowaniu leków z grupy beta-blokerów pochodzą z wcześniejszego badania REASON (*Preterax in Regression of Arterial Stiffness In a Controlled Double-Blind Study*)<sup>184</sup> porównującego perindopryl i indapamid z atenololem, jak również badania Dhakamy i wsp. z 2006 roku porównującego atenolol z eprosartanem,<sup>185</sup> i innych.<sup>186 187 188</sup> Wnioski z badania CAFE mogą stanowić też wytłumaczenie dla wcześniejszych doniesień o małej skuteczności beta-blokera w redukcji przerostu lewej komory (badania LIFE, *Losartan Intervention for Endpoint Study*)<sup>189</sup> i braku reakcji stężenia mózgowego peptydu przedsionkowego (BNP, *brain natriuretic peptide*) na ten lek.<sup>190</sup> Nie jest jeszcze ostatecznie ustalone czy słabszy wpływ beta-blokerów na ciśnienie centralne można uznać za efekt klasy, czy też są pomiędzy lekami w obrębie tej heterogenicznej grupy leków istotne różnice w tym zakresie, większość dotychczas przeprowadzonych dużych badań dotyczyła właśnie atenololu.

Inne grupy leków hipotensyjnych wydają się mieć porównywalny wpływ na parametry centralnej krzywej tętna, z pewną przewagą ACE-I ze względu na ich pozahipotensyjne korzystne działanie na strukturę ścian naczyń,<sup>191</sup> a prawdopodobnie również i sartanów.<sup>192</sup>

Wpływ leków hipotensyjnych na prędkość fali tętna oceniano też m.in. w metaanalizie Ong i wsp., która objęła prawie 300 pacjentów z 15 badań. W krótkoterminowej obserwacji najskuteczniejsze okazały się być ACE-I, przy czym efekt ten wykraczał poza sam wpływ hipotensyjny leku, natomiast w długoletniej obserwacji wszystkie badane grupy leków: ACE-I, blokery kanału wapniowego, beta-adrenolityki i diuretyki istotnie obniżały PWV - względem placebo.<sup>193</sup>

Jednym z pierwszych większych badań oceniających wpływ leczenia hipotensyjnego nie tylko na wartość ciśnienia obwodowego, ale i na sztywność aorty (PWV) było badanie COMPLIOR porównujące wyniki pomiarów po 2 i 6 miesiącach leczenia nadciśnienia tętniczego perindoprylem w monoterapii lub w połączeniu z indapamidem u ponad 2000 pacjentów, które wykazało użyteczność zastosowania tego parametru jako końcowego w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego w populacji ogólnej.<sup>194</sup>

Porównanie wpływu podstawowych grup leków hipotensyjnych na PWV i AIx przedstawiono w tabeli 6 (wg Laurent S. i Cockcroft J., 2008).<sup>192</sup>

**Tabela 6.** Porównanie wpływu leków hipotensyjnych na parametry sztywności tętnic.

	Aortalno-udowa prędkość fali tętna (PWV)	Wskaźnik wzmocnienia (AIx)
ACE-I	↓	↓↓
Sartany	↓	↓↓
Beta-adrenolityki	↓↓	↑

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

Blokery kanału wapniowego	↓	↓↓
Diuretyki tiazydowe	↔	↓
Nitraty	↔	↓↓↓
Inhibitory fosfodiesterazy	↓	↓

#### 1.4. Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży – stan wiedzy w momencie przystępowania do przeprowadzenia badań

Analizy dotyczące wpływu ciąży niepowikłanej na takie parametry hemodynamiczne jak rzut serca, objętość wyrzutowa, częstość pracy serca, ciśnienie obwodowe nad tętnicą ramienną, ośrodkowe ciśnienie żyłne czy całkowity opór obwodowy prowadzone są od wielu lat i danych na ten temat jest stosunkowo dużo, głównie pochodzą one z badań echokardiograficznych i dopplerowskich.<sup>195 196 197 198 199</sup> Brakuje natomiast informacji dotyczących profilu parametrów określających podatność dużych tętnic i ciśnienia centralnego w aorcie w ciąży niepowikłanej, jak również różnic w przypadku wikłającego ciążę nadciśnienia tętniczego oraz ewentualnego modyfikującego wpływu stosowanych w ciąży leków hipotensyjnych. Nie wiadomo czy farmakologiczna modyfikacja wartości parametrów centralnej krzywej fali tętna istotnych rokowniczo dla populacji ogólnej, okaże się możliwa i równie korzystna w populacji kobiet z nadciśnieniem tętniczym w ciąży.

Adaptacja naczyń odgrywa kluczową rolę w zmianach hemodynamicznych obserwowanych podczas prawidłowo przebiegającej ciąży.

Z dotychczas przeprowadzonych badań wiadomo, że wartość **obwodowego ciśnienia tętniczego** mierzonego nad tętnicą ramienną spada w ciąży osiągając najniższe wartości około 20 t.c.,<sup>200 201</sup> a następnie wzrasta aż do porodu – zarówno w zakresie wartości skurczowych jak i rozkurczowych, aczkolwiek spadek w zakresie wartości rozkurczowych jest nieco większy. Za spadek ciśnienia w pierwszej połowie ciąży odpowiedzialny jest stopniowy **spadek oporu obwodowego** (TPR, *total peripheral vascular resistance*), który w 20 t.c. zostaje zredukowany nawet o 34%, a następnie w drugiej połowie ciąży powoli wzrasta, aż do porodu.<sup>202</sup> co pozwala na towarzyszący ciąży wzrost objętości wewnątrznaczyniowej bez jednoczesnego wyindukowania wzrostu ciśnienia tętniczego i zabezpiecza odpowiednie zaopatrzenie krążenia łożyskowo-macicznego.<sup>196 202 203</sup> Redukcja oporu obwodowego tłumaczona jest wzrostem produkcji i wydzielania **tlenku azotu (NO)** przez śródbłonek naczyń na skutek działania estrogenów, a także wzrostu naprężenia ściany (tzw. *shear stress*) wywołanego przyrostem objętości wewnątrznaczyniowej.<sup>203</sup> Tlenek azotu ma działanie wazodilatacyjne, zmniejsza napięcie ścian naczyń, prowadząc do redukcji ciśnienia tętniczego krwi z towarzyszącym wzrostem podatności aorty i dużych naczyń oraz redukcją obciążenia następczego dla lewej komory serca.

Według danych w literaturze, znaczny **wzrost stężenia estrogenów** typowy dla ciąży ma istotny i bezpośredni wpływ na wzrost podatności aorty i dużych naczyń zarówno poprzez wpływ na napięcie mięśni gładkich jak i zmianę w strukturze ściany aorty. Receptory dla 17β-estradiolu znajdują

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

się w zarówno na komórkach śródbłonna jak i w komórkach mięśni gładkich, a wzrost stężenia estradiolu prowadzi do wazodilatacji poprzez wzrost stężenia prostacyklin i produkcję tlenku azotu (NO), jak również poprzez zahamowanie napływu jonów wapnia do komórek mięśni gładkich. Estrogeny zmniejszają też proliferację i migrację komórek mięśni gładkich, zmieniają przepuszczalność błon komórkowych dla jonów i aktywność związanych z błoną komórkową szlaków enzymatycznych, modyfikują wewnątrzkomórkową ekspresję białek związaną z genomem.<sup>204 205</sup> Podawanie estrogenów zmienia parametry hemodynamiczne co udowodniono zarówno na modelach zwierzęcych jak i u ludzi.<sup>206 207</sup>

Wiadomo na podstawie dotychczas opublikowanych danych, że w przeciwieństwie do zmian zachodzących u układzie krążenia podczas ciąży prawidłowej, w przypadku nadciśnienia tętniczego indukowanego ciążą, a zwłaszcza w preeklampsji, dochodzi do spadku objętości wewnątrznaczyniowej, wazokonstrykcji naczyń obwodowych i prawdopodobnie także wzrostu sztywności ścian tętnic, z następczym wzrostem ciśnienia i ciśnienia tętna.<sup>197 208 209 210 211</sup> Nadciśnienie tętnicze uprzednio istniejące stanowi istotny czynnik ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego indukowanego ciążą i nałożenia się w drugiej połowie ciąży preeklampsji, natomiast jeśli pozostaje niepowikłane to zazwyczaj przebiega, przy dobrej kontroli ciśnienia, stosunkowo łagodnie – w porównaniu z konsekwencjami nadciśnienia indukowanego ciążą i stanu przedzucawkowego.

Z punktu widzenia hemodynamiki układu krążenia całkowity naczyniowy opór obwodowy jest parametrem opisującym zjawiska zachodzące w obrębie tętnic obwodowych typu mięśniowego, działającym przeciwstawnie do stabilnego przepływu, nie charakteryzuje natomiast dużych tętnic typu sprężystego – aorty i jej głównych odgałęzień.<sup>148</sup> Własności aorty i jej głównych odgałęzień – naczyń odpowiedzialnych za zmianę przepływu pulsacyjnego generowanego przez serce w ciąży - opisywane są przez wartości parametry odnoszące się do sztywności tych naczyń, rzutu na wielkość ciśnienia centralnego.<sup>146</sup> Wzrost podatności dużych naczyń może tak samo jak spadek oporu obwodowego brać udział w adaptacji układu krążenia kobiety do stanu ciąży.<sup>203</sup>

Dane w piśmiennictwie dotyczące wykorzystania oceny ciśnienia centralnego, analizy fali tętna i prędkości fali tętna u kobiet ciężarnych były w momencie rozpoczęcia projektu dość skąpe, ale już te, które były wówczas dostępne sugerowały, że również w tej specyficznej grupie pacjentek parametry centralne znajdują swoje zastosowanie.

Oyama-Kato i wsp. w badaniu, które objęło 183 pacjentki, stwierdzili, że czynnikiem predykcyjnym wystąpienia nadciśnienia indukowanego ciążą jest przyspieszenie fali tętna (PWV) w połączeniu z wartością ciśnienia krwi. Według danych z tej pracy w ciążach prawidłowych wartość PWV ocenianego metodą pletyzmografii malała w II trymestrze, a następnie wzrastała w III, by osiągnąć wartości wyjściowe po miesiącu od rozwiązania.<sup>212</sup>

Badania Tihtonen i wsp.<sup>213</sup> (metodą kardiografii impedancyjnej) oraz zespołów Roonbacka,<sup>214</sup> Spasojevica<sup>215</sup> i Elvan-Taspinar<sup>216</sup> (metodą tonometrii aplanacyjnej) sygnalizowały, że u kobiet z nadciśnieniem tętniczym wikłającym ciążę, zwłaszcza w przypadku NIC i stanu przedzucawkowego, charakterystyczne są wyższe wartości ciśnienia centralnego, ciśnienia tętna, PWV i wskaźnika wzmocnienia w porównaniu z wartościami tego parametru u kobiet w ciąży niepowikłanej, obecne nawet mimo terapii hipotensyjnej stosowanej u części pacjentek, co potwierdzało obecność w tej

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

populacji ciężarnych uogólnionych zmian naczyniowe i zwiększonego ryzyka towarzyszącego nadciśnieniu tętniczemu.

Zastosowanie tonometrii aplanacyjnej dla oceny ciśnienia w aorcie na podstawie kształtu fali tętna na obwodzie jest metodą stosunkowo nową. W związku z tym **nie ma opracowanych wartości referencyjnych** dla ciśnienia centralnego, prędkości fali tętna, wskaźnika wzmocnienia amplitudy fali skurczowej, czy innych parametrów analizy fali tętna w tak specyficznej grupie, jaką są kobiety w ciąży. Dodatkowym utrudnieniem jest fakt, że podczas prawidłowej ciąży parametry układu krążenia zmieniają się z czasem trwania ciąży w sposób dynamiczny.

Istnieją doniesienia, że nie dotyczy to ciśnienia centralnego. Delachaux i wsp. w badaniu z 2006 roku raportowali, że kształt fali tętna ciśnienia centralnego i skurczowe ciśnienie centralne pozostają stałe podczas trwania całej ciąży, jeśli jest to ciąża niepowikłana. Według Delachaux i wsp. czas powrotu fali odbitej wydłuża się wraz z czasem trwania ciąży, w związku z czym zmiana ulega kształt głównie tej część krzywej fali tętna w aorcie, która przypada na czas rozkurczu. Taka charakterystyka miałaby świadczyć o dobrej adaptacji układu krążenia kobiety do zmienionych ciążą warunków.<sup>217</sup> Nadmierny wzrost amplitudy krzywej fali tętna w jej początkowym odcinku oznaczałby według wspomnianych autorów, zwiększenie obciążenia następczego dla lewej komory serca ciężarnej (tzw. *afterload*) sygnalizując ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego.

Inne wyniki odnośnie zachowania się ciśnienia centralnego uzyskali Smith i wsp. – w jedynym opublikowanym badaniu do czasu rozpoczęcia przedstawianego projektu, który poruszał temat profilu wartości ciśnienia centralnego i parametrów krzywej fali tętna w ciąży niepowikłanej.<sup>218</sup> W badaniu tym przebadano trzy 20-osobowe grupy kobiet – do 20 t.c., pomiędzy 25 a 28 t.c. i pomiędzy a 33 a 36 t.c. i stwierdzono stopniowy wzrost HR i spadek AP i Alx wraz z zaawansowaniem ciąży, natomiast ciśnienie tętnicze obwodowe i centralne w ciąży spadało znacznie w grupie przed 20 t.c., a następnie stopniowo rosło wraz z zaawansowaniem ciąży, nie przekraczając wartości ciśnienia u nieciążarnych pań z grupy kontrolnej.

Większość z opublikowanych dotychczas badań, wspomnianych powyżej, dotyczyła stosunkowo małej liczby pacjentek, co jest zrozumiałe ze względu na specyfikę populacji badanej. Niestety we wszystkich dostępnych publikacjach dotyczących tematu PWV i PWA u kobiet w ciąży parametry były oceniane u kobiet badanych tylko jednorazowo i najczęściej w III trymestrze ciąży.  
213 214 215 216

Brakuje w piśmiennictwie badań **co do wpływu leków hipotensyjnych na parametry krążenia centralnego** u kobiet w ciąży. W tych niewielu pracach oceniających wartości parametrów centralnych u ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym, dostępnych w momencie rozpoczęcia projektu, zdarzało się, że część grupy badanej otrzymywała leki hipotensyjne – zazwyczaj labetalol lub metyldopę, rzadziej nifedypinę, ujmowane procentowo w charakterystyce wyjściowej grup badanych,<sup>216</sup> ale w żadnej jak dotąd nie oceniono wpływu interwencji farmakologicznej tych leków na oceniane parametry.

Jeśli wnioski z badania CAFE potwierdziłyby się również względem populacji kobiet w ciąży to porównanie dwóch schematów leczenia wynikających z wytycznych postępowania w nadciśnieniu tętniczym w ciąży i dostępności do leków hipotensyjnych w Polsce: metyldopy w połączeniu z nifedypiną vs. metyldopy w połączeniu z metoprololem - powinno wykazać gorszą kontrolę



**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

parametrów ciśnienia centralnego w aorcie w grupie leczonej metoprololem ze względu na przewidywane większe ciśnienie wzmocnienia i wskaźnik wzmocnienia. Sama monoterapia metyldopą – lekiem I rzutu w leczeniu nadciśnienia tętniczego w ciąży – powinna mieć korzystny wpływ na wartości ciśnienia centralnego i parametry sztywności dużych tętnic ze względu na właściwości wazodilatacyjne tego leku jako ośrodkowo działającego alfa-blokera, adekwatnie do rezultatów uzyskiwanych w przypadku innych wazodilatatorów – blokerów kanału wapniowego czy nitrogliceryny. Ze względu na zmieniającą się hemodynamikę układu krążenia podczas ciąży w analizie i interpretacji uzyskanych wyników należy wziąć pod uwagę czas jej trwania.

Publikacje i doniesienia, które pojawiły się w piśmiennictwie od czasu rozpoczęcia badań w ramach przedstawianego projektu zostaną omówione w kontekście otrzymanych wyników własnych w części dotyczącej dyskusji.

## 2. Cel pracy

Celem pracy była:

- ocena zmian wartości ciśnienia centralnego, wybranych parametrów analizy fali tętna oraz prędkości fali tętna u kobiet w przebiegu ciąży prawidłowej niepowikłanej nadciśnieniem tętniczym;
- porównanie wartości tych parametrów u kobiet w ciąży fizjologicznej względem zdrowych kobiet nie będących w ciąży;
- ocena wpływu metyldopy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipotensyjnymi na wartości parametrów ciśnienia centralnego i wybranych parametrów analizy fali tętna oraz prędkość fali tętna u ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym.

## 3. Materiał i metoda

### 3.1. Rekrutacja do badania

Badaniem objęto wstępnie 100 kobiet, w tym 30 kobiet z nadciśnieniem tętniczym w ciąży, 45 kobiet z prawidłowymi wartościami ciśnienia krwi zarówno przed zajściem w ciążę, jak i w jej trakcie, oraz 25 zdrowych kobiet nieciążarnych jako grupa kontrolna. Pacjentki w ciąży rekrutowano z Poradni Ginekologiczno-Położniczych na terenie Poznania w okresie czasu od maja 2007 roku do marca 2011 roku. Badania przeprowadzono w Klinice Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Szczegółowe kryteria kwalifikacji i wykluczenia z badania podano poniżej.

Podczas pierwszej wizyty każda z pacjentek została poinformowana o planie badania, zapoznana z jego warunkami i wyraziła pisemną zgodę na dobrowolny udział w programie. Projekt pracy został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Uchwała nr 141/07).

„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”

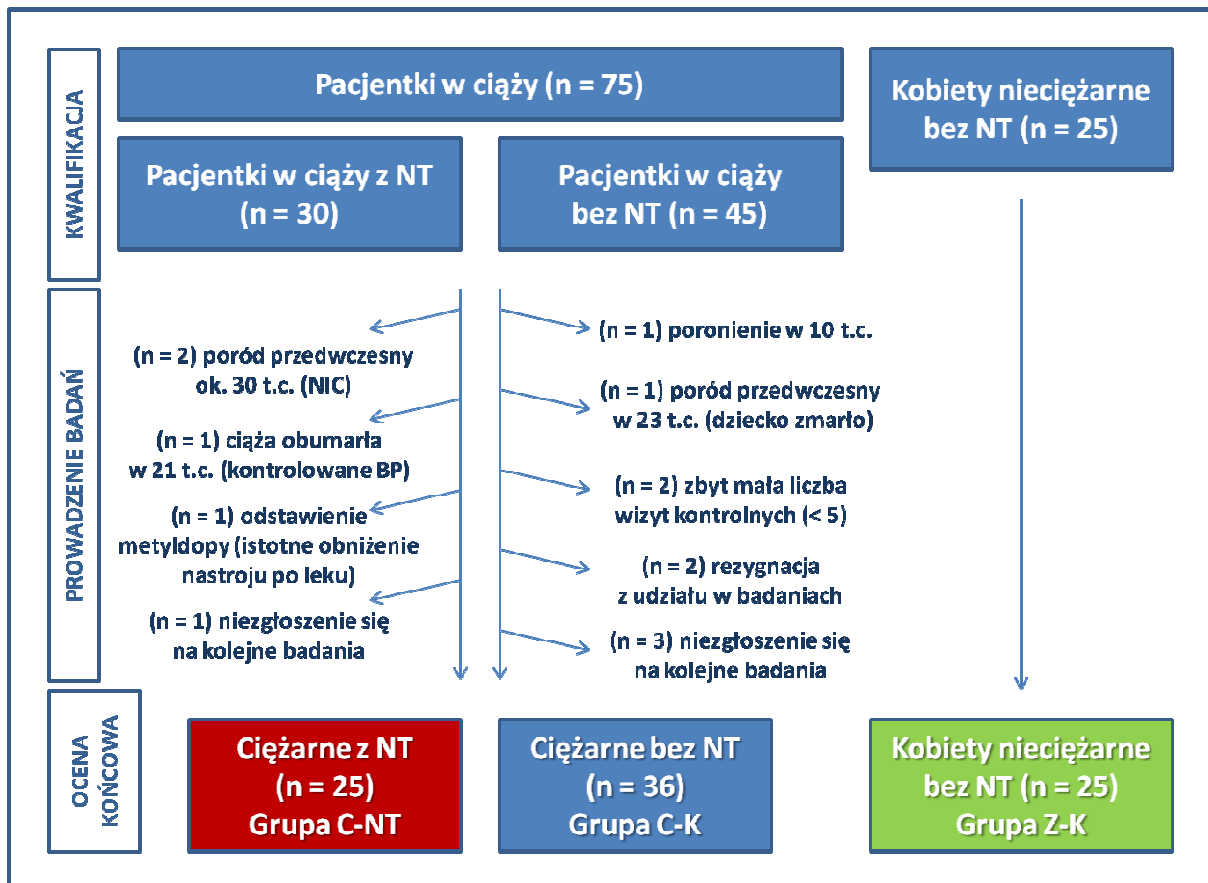
Z końcowej analizy statystycznej wykluczono wyniki 14 pacjentek: 5 ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym i 9 kobiet w ciąży niepowikłanej (przyczyny wykluczenia przedstawiono na rycinie 6).

Ostatecznie uzyskano dane dla 86 kobiet:

- 25 ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym (grupa C-NT)
- 36 pacjentek w ciąży niepowikłanej nadciśnieniem (grupa C-K)
- 25 zdrowych kobiet nieciążarnych (grupa Z-K)

Charakterystykę grup badanych przedstawiono w części Wyniki.

Rycina 6. Wstępny dobór chorych i przyczyny wykluczenia z badania w trakcie jego trwania.



### Kryteria kwalifikacji

Kryteria włączenia do grupy badanej kobiet ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym (grupa C-NT):

1. Ciąża.
2. Nadciśnienie tętnicze.
3. Wiek ciężarnej 18-45 lat.
4. Wyrażenie pisemnej zgody na udział w badaniu.

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

**Kryteria włączenia do grupy kobiet ciężarnych bez nadciśnienia tętniczego (grupa C-K):**

1. Ciąża.
2. Wiek ciężarnej 18-45 lat.
3. Wartości ciśnienia tętniczego krwi przed ciążą i w trakcie jej trwania <140/90 mm Hg.
4. Nieprzyjmowanie leków o uznanym działaniu hipotensyjnym przez ostatnie  $\geq 4$  tygodnie.
5. Wyrażenie pisemnej zgody na udział w badaniu.

**Kryteria włączenia do grupy kobiet nieciążarnych bez nadciśnienia tętniczego (grupa C-Z):**

1. Kobieta niebędąca w ciąży od co najmniej 2 lat.
2. Wiek 18-45 lat.
3. Zachowana funkcja jajników (regularne krwawienia miesięczne).
4. Wartości ciśnienia tętniczego krwi aktualnie i w wywiadzie <140/90 mm Hg.
5. Nieprzyjmowanie leków o uznanym działaniu hipotensyjnym przez ostatnie  $\geq 4$  tygodnie.
6. Wyrażenie pisemnej zgody na udział w badaniu.

**Kryteria wyłączenia z badania:**

1. Nadciśnienie tętnicze wtórne oraz ciężkie postaci nadciśnienia wymagające wielolekowej terapii już w momencie kwalifikacji do badania.
2. Współistnienie innych chorób, tj.: cukrzyca, kardiomiopatia, istotne wady zastawkowe, niestabilna choroba niedokrwienna serca lub przebyty zawał serca, niewydolność serca (frakcja wyrzutową poniżej 40%), poważne zaburzenia rytmu i przewodnictwa mięśnia sercowego, choroby naczyń obwodowych, choroby tkanki łącznej, choroby hematologiczne, nowotwory złośliwe, niezwiązane z ciążą niewydolność nerek (kreatynina > 120  $\mu\text{mol/l}$ ) lub niewydolność wątroby.
3. Choroby neurologiczne lub psychiczne uniemożliwiające wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu.
4. Wywiad w kierunku aktywnego uzależnienia od alkoholu, nikotyny lub leków.
5. Stwierdzone wady genetyczne lub anatomiczne płodu.
6. Ciąża mnoga.

### **3.2. Protokół badania**

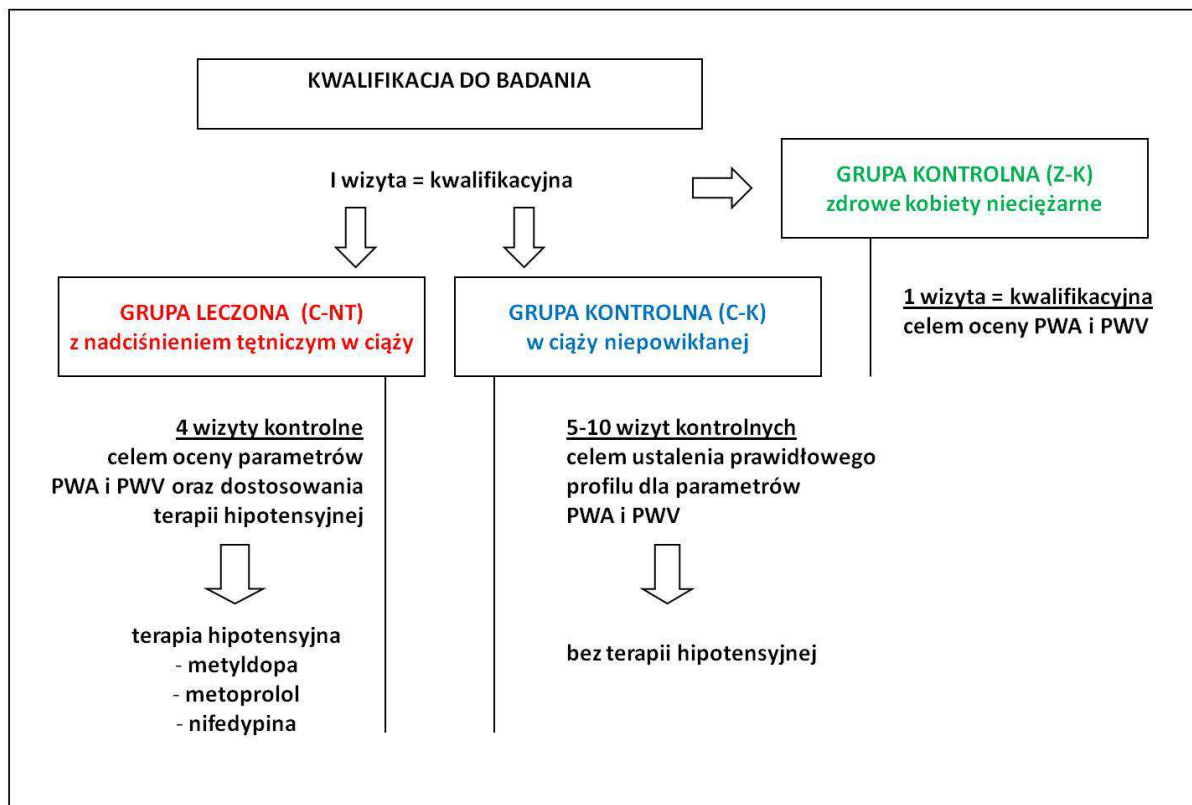
Podczas wizyty kwalifikacyjnej u wszystkich pacjentek przeprowadzono badanie podmiotowe i przedmiotowe, odnotowywano masę ciała, wzrost i BMI pacjentki, jak również – w przypadku kobiet ciężarnych - czas trwania ciąży (wg reguły Naegellego, potwierdzony w USG wykonanym przez ginekologa-położnika w I trymestrze ciąży ) oraz ocenę dotychczasowego przebiegu ciąży i stanu płodu według prowadzącego ciążę ginekologa (na podstawie dokumentacji medycznej i wywiadu).

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

Podstawę dla rozpoznania nadciśnienia tętniczego i kwalifikacji do grupy leczonej hipotensyjnie (grupy C-NT) stanowiło stwierdzenie wartości ciśnienia tętniczego przekraczającej 140/90 mm Hg, będącej średnią z co najmniej trzech pomiarów wykonanych po przynajmniej 10 minutach odpoczynku w pozycji siedzącej, w warunkach zgodnych z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2003 roku (spełniających również wymogi PTNT wg uaktualnionych wytycznych z roku 2011).<sup>219 1</sup> U każdej kwalifikowanej pacjentki zakładano aparat do całodobowego automatycznego monitorowania ciśnienia (ABPM). W grupie ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym holter pozwalał na wykluczenie nadciśnienia białego fartucha, potwierdzenie rozpoznania nadciśnienia tętniczego i ustalenie ewentualnej farmakoterapii. Po wstępnej kwalifikacji wykonywano szereg badań laboratoryjnych oraz badanie echokardiograficzne celem oceny stanu ogólnego pacjentki, wykrycia już obecnych powikłań ewentualnego nadciśnienia tętniczego oraz wykluczenia przyczyn nadciśnienia tętniczego wtórnego lub innych schorzeń będących podstawą do wyłączenia z badania.

U pacjentek zakwalifikowanych do badania wykonywano metodą tonometrii aplanacyjnej pomiar prędkości fali tętna (PWV), wartości ciśnienia centralnego oraz innych parametrów składających się na analizę fali tętna w aorcie (PWA). Ogólny schemat badania przedstawiono na rycinie 7.

**Rycina 7.** Ogólny schemat protokołu badania.



**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

### **Schemat badania dla grupy kobiet w ciąży niepowikłanej nadciśnieniem**

U pacjentek w ciąży niepowikłanej nadciśnieniem tętniczym (grupa C-K) kolejne wizyty kontrolne odbywały się w odstępach 4-tygodniowych aż do rozwiązania ciąży, natomiast ostatnia - popołożowa – po upływie  $\geq 6$  tygodni od daty porodu. Do analizy statystycznej włączono wyniki tylko tych pacjentek, które zgłosiły się w terminie na co najmniej 5 z zaplanowanych maksymalnie 10 wizyt (tabela 7). Uzyskany profil wartości u pacjentek z grupy kontrolnej stanowił punkt odniesienia dla oceny tych parametrów w grupie ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym. Dla potrzeb analizy statystycznej dane z wizyt od W0 do W8 grupowano w trymestry: trymestr 1 (W0-W2), trymestr 2 (W3-W5) i trymestr 3 (W6 - W8).

**Tabela 7.** Schemat badania dla kobiet w ciąży niepowikłanej nadciśnieniem tętniczym.

WIZYTA	Czas trwania ciąży (tygodnie)	Wykonywane badania
W0	$\leq 8$	<p><b>Na każdej wizycie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 3-krotny pomiar BP</li> <li>- ocena PWA i PWV</li> <li>- 24-h holter ABPM</li> </ul> <p><b>Na pierwszej wizycie dodatkowo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badania laboratoryjne</li> <li>- badanie echokardiograficzne ciążarnej</li> </ul>
W1	9 – 12	
W2	13 – 16	
W3	17 – 20	
W4	21 – 24	
W5	25 – 28	
W6	29 – 32	
W7	33 – 36	
W8	37 – 40	
W9	$\geq 6$ tyg. po porodzie	

### **Schemat badania dla grupy kobiet ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym**

U ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym zakwalifikowanych do programu na podstawie uzyskanych danych klinicznych ustalano dalsze postępowanie farmakologiczne. Kolejne kontrolne wizyty odbywały się, jak przedstawiono na rycinie 8, w odstępach czasu 2- i 4-tygodniowych.

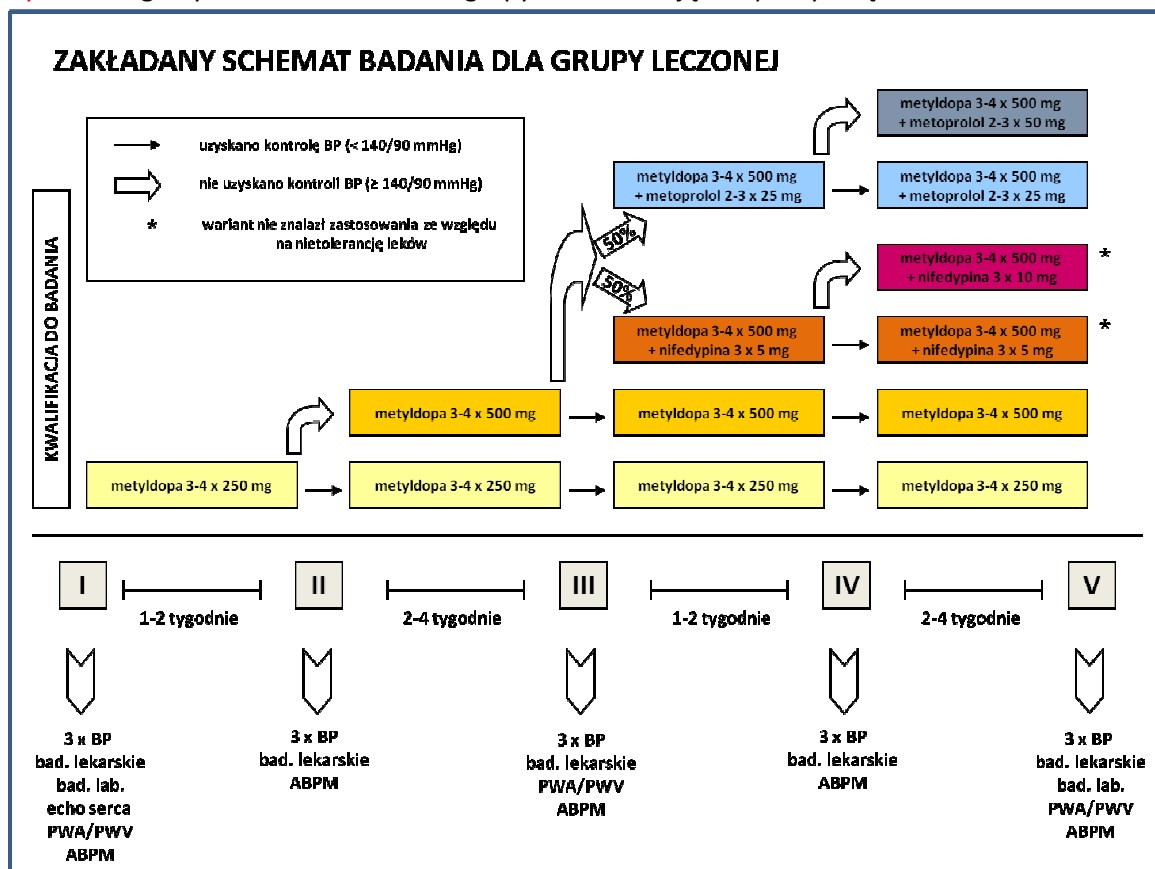
Terapią pierwszego rzutu w grupie ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym było leczenie metyldopą (Dopegytem) w dawce 3-4 x 250-500 mg/dobę (stosowane dawkowanie w zależności od

„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”

wartości ciśnienia). W przypadku uzyskania docelowych wartości ciśnienia tętniczego krwi (<140/90 mmHg) na kontrolnej wizycie po 2 tygodniach od kwalifikacji dotychczasowe leczenie kontynuowano. Jeśli zmierzone wartości ciśnienia podczas którejkolwiek z następných zaplanowanych wizyt kontrolnych przekraczały wartości docelowe to dawkę metyldopy zwiększano do maksymalnej (4 x 500 mg/dobę) lub jeśli dawka maksymalna była już osiągnięta - w dalszej kolejności w sposób losowy przydzielano pacjentkę do jednej z dwóch podgrup – otrzymującej jako drugi lek winian metoprololu (2-3 x 25-50 mg/dobę) albo nifedypinę (3 x 5-10 mg/dobę) w dawkach stopniowo zwiększanych adekwatnie do wartości ciśnienia i reakcji na lek. W sytuacji gdy konieczna była dalsza modyfikacja terapii a stosowana dawka metoprololu lub nifedypiny była już maksymalna, do schematu leczenia dołączane były kolejne preparaty z innych grup leków hipotensyjnych dopuszczonych do stosowania w ciąży.

Schemat stosowanego leczenia – plan wizyt kontrolnych, rodzaje stosowanych preparatów hipotensyjnych i kolejność ich włączania, wzrastające dawki leków i stosowane skojarzenia leków w sytuacji, gdy monoterapia metyldopą nie była wystarczająca, przedstawiono na **rycynie 8**.

**Rycina 8.** Ogólny schemat badania dla grupy z interwencją terapeutyczną.



**Wizyta I** – badania wstępne, kwalifikacja do grupy badanej (BP z 3 pomiarów ≥ 140/90 mm Hg), rozpoczęcie lub modyfikacja dotychczasowej terapii hipotensyjnej

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

**Wizyta II** – po 2 tygodniach od kwalifikacji, ocena kontroli ciśnienia i ewentualna modyfikacja terapii (gdy BP nadal  $\geq 140/90$  mm Hg)

**Wizyta III** – po 6 tygodniach od kwalifikacji, ocena efektów leczenia (ABPM, PWA i PWV) i ewentualna modyfikacja terapii (gdy BP nadal  $\geq 140/90$  mm Hg)

**Wizyta IV** – po 8 tygodniach od kwalifikacji, ocena kontroli ciśnienia, ewentualna modyfikacja terapii (gdy BP nadal  $\geq 140/90$  mm Hg)

**Wizyta V** – po 12 tygodniach od kwalifikacji, badania kontrolne (laboratoryjne, ABPM, PWA i PWV), ocena skuteczności i ewentualna modyfikacja terapii.

**Wizyty kontrolne obserwacyjne (follow-up)** – co 6 tygodni aż do ukończenia ciąży - ocena ABPM, PWA/PWV celem oceny skuteczności leczenia hipotensyjnego i ewentualnej modyfikacji farmakoterapii.

Pacjentki z grupy C-NT przez cały czas trwania ciąży były w stałym kontakcie telefonicznym z prowadzącą badanie co umożliwiało szybką modyfikację leczenia adekwatnie do reakcji na leki w terminie szybszym niż wynikałoby tylko i wyłącznie z protokołu badania. Jeżeli wartości ciśnienia tego wymagały ze względu na bezpieczeństwo matki i dziecka modyfikacja leczenia miała miejsce szybciej niż po 6 tygodniach leczenia – wówczas kontrola efektów terapii i wpływu terapii na wartości PWV i PWA adekwatnie przesuwała się w czasie.

### **Schemat badania dla grupy kobiet bez ciąży i bez nadciśnienia tętniczego**

W grupie kontrolnej zdrowych kobiet w wieku rozrodczym, bez nadciśnienia tętniczego i niebędących w ciąży (grupa Z-K) wykonywano jednorazowo ocenę podstawowych badań laboratoryjnych, ocenę ciśnienia centralnego i parametrów analizy fali tętna w aorcie (PWA) oraz prędkości fali tętna (PWV) metodą tonometrii aplanacyjnej.

### **3.3. Metoda badania**

#### **Pomiar ciśnienia tętniczego obwodowego**

W ramach badania przedmiotowego wykonywano ocenę ciśnienia tętniczego na tętnicy ramiennej aparatem OMRON®-705IT w warunkach standardowych zgodnie z wytycznymi PTNT.<sup>219 1</sup> Aparat ten posiada walidację *Association for the Advancement of Medical Instrumentation* oraz *British Hypertension Society*, jak również rekomendacje w wytycznych ESH i PTNT.<sup>1 2</sup> Podczas pierwszej wizyty pomiarów dokonywano na obydwu kończynach górnych, przy kolejnych dla oceny kontroli ciśnienia wybierano tę, na której wartość ciśnienia była wyższa podczas pierwszej wizyty. Pomiarów dokonywano w pozycji leżącej po co najmniej 10 minutowym odpoczynku w odstępach 2 minutowych, za wartość ciśnienia przyjmowano średnią z trzech ostatnich, zbliżonych do siebie pomiarów.

#### **Automatyczny 24-godzinny pomiar ciśnienia tętniczego (ABPM)**

Ambulatoryjne całodobowe monitorowanie ciśnienia tętniczego (ABPM - Automatic Blood Pressure Monitoring) przeprowadzano za pomocą rejestratora ciśnienia krwi TM-2430 produkcji A&D

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

Medical® z odpowiednio dobranym do wielkości ramienia pacjentki rozmiarem mankietu na lewe ramię, wyłączeniem podglądu pomiarów dla pacjenta (wyeliminowanie potencjalnego czynnika stresogennego) i ustaleniem częstotliwością pomiarów co 30 minut przez całą dobę. Czas odpoczynku nocnego potrzebny do analizy danych wprowadzano w program komputerowy po zakończeniu zapisu – podczas odczytywania danych z aparatu przez obsługujący go program komputerowy. Analizie statystycznej poddano:

- średnią wartość całodobową dla ciśnienia skurczowego (24h-SBP) i rozkurczowego (24h-DBP) oraz tętna (24h-HR)
- odchylenie standardowe wyników jako miarę zmienności ciśnienia skurczowego (24h-SBP-SD) i rozkurczowego 24h-DBP-SD
- obecność fizjologicznego spadku ciśnienia w godzinach nocnego snu o ponad 10% względem wartości w czasie aktywności dziennej (pacjentkę określano mianem *dipper* jeśli taki spadek był obecny, lub *non-dipper* jeśli był on mniejszy)
- ładunek ciśnienia tętniczego (odsetek pomiarów ciśnienia skurczowego i rozkurczowego przekraczający wartość 140/90 mmHg w dzień i 120/80 mmHg w nocy)

### **Badania laboratoryjne**

W ramach projektu u pacjentek kwalifikowanych do badania wykonywano szereg badań laboratoryjnych celem oceny ich stanu zdrowia oraz - w przypadku ciężarnych z nadciśnieniem - wykluczenia nadciśnienia tętniczego wtórnego. Oceniane parametry podano poniżej:

- morfologia krwi (oceniano stężenie leukocytów = WBC, erytrocytów = RBC, hemoglobiny = HGB, płytek krwi = PLT, oraz hematokryt= HCT);
- glikemia na czczo (Glc);
- lipidogram (cholesterol całkowity, frakcje LDL i HDL oraz stężenie trójglicerydów);
- bilirubina całkowita, transaminaza asparaginianowa (AspAT), transaminaza alaninowa (AlAT), stężenie białka całkowitego
- stężenie sodu, potasu, mocznika, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy krwi
- badanie ogólne moczu (w przypadku obecności białka w badaniu ogólnym moczu diagnostykę poszerzano o ocenę stężenia białka w dobowej zbiórce moczu)

Wszystkie badania wykonywane były w Laboratorium Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.



„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”

## Echokardiografia – ocena masy lewej komory serca

Badanie echokardiograficzne wykonywane było przez specjalistę z zastosowaniem aparatu Vivid 4<sup>®</sup> firmy GE Medical<sup>®</sup>, głowicą o częstotliwości 2,5 MHz w prezentacji 2D, *M-mode* i metodą Dopplera. Dla potrzeb niniejszej analizy wykonanie badania echokardiograficznego miało na celu wykluczenie obecności istotnych wad zastawkowych, kardiomiopatii, niewydolności serca lub innych istotnych zmian w strukturze i funkcji mięśnia sercowego, które dyskwalifikowałyby pacjentkę z programu. W charakterystyce grup badanych podano wyniki obliczeń jedynie dla dwóch parametrów istotnych z punktu widzenia oceny obecności przerostu mięśnia lewej komory serca, jako ewentualnego powikłania nadciśnienia tętniczego:

- wielkość masy lewej komory (LVM) obliczoną ze wzoru Deveraux
- wskaźnik masy lewej komory (LVMI) otrzymany przez znormalizowanie LVM do powierzchni ciała (BSA)

Parametry te obliczano na podstawie pomiarów z projekcji *M-mode* z dostępu przymostkowego w oparciu o wytyczne *American Society of Echocardiography*.<sup>220</sup>

## Ocena ciśnienia centralnego i innych parametrów analizy fali tętna (PWA)

Pomiar wartości ciśnienia centralnego i innych parametrów hemodynamicznych wykonywano metodą tonometrii aplanacyjnej aparatem SphygmoCor<sup>®</sup> model SCOR-PVx, wersja 8.0, firmy AtCor Medical<sup>®</sup>, Sydney, Australia. Metoda ta pozwala na nieinwazyjną ocenę wartości ciśnienia centralnego i innych parametrów opisujących kształt fali tętna w aorcie w oparciu o zapis fali tętna uzyskany nad tętnicą promieniową. Impulsy z tonometru połączonego z programem komputerowym są przetwarzane i wzmacniane w celu uzyskania optymalnego sygnału i amplitudy krzywej fali tętna. Na podstawie uśrednionego z 10 sekund zapisu kształtu fali tętna nad tętnicą promieniową, w połączeniu z informacją o wartości BP zmierzonej metodą tradycyjną nad tętnicą ramienną tej samej ręki tworzony jest przez algorytm oprogramowania (funkcja transferowa) zapis fali tętna w aorcie.

Pomiar ciśnienia nad tętnicą ramienną poprzedzający ocenę ciśnienia centralnego wykonywano aparatem Omron-705IT (Omron Healthcare, Kyoto, Japonia). Do algorytmu oprogramowania SphygmoCor<sup>®</sup> wprowadzano średnią z trzech pomiarów ciśnienia obwodowego wykonanych po 15-minutowym odpoczynku w pozycji leżącej.

Ocenę ciśnienia centralnego wykonywano w oddzielnym, wyciszonym pomieszczeniu, w godzinach porannych, pod warunkiem nie spożywania napojów zawierających kofeinę przez co najmniej 30 min przed badaniem. Palenie tytoniu było jednym z kryteriów wykluczających z badania. Do analizy statystycznej włączano wyniki o dobrej jakości technicznej (*Quality Index* > 90%).

W przypadku kobiet w ciąży wraz z jej zaawansowaniem narasta prawdopodobieństwo i częstość **występowania zespołu żyły głównej dolnej** związanego z uciskiem na naczynia w obrębie jamy brzusznej przez ciężarną macicę. Ze względu na możliwy wpływ tego ucisku na parametry

„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”

hemodynamiczne i wyniki oceny parametrów PWA i PWV próbowano w fazie badań wstępnych wykonywać je u pacjentek leżących na lewym boku.<sup>221 222 223 224</sup> Okazało się jednak, że w takiej pozycji uzyskanie powtarzalnych i wiarygodnych wyników z nadciśnieniem tętniczym było trudne, często niemożliwe. W związku z tym przyjęto, że ocena ciśnienia centralnego i innych parametrów PWA oraz ocena PWV będą wykonywane w pozycji leżącej na wznak, jeśli tylko ciężarna nie zgłasza objawów związanych z uciskiem na żyłę główną dolną lub nie wzrasta podczas badania częstość pracy serca, co zwykle poprzedzało lub towarzyszyło objawom związanym z uciskiem na duże naczynia w jamie brzusznej. Jeśli objawy się pojawiały (W7 i W8 – około 10% pacjentek) przerywano badanie i po odpoczynku w pozycji na lewym boku powtarzano je w pozycji z nieco zrotowaną na lewo miednicą – pośredniej pomiędzy leżącą na wznak a leżącą na lewym boku, co umożliwiało wykonanie pomiarów bez dyskomfortu dla pacjentki.

Rycina 9. Przykładowy wynik analizy fali tętna w aorcie (PWA) – SphygmoCor® model PVx.



Parametry analizy krzywej fali tętna w aorcie (PWA – *Pulse Wave Analysis*) analizowane w pracy podano poniżej:

- ciśnienie centralne w aorcie:
  - o skurczowe (AoSP – *Aortic Systolic Pressure*)
  - o rozkurczowe (AoDP – *Aortic Diastolic Pressure*)
  - o centralne ciśnienie tętna (AoPP – *Aortic Pulse Pressure*)
- ciśnienie wzmocnienia (AP - *Augmentation Pressure*)

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

- wskaźnik wzmocnienia (Alx - *Augmentation Index*; mierzony jako P2/P1)
- wskaźnik wzmocnienia skorygowany do częstości pracy serca 75/min. (Alx-75HR)
- czas trwania wyrzutu (ED – *Ejection Duration*)
- wzmocnienie ciśnienia tętna w aorcie (PPAmplific. – *Aortic Pulse Pressure Amplification*)
- DPTI (*Diastolic Pressure Time Index*)
- SPTI (*Systolic Pressure Time Index*)
- wskaźnik Buckberga – wskaźnik wypełnienia tętnic wieńcowych (SEVR – *Sub-Endocardial Viability Ratio*) – pochodna SPTI i DPTI
- ciśnienie końcowo-rozkurczowe w aorcie (End-SP – *End-Systolic Pressure*)

### **Ocena podatności aorty na podstawie prędkości fali tętna**

Metodą tonometrii aplanacyjnej aparatem SphygmoCor® model SCOR-PVx 8.0, firmy AtCor Medical® mierzono również prędkość fali tętna (PWV – *Pulse Wave Velocity*), parametr oceniający sztywność aorty i jej głównych rozgałęzień. Dla oceny PWV metodą tonometrii aplanacyjnej konieczne jest wykonanie zapisu fali tętna w dwóch lokalizacjach w obrębie łożyska naczyniowego z jednoczesowym zapisem EKG jako punktem odniesienia dla oceny opóźnienia pojawienia się fali w tych dwóch miejscach pomiaru względem czynności elektrycznej serca. Czas (TT – *transit time*) jest mierzony jako czas pomiędzy pojawieniem się fali tętna (tzw. stopa fali) a załamkiem R w jednoczesowo rejestrowanym zapisie EKG. Różnica pomiędzy czasami opóźnienia dla dwóch lokalizacji, w których dokonano akwizycji fali pozwala na określenie opóźnienia w czasie (t – *time delay*). Odległość (d – *distance*) jaka przemierza fala to odcinek pomiędzy punktami pomiaru mierzony na powierzchni ciała pacjenta. Prędkość fali tętna jest obliczana przez SphygmoCor® jako iloczyn odległości i czasu.

$$PWV = d/t \text{ [m/s]}$$

W przypadku aparatu SphygmoCor® możliwa jest ocena PWV na prawych tętnicach: promieniowej i szyjnej albo udowej i szyjnej. Pomiar na tętnicy udowej i szyjnej dla oceny PWV jest preferowany w wytycznych towarzystw naukowych dotyczących populacji ogólnej, jako bardziej wiarygodny dla oceny tętnic typu sprężystego bo obejmujący aortę w całości. Niemniej – w przypadku kobiet w ciąży ze względu na ucisk w pozycji leżącej na naczynia w obrębie jamy brzusznej nasilający się wraz z czasem trwania ciąży i mogący zmieniać kształt fali, zdecydowano się na pomiar PWV oparty na rejestracji fali tętna nad tętnicą promieniową i szyjną u wszystkich badanych pacjentek.

Dla oznaczenia PWV tą metodą konieczne jest zmierzenie na powierzchni ciała pacjenta odległości pomiędzy punktami pomiaru fali a wcięciem rąkojeści mostka, u każdej badanej osoby indywidualnie. Ze względu na niejednoczesową akwizycję danych z dwóch punktów pomiaru warunkiem uzyskania wiarygodnego wyniku PWV metodą tonometrii aplanacyjnej jest podobna częstość pracy serca podczas pomiaru w obu lokalizacjach. W sytuacji gdy różnica w HR przekracza >5 uderzeń /minutę aparat sygnalizuje konieczność powtórzenia pomiaru. U każdej pacjentki podczas każdej wizyty badanie PWV wykonywano co najmniej 5-krotnie – po odrzuceniu skrajnych wyników,

„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”

średnia z trzech pomiarów o dobrej jakości technicznej była uwzględniana w analizie statystycznej. Warunki otoczenia, czas odpoczynku i pozycja ciała były takie same jak w przypadku oceny PWA opisanej powyżej.

Rycina 10. Przykładowy wynik oceny prędkości fali tętna (PWV) – SphygmoCor® model PVx.



### 3.4. Metody analizy statystycznej

Do wykonania obliczeń statystycznych zastosowano program Microsoft Office Excel 2007 i Statistica 5.5. Wśród analizowanych zmiennych znalazły się takie o charakterze jakościowym, ale również niektóre były zmiennymi ilościowymi. Niestety dane o charakterze ciągłym nie pochodziły z rozkładu normalnego (co wykazano za pomocą testu Shapiro-Wilka). Ze względu na charakter analizowanych danych zastosowano następujące testy statystyczne: U Manna-Whitney'a, test kolejności par Wilcozona, test Kruskala-Wallisa oraz Chi-kwadrat.

Test U Manna-Whitney'a zastosowano do porównywania par zmiennych niezależnych, Wilcozona - par zmiennych zależnych, a Kruskala-Wallisa do grup zmiennych niezależnych. Test Chi-kwadrat zastosowano natomiast do porównywania danych nieparametrycznych.

„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”

## 4. Wyniki

### 4.1. Charakterystyka wyjściowa badanych grup

Kończącą analizę statystyczną otrzymanych wyników przeprowadzono dla ogółem 86 kobiet. Przebadano:

- 36 kobiet w ciąży niepowikłanej nadciśnieniem (grupa C-K),
- 25 kobiet w ciąży z nadciśnieniem tętniczym (grupa C-NT),
- 25 zdrowych kobiet nieciążarnych bez nadciśnienia (grupa Z-K).

W grupie C-K u 36 pacjentek przeprowadzono łącznie 263 wizyty (średnio 7,3 u jednej badanej), natomiast w grupie C-NT – 105 wizyt łącznie z wizytami obserwacyjnymi (średnio 4,2 wizyty u jednej badanej). Pacjentki z grupy Z-K były badane jednokrotnie.

W grupie C-NT (n=25) u 21 ciężarnych do kontroli wartości ciśnienia podczas badania wystarczyła farmakoterapia lekiem I rzutu – metyldopą. Jedynie u 4 ciężarnych leczenie metyldopą w dawce 4 x 500 mg było niewystarczające. Były to 4 pacjentki z nadciśnieniem tętniczym przewlekłym. Zgodnie z założonym protokołem badania jako drugi lek zalecano metoprolol (Metocard) albo nifedypinę (Cordafen) w dawkach odpowiednio 2-3 x 25-50 mg i 3 x 5-10 mg. Niestety, obie pacjentki, u których włączono nifedypinę zaprzestały jej stosowania ze względu na działania niepożądane - tachykardię, rzuty gorąca, złe samopoczucie (kontrolowane ambulatoryjnie wartości ciśnienia nie wskazywały na zbyt silne działanie hipotensyjne leku). W związku z powyższym również i u nich zastosowano leczenie metoprololem (Metocard) w połączeniu z metyldopą.

U 17 ciężarnych pierwsze badanie PWA i PWV wykonano zanim pacjentki przyjęły pierwszą dawkę leku, u pozostałych 8 ciężarnych lekarz-ginekolog włączył farmakoterapię u kierowanej do programu pacjentki nie czekając na wstępną ocenę hemodynamiczną.

W związku z powyższym dla potrzeb analizy statystycznej grupę 25 kobiet z nadciśnieniem tętniczym w ciąży (C-NT) podzielono na podgrupy w zależności od stosowanej farmakoterapii:

- C-NT- D(+) – ciężarne leczone metyldopą (Dopegytem) (n=25);
- C-NT-D(-) – ciężarne, które otrzymały metyldopę (Dopegyt) po włączeniu do badania, tzn. parametry w tej podgrupie zostały ocenione również przed włączeniem leku (n= 17);
- C-NT-DiM(+) – ciężarne leczone metyldopą (Dopegytem) i metoprololem (Metocardem) (n=4).

Wśród ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym, u 17 kobiet rozpoznano ostatecznie nadciśnienie tętnicze przewlekłe (NTP), natomiast nadciśnienie indukowane ciążą (NIC) u 8 pacjentek. Początek nadciśnienia u kobiet z NIC przypadał średnio na 30,75 t.c. (od 25 do 33 t.c.). Rozpoznanie rodzaju nadciśnienia tętniczego w ciąży (nadciśnienie przewlekłe/nadciśnienie indukowane ciążą) w razie wątpliwości (brak danych odnośnie ciśnienia przed ciążą i w pierwszej połowie jej trwania) weryfikowano po 3 miesiącach od rozwiązania.

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

U 4 pacjentek z NIC niepowikłanym wystąpieniem białkomoczu, nadciśnienie przebiegało łagodnie – wartości ciśnienia były dobrze kontrolowane farmakologicznie, a poród miał miejsce o czasie - w 39-40 t.c. U pozostałych 4 ciężarnych z NIC wystąpił stan przedzręczawkowy (PE) - u 3 z nich preeklampsja przebiegała łagodnie, z dobrze kontrolowanymi wartościami ciśnienia (pacjentki urodziły zdrowe dzieci w 36-38 t.c.), natomiast u czwartej ciężarnej przebieg choroby był krótki i agresywny - mimo intensywnej wielolekowej farmakoterapii prowadzonej już w warunkach oddziału porodowego urodziła w 32 t.c.

U 1 pacjentki z nadciśnieniem uprzednio istniejącym doszło w 25 t.c. do nałożenia się stanu przedzręczawkowego z towarzyszącymi obrzękami obwodowymi i znacznym białkomoczem, co miało poważne konsekwencje dla dalszego przebiegu ciąży (*poród w 26 t.c. przez cesarskie cięcie, dziecko o masie ciała 700 g, okołoporodowo wartości ciśnienia u matki rzędu 200/100 mmHg, bezpośrednią przyczyną decyzji o pilnym operacyjnym rozwiązaniu ciąży był zanik akcji serca płodu w KTG, dziewczynka przeżyła, spędziła 3 miesiące na intensywnej terapii na oddziale neonatologicznym, aktualnie po operacji obustronnej zaćmy, w stanie zadowolającym*). W czasie 12 tygodni trwania badania (przypadających na pierwszą połowę ciąży) wartości ciśnienia u tej pacjentki były dobrze kontrolowane farmakologicznie.

W tabelach 8 i 9 przedstawiono charakterystykę ogólną badanych grup oraz wyniki badań laboratoryjnych wykonanych w ramach kwalifikacji do programu. Pod względem wieku, wzrostu, masy ciała i wykształcenia badane grupy C-K, Z-K i C-NT nie różniły się istotnie ( $p > 0,05$ ). W przypadku wyników badań laboratoryjnych występowały pewne różnice pomiędzy pacjentkami z grup C-K i C-NT, a kobietami nieciążnymi z grupy Z-K, które można w większości przypadków wytłumaczyć fizjologicznym wpływem ciąży na te parametry. U kobiet z nadciśnieniem tętniczym w ciąży stwierdzono wyjściowo istotnie wyższe od ciężarnych normotensyjnych stężenie kwasu moczowego, cholesterolu całkowitego, trójglicerydów oraz transaminazy asparaginianowej, aczkolwiek wartości te nadal mieściły się w granicach normy przyjętych przez laboratorium analizujące próbki krwi kobiet biorących udział w badaniu. Wyniki te mogą świadczyć o obecnych już w układzie sercowo-naczyniowym i gospodarce lipidowej zaburzeniach mogących w przyszłości rzutować na ryzyko sercowo-naczyniowe pacjentek.

**Tabela 8.** Charakterystyka ogólna badanych grup – wywiad i parametry antropometryczne.

		Grupa C-K (n=36)	Grupa C-NT (n= 25)	Grupa Z-K (n=25)	Wartość p
Dane ogólne	Wiek w chwili kwalifikacji	29,6 ± 4,76 (22-42); 29	30,5 ± 5,4 (19-40); 30	30,2 ± 5,54 (20-41); 31	0,72
	Wzrost [cm]	167,4 ± 4,83 (158-176); 167	166,1 ± 5,46 (155-179); 165	166 ± 1 (152-180); 166	0,37
	Prekoncepcyjna masa ciała	65,8 ± 17,1 (47-126); 61	70,5 ± 16,98 (48-120); 67	60,7 ± 4,44 (46-80); 60	0,09

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

	pacjentki [kg]				
	BMI prekoncepcyjne [kg/m <sup>2</sup> ]	23,5 ± 5,92 (17,5-44,6); 21,9	25,6 ± 6,13 (18,4-44,1); 24,5	22,13 ± 1,97 (18,43-29,3); 22,14	0,086
	Wykształcenie				
	-podstawowe	1 (2,8%)	1 (4%)	1 (4%)	
	-średnie	11 (30,6%)	7 (28%)	9 (36%)	
	-wyższe	24 (66,7%)	17 (68%)	15 (60%)	1
Wybrane dane z wywiadu ginekologiczno-położniczego	Urodzeniowa masa ciała ciężarnej [g]	3155,17 ± 507,41 (2150-4150); 3230	3228,8 ± 425,5 (2490-4000); 3204		0,65
	Poród w tygodniu cięży	38,7 ± 2,28 (30-41); 39	37,4 ± 3,65 (25-41); 39		0,17
	Ciąża:				
	- pierwsza	58,3%	11 (44%)		
	- druga	25%	11(44%)		
	- trzecia	13,9%	1 (4%)		0,68
	- czwarta	0%	1 (4%)		
	- piąta	2,8%	0%		
	Średnio	1,67 ± 0,97 (1-5); 1	1,76 ± 0,88 (1-4); 2		
	Liczba dzieci żywych i zdrowych (wraz z dzieckiem z ciąży badanej)	1,39 ± 0,55 (1-3); 1	1,48 ± 0,65 (1-3); 1		0,59
Dziecko płci żeńskej [%]	59,4%	56,5%		1	
Urodzeniowa m.c. dziecka [g]	3403,4 ± 614,6 (2010-4500); 3490	2973,6 ± 1047,7 (700-4700); 3185		0,14	
Urodzeniowa długość ciała dziecka [cm]	54,7 ± 3,5 (44-60); 55	54 ± 5,29 (45-66); 54,5		0,55	
Punktacja Apgar w 1 minucie	9,55 ± 1,35 (3-10); 10	8,62 ± 2,52 (0-10); 10		1	
Cesarskie cięcie [%]	30,6%	60%		0,97	
Poronienia w wywiadzie	6 (16,7%)	4 (16%)		0,93	

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

Martwe urodzenia w wywiadzie	1 (2,8%)	2 (8%)	-	0,73
NT w rodzinie	19 (52,8%)	14 (56%)	-	0,97
NIC w rodzinie	0%	1 (4%)	-	0,65
NIC w poprzedniej ciąży (względem liczby wieloródek)	4/15 (26,7%)	4 /14 (28,6%)	-	1

Wyniki podano w postaci: średnia  $\pm$  SD (min.-max.); mediana albo liczbą bezwzględną i procentowo.

**Tabela 9.** Wyniki badań laboratoryjnych wykonanych podczas wizyty kwalifikacyjnej.

	Grupa C-K (Hbd: od 5 do 16 t.c.)	Grupa C-NT (Hbd: od 5 do 34 t.c.)	Grupa Z-K	p C-K vs. C-NT	p C-K vs. Z-K	p C-NT vs. Z-K
WBC [ $10^9/l$ ]	8,6 $\pm$ 2,2 (4,2-13,1); 8,3	8,94 $\pm$ 3,22 (4,9-20,9); 8,2	6,6 $\pm$ 0,8 (3,9-9,1); 7,0	0,8033	<b>0,0093</b>	<b>0,0263</b>
HGB [mmol/l]	7,96 $\pm$ 1,17 (6,3-13,7); 7,9	7,75 $\pm$ 0,52 (6,75-8,94); 7,83	8,1 $\pm$ 0,16 (6,9-9,2); 8,1	0,497	0,1999	0,0724
RBC [ $10^{12}/l$ ]	4,1 $\pm$ 0,35 (3,4-4,8); 4,2	4,17 $\pm$ 0,32 (3,62-4,79); 4,17	4,3 $\pm$ 0,03 (3,6-4,7); 4,3	0,8979	0,1485	0,1768
HCT [%]	37,4 $\pm$ 3,2 (29,9-44,4); 37,7	37,15 $\pm$ 2,55 (31,5-41,9); 37,1	38,1 $\pm$ 0,5 (30,4-43,4); 38,8	0,6892	0,3928	0,2629
PLT [ $10^9/l$ ]	252,3 $\pm$ 50,1 (165-362); 253,5	279 $\pm$ 77,93 (148-466); 273,5	256,6 $\pm$ 8,9 (149-369); 243	0,0994	0,8901	0,5194
OB. [/h]	14 $\pm$ 7,2 (2-28); 13,5	18,2 $\pm$ 12,19 (2-50); 18	6 $\pm$ 7,1 (2-16); 2	0,1735	<b>0,0017</b>	<b>0,0017</b>
CRP [mg/l]	4,16 $\pm$ 3,74 (0,7-21,9); 3,7	4,87 $\pm$ 4,01 (1,2-16,1); 3,6	4,05 $\pm$ 16,7 (0,8-27,7); 1,7	0,4920	<b>0,0092</b>	<b>0,0149</b>
AIAT [U/l]	20,57 $\pm$ 22,04 (6-130); 14	21,44 $\pm$ 13,22 (4-61); 17	15,8 $\pm$ 1,3 (7-22); 16	0,1442	0,4311	0,3104
AspAT [U/l]	17,46 $\pm$ 10,40 (10-73); 15	20,96 $\pm$ 7,13 (13-45); 19,5	17,6 $\pm$ 1,7 (13-23); 17	<b>0,002</b>	0,1175	0,1394
Bilirubina	6,72 $\pm$ 2,68	6,81 $\pm$ 3,64	10,4 $\pm$ 3,6	0,8135	<b>0,0036</b>	<b>0,0129</b>



**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

całk. [umol/l]	(2,09-12,94); 6,06	(1,85-14,69); 5,79	(5,4-15,4); 10,8			
Na [mmol/l]	137,2 ± 2,18 (134-141); 137	137,28 ± 2,03 (134-141); 137	139,3 ± 1,6 (134-143); 140	0,9618	0,1017	0,1146
K [mmol/l]	4,21 ± 0,29 (3,7-4,8); 4,2	4,22 ± 0,34 (3,4-4,8); 4,2	4,2 ± 0,31 (3,7-4,7); 4,20	0,9051	0,7298	0,7749
Glikemia na czczo [mmol/l]	4,43 ± 0,38 (3,65-5,02); 4,58	4,37 ± 0,44 (3,4-5,56); 4,28	4,8 ± 0,4 (4,2-5,4); 4,8	0,2905	<b>0,0251</b>	<b>0,009</b>
Białko całk. [g/l]	69,93 ± 3,38 (59,2-74,8); 70,2	69,04 ± 5,2 (60,6-81,4); 69,05	73,1 ± 9 (60,4-81,5); 75,8	0,157	0,0541	0,0621
Kreatynina [umol/l]	47,95 ± 8,51 (29,3-70,4); 49	51,78 ± 10,52 (33,1-80,7); 51,05	69,4 ± 28,8 (51,7-110,2); 68,4	0,215	<b>0,00001</b>	<b>0,0007</b>
Kwas moczowy [mg/dl]	2,93 ± 0,7 (0,54-4,27); 2,99	3,51 ± 0,67 (2,36-4,91); 3,38	4,8 ± 4,1 (3,1-10,6); 4,2	<b>0,0055</b>	<b>0,0002</b>	<b>0,0172</b>
Mocznik [mmol/l]	2,61 ± 0,67 (1,58-4,82); 2,42	2,55 ± 0,83 (1,28-5,24); 2,54	4,8 ± 5,6 (3,0-12,6); 3,8	0,502	<b>0,00001</b>	<b>0,0001</b>
Cholesterol całk. [mmol/l]	4,94 ± 1,02 (3,65-8,53); 4,73	5,69 ± 1,66 (3,22-10,84); 5,31	4,7 ± 0,19 (3,7-6,06); 4,73	<b>0,0258</b>	0,6155	<b>0,033</b>
LDL [mmol/l]	2,79 ± 0,79 (1,8-5,6); 2,7	3,18 ± 1,25 (1,6-7,7); 3,0	2,7 ± 0,4 (2,1-3,0); 2,8	0,1506	0,7180	0,4442
HDL [mmol/l]	1,7 ± 0,35 (1,09-2,47); 1,72	1,73 ± 0,41 (1,14-2,77); 1,62	1,63 ± 0,6 (0,8-2,4); 1,6	0,8470	0,5797	0,6958
TGL [mmol/l]	1,03 ± 0,49 (0,41-2,03); 0,86	1,73 ± 1,21 (0,27-4,67); 1,56	0,8 ± 0,03 (0,5-1,3); 0,8	<b>0,0076</b>	0,2116	<b>0,004</b>
[%] HDL	33,9 ± 8,04 (14,3-48,3); 35,1	31,68 ± 9,48 (11,9-46,2); 30,4	34,6 ± 11,4 (18,5-46,8); 35,0	0,4496	0,7573	0,3285

Wyniki podano w postaci: średnia ± SD (min.-max.); mediana.

W tabeli 10 przedstawiono porównanie ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym indukowanym ciążą (NIC) i nadciśnieniem przewlekłym (NTP). Przedstawione wartości p nie wskazują na obecność istotnych statystycznie różnic co wynika z małej liczebności podgrup, ale dają się zauważyć pewne trendy na niekorzyść NIC. Istotne różnice pomiędzy grupami stwierdzono w przypadku liczby ciąż rozwiązanych cesarskim cięciem – w grupie NIC wszystkie ciążę zostały zakończone operacyjnie, podczas gdy w grupie z NTP około 44% (p=0,01).

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

**Tabela 10.** Charakterystyka ogólna grupy C-NT z uwzględnieniem rodzaju nadciśnienia w ciąży.

	NT przewlekłe (n=16)	NIC (n=8)	Wartość p
Wiek w chwili kwalifikacji	31,25 ± 4,28 (25-40); 31	30,13 ± 6,81 (19-40); 28,5	0,62
Wzrost [cm]	166,88 ± 5,74 (155-179); 165,5	164,75 ± 5,28 (158-174); 163,5	0,24
Prekoncepcyjna masa ciała pacjentki [kg]	71,69 ± 18,95 (50-120); 66	69,75 ± 13,88 (48-95); 68	0,9
BMI prekoncepcyjne [kg/m <sup>2</sup> ]	25,82 ± 7 (18,37-44,08); 24,82	25,61 ± 4,57 (19,23-35,32); 25,21	1
Wykształcenie -podstawowe -średnie -wyższe	1 (6,25%) 4 (25%) 11 (68,75%)	0% 2 (25%) 6 (75%)	1
Urodzeniowa masa ciała ciężarnej [g]	3239,17 ± 380,56 (2580-3750); 3325	3279,6 ± 575,91 (2490-4000); 3158	0,87
Poród w tygodniu ciąży	38,07 ± 2,6 (33-41); 39	37,63 ± 2,67 (32-40); 38,5	0,5
Która ciąża	1,81 ± 0,98 (1-4); 2	1,63 ± 0,74 (1-3); 1,5	0,78
Liczba dzieci żywych i zdrowych (wraz z dzieckiem z ciąży badanej)	1,56 ± 0,73 (1-3); 1	1,38 ± 0,52 (1-2); 1	0,67
Dziecko płci żeńskiej [%]	6 (37,5%)	6 (75%)	0,19
Urodzeniowa m.c. dziecka [g]	3223,85 ± 1002,08 (1580-4700); 3420	2851,25 ± 836,41 (1500-3950); 2850	0,95
Urodzeniowa długość ciała dziecka [cm]	54,62 ± 5,92 (45-66); 56	52,86 ± 4,02 (49-60); 51	0,38
Punkcja Apgar w 1 minucie	8,92 ± 1,71 (4-10); 10	9,29 ± 1,5 (6-10); 10	0,52
Cesarskie cięcie [%]	7 (43,75%)	8 (100%)	<b>0,01</b>
Poronienia w wywiadzie	3 (18,75%)	1 (12,5%)	0,7
Martwe urodzenia w wywiadzie	1 (6,25%)	1 (12,5%)	0,6
NT w rodzinie	12 (75%)	2 (25%)	0,057
NIC w poprzednich ciążach	1 (6,25%)	3 (37,5%)	0,18
NIC w rodzinie	1 (6,25%)	0%	0,72

W badaniu echokardiograficznym wykonanym podczas wizyty kwalifikacyjnej u żadnej z badanych ciężarnych nie stwierdzono obecności przyczyn kardiologicznych wtórnej postaci nadciśnienia, istotnych hemodynamicznie wad zastawkowych ani innych schorzeń kardiologicznych będących podstawą do wykluczenia z badania. Analiza danych echokardiograficznych wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ciężarnymi z grupy C-K i grupy C-NT w zakresie wartości

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

wskaźnika LVMI (odpowiednio:  $68,98 \pm 14,35$  vs.  $74,68 \pm 17,04$ ;  $p=0,179234$ ), natomiast wartość LVM była w badanych grupach odmienna – istotnie większą masę lewej komory serca stwierdzono w grupie C-NT niż C-K ( $133,66 \pm 30,77$  vs.  $119,62 \pm 34,03$ ;  $p=0,032633$ ). Tylko u jednej ciężarnej (pacjentka z grupy C-NT z nadciśnieniem tętniczym przewlekłym) stwierdzono LVMI  $> 110$  g/m<sup>2</sup> (LVMI= $115,2$  g/m<sup>2</sup>, przy LVM= $204$  g) świadczący o przeroście lewej komory serca.

#### **4.2. Profil wartości ciśnienia obwodowego w ciąży niepowikłanej**

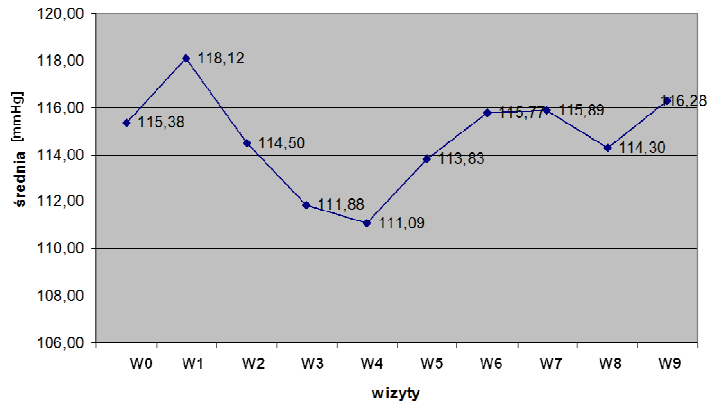
Na **rycinie 11** przedstawiono profile wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego oraz ciśnienia tętna mierzonych u kobiet w ciąży niepowikłanej nadciśnieniem tętniczym (grupa C-K) za pomocą sfigmomanometru na tętnicy ramiennej podczas kolejnych wizyt kontrolnych (od W0 do W8 – kolejne comiesięczne wizyty w czasie ciąży, i W9 – wizyta popołożowa), natomiast na **rycinie 12** profil częstości pracy serca podczas ciąży. W załączeniu do profili podano również dane odnośnie obecności istotnych statystycznie różnic pomiędzy trymestrami ciąży fizjologicznej w zakresie ocenianych parametrów (wartość p dla różnicy pomiędzy danym trymestrem a poprzednim) oraz pomiędzy III trymestrem ciąży a popołożowo.

Jak wynika z **rycin 11 i 12** wartości ciśnienia tętniczego mierzonego nad tętnicą ramienną w warunkach ambulatoryjnych po początkowym niewielkim wzroście (od  $115/68$  mmHg do  $118/71$  mmHg) w pierwszych tygodniach ciąży, spadały, osiągając najniższe wartości w 21-24 (SBP) i 17-21 (DBP) tygodniu ciąży ( $111/66$  mmHg), po czym ponownie rosły w drugiej połowie ciąży osiągając w 8-9 miesiącu wartości wyjściowe (SBP) lub nawet wyższe (DBP) niż w pierwszych tygodniach ciąży. Po co najmniej 6 tygodniach od porodu średnia wartość ciśnienia w grupie C-K wyniosła  $116/73$  mmHg. Ciśnienie tętna (PP) czyli różnica pomiędzy SBP a DBP stopniowo malała przez cały czas trwania ciąży – od  $47,25$  mmHg na pierwszej wizycie do  $38,9$  mmHg podczas wizyty w 9 miesiącu ciąży (W8). Natomiast popołożowo (wizyta W9) ciśnienie tętna wzrosło do  $43,4$  mmHg. Odwrotną zależność obserwowano dla częstości pracy serca – tętno wzrastało w trakcie ciąży – średnio od około  $69/\text{min.}$  do  $88/\text{min.}$ , a popołożowo spadło do około  $64/\text{min.}$  ( $p < 0,05$  dla różnic pomiędzy trymestrami oraz III trymestrem i W9). Różnice pomiędzy II a III trymestrem okazały się istotne statystycznie dla wszystkich parametrów omówionych powyżej.

„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”

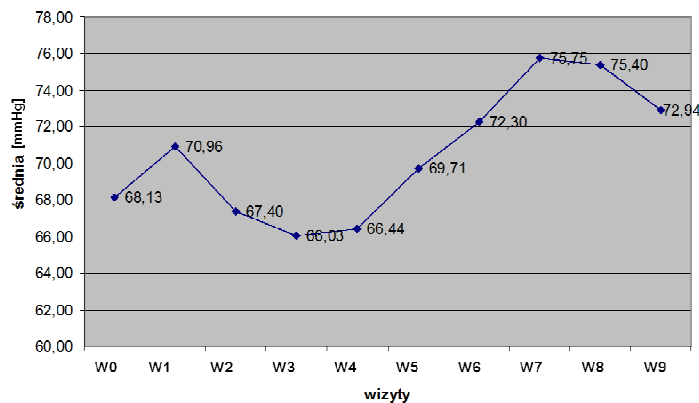
**Rycina 11.** Profil wartości ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP), rozkurczowego (DBP) i ciśnienia tętna (PP) w ciąży niepowikłanej nadciśnieniem tętniczym (pomiar ambulatoryjny na tętnicy ramiennej).

Ciśnienie skurczowe (SBP) – pomiar podczas wizyty



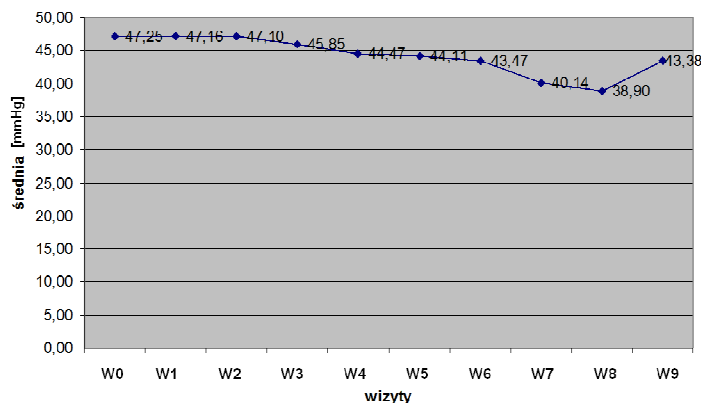
	p-wartość	Średnie SBP [mm Hg]
SBP - trymestr 1		115,57
SBP - trymestr 2	0,0128891	112,5
SBP - trymestr 3	0,0080968	114,91
SBP - w9	0,5847164	116,28

Ciśnienie rozkurczowe (DBP) – pomiar podczas wizyty



	p-wartość	Średnie DBP [mmHg]
DBP - trymestr 1		69
DBP - trymestr 2	0,1447078	67,59
DBP - trymestr 3	0,0000028	73,72
DBP - w9	0,5090203	72,94

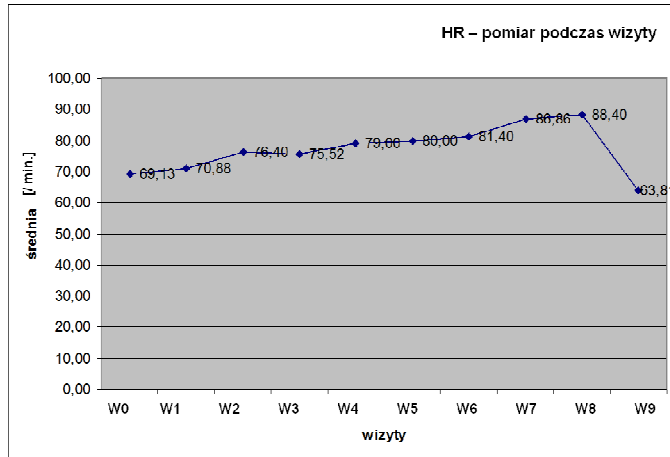
Ciśnienie tętna (PP) – pomiar podczas wizyty



	p-wartość	Średnie PP [mm Hg]
PP - trymestr 1		46,57
PP - trymestr 2	0,1118501	44,96
PP - trymestr 3	0,0001620	41,20
PP - w9	0,1835846	43,38

„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”

Rycina 12. Profil częstości pracy serca (HR) w ciąży niepowikłanej nadciśnieniem tętniczym.



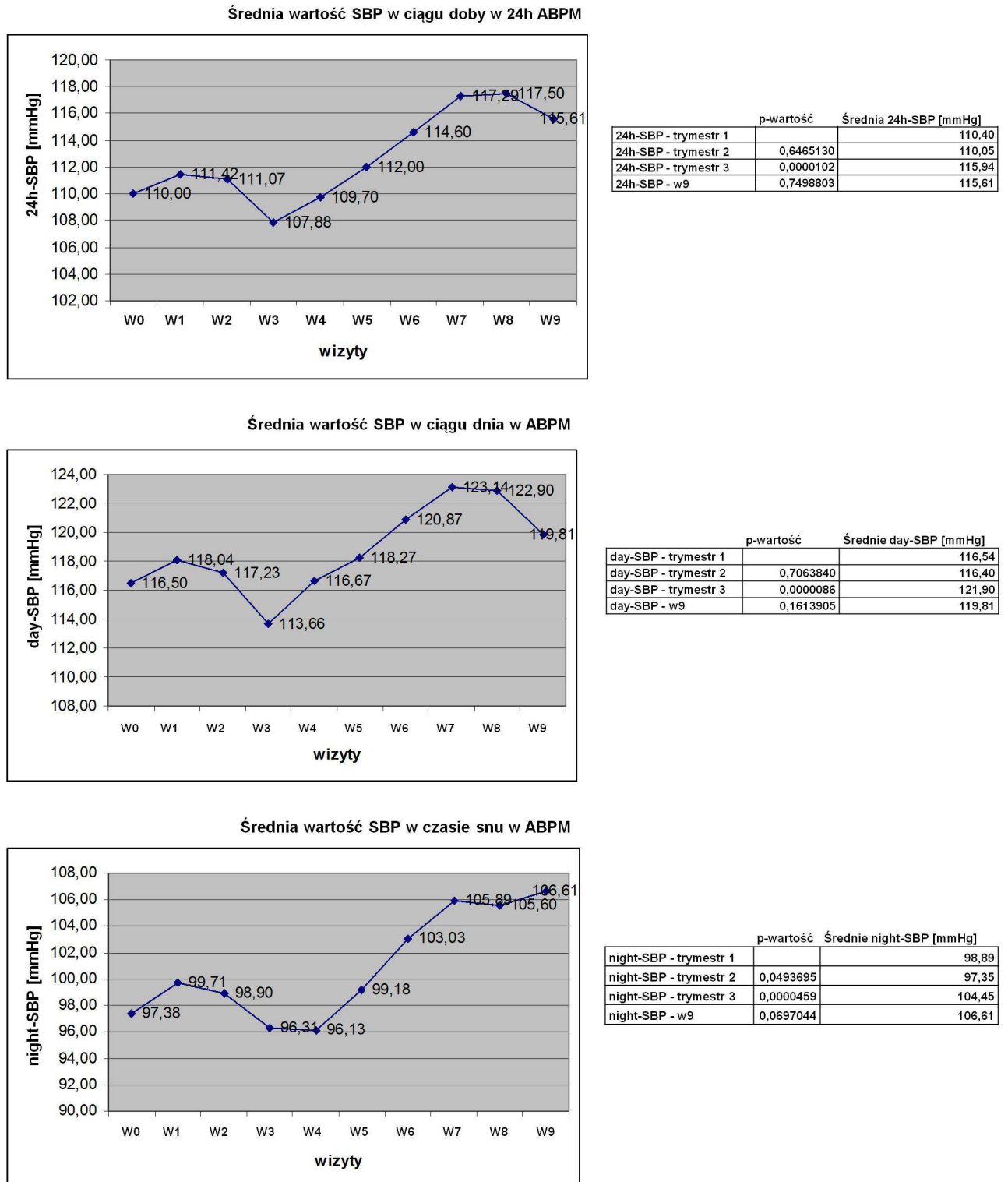
	p-wartość	Średnie HR [min.]
HR - trymestr 1		73,09
HR - trymestr 2	0,0002540	78,48
HR - trymestr 3	0,0010438	83,97
HR - w8	0,0000028	88,81

Podobny kształt krzywych obrazujących profil wartości SBP, DBP i HR w ciąży niepowikłanej w zależności od czasu trwania ciąży uzyskano w analizie danych z 24-godzinnego ABPM (ryciny 13, 14 i 15). W danych pochodzących z analizy dobowej różnice stwierdzone pomiędzy SBP i DBP w poszczególnych trymestrach ciąży i popołożowo osiągnęły poziom istotny statystycznie ( $p < 0,05$ ) tylko w przypadku porównywania pomiędzy II a III trymestrem. W przypadku częstości pracy serca dał się zauważyć gwałtowny spadek HR - rzędu 14-15 uderzeń serca/min. na wizycie popołożowej w porównaniu z 8-9 miesiącem ciąży – zarówno w godzinach aktywności dziennej w ABPM, jak i w czasie odpoczynku nocnego. Średnie ciśnienie skurczowe dla całej doby oceniane w ABPM (24h-SBP) było zazwyczaj niższe o 1-7 mmHg od SBP mierzonego podczas wizyty w gabinecie lekarskim. Wyjątkiem były wyniki z wizyt w 8 i 9 miesiącu ciąży, kiedy to 24h-SBP było nieco większe od SBP (117,29 mmHg vs. 115,89 mmHg, oraz 117,50 mmHg vs. 114,3 mmHg, odpowiednio dla 8 i 9 miesiąca ciąży). Było to skutkiem wyższych wartości ciśnienia skurczowego zarówno w godzinach aktywności dziennej (123,14 mmHg i 122,9 mmHg odpowiednio dla 8 i 9 miesiąca ciąży), jak i nocnej (105,89 i 105,6 mmHg odpowiednio). Różnica pomiędzy najniższą (w połowie ciąży), a najwyższą stwierdzoną pod koniec ciąży wartością SBP była w ABPM większa dla odpoczynku nocnego niż dla aktywności dziennej ( $\Delta_{\text{night-SBP}} = 10,48$  mmHg;  $\Delta_{\text{day-SBP}} = 9,48$  mmHg;  $\Delta_{24\text{h-SBP}} = 9,62$  mmHg;  $\Delta_{\text{SBP}} = 7,03$  mmHg) (rycina 16). W przypadku ciśnienia rozkurczowego pomiary gabinetowe były podczas całego czasu trwania ciąży niższe od ocenianych w ABPM w okresie aktywności dziennej, ale w przeciwieństwie do SBP różnica pomiędzy pomiarem ambulatoryjnym a średnią z godzin aktywności dziennej w ABPM stopniowo malała osiągając wartości zbliżone w dwóch ostatnich miesiącach ciąży.

Na rycinie 17 przedstawiono wartości odchylenia standardowego (SD) dla SBP, DBP i HR w przebiegu ciąży niepowikłanej nadciśnieniem tętniczym czyli parametru określającego zmienność ciśnienia i tętna w ciągu doby - na podstawie wyników comiesięcznego 24-godzinnego monitorowania ABPM w grupie C-K. Nie stwierdzono zależności pomiędzy zaawansowaniem ciąży, a wielkością SD. Stwierdzono jedynie istotny statystycznie ( $p < 0,05$ ) wzrost zmienności wszystkich trzech parametrów: SBP, DBP i HR ocenianych popołożowo względem wartości w III trymestrze ciąży.

„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”

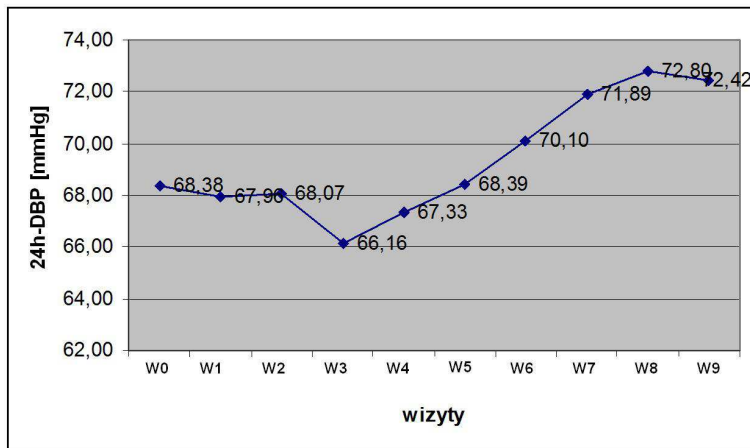
Rycina 13. SBP w 24-godzinym ABPM u kobiet w ciąży niepowikłanej (grupa C-K).



„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”

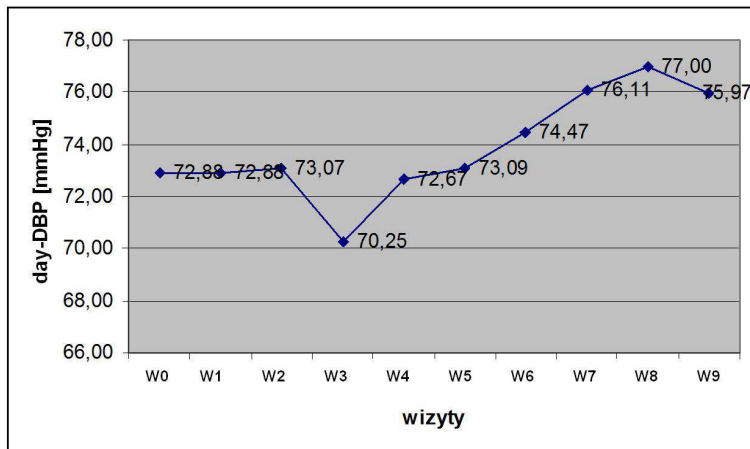
Rycina 14. DBP w 24-godzinym ABPM u kobiet w ciąży niepowikłanej (grupa C-K).

Średnia wartość DBP w ciągu doby w 24-h ABPM



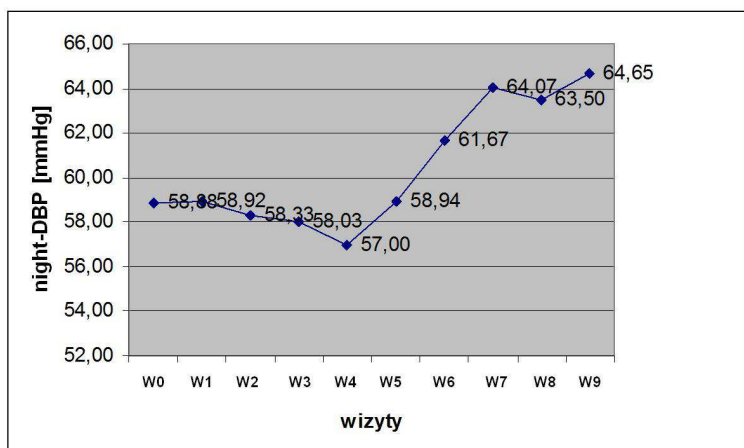
	p-wartość	Średnia 24h-DBP [mmHg]
24h-DBP - trymestr 1		67,70
24h-DBP - trymestr 2	0,2347592	67,30
24h-DBP - trymestr 3	0,0000360	70,82
24h-DBP - w9	0,0296621	72,42

Średnia wartość DBP w ciągu dnia w ABPM



	p-wartość	Średnie day-DBP [mmHg]
day-DBP - trymestr 1		72,49
day-DBP - trymestr 2	0,3214012	72,05
day-DBP - trymestr 3	0,0017175	74,93
day-DBP - w9	0,1613905	75,97

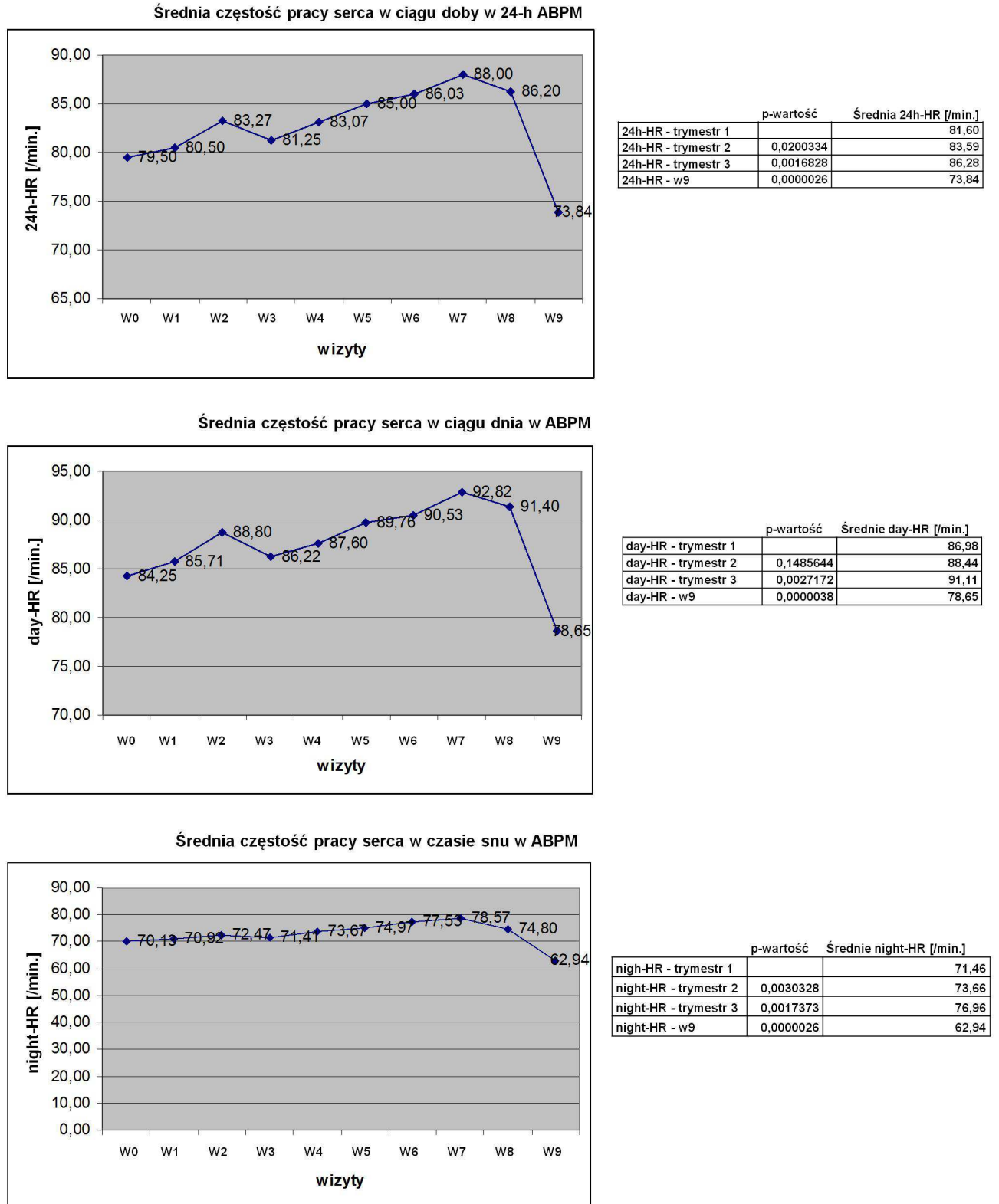
Średnia wartość DBP w czasie snu w ABPM



	p-wartość	Średnie night-DBP [mmHg]
night-DBP - trymestr 1		58,58
night-DBP - trymestr 2	0,2077930	57,98
night-DBP - trymestr 3	0,0000060	62,81
night-DBP - w9	0,2029120	64,65

„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”

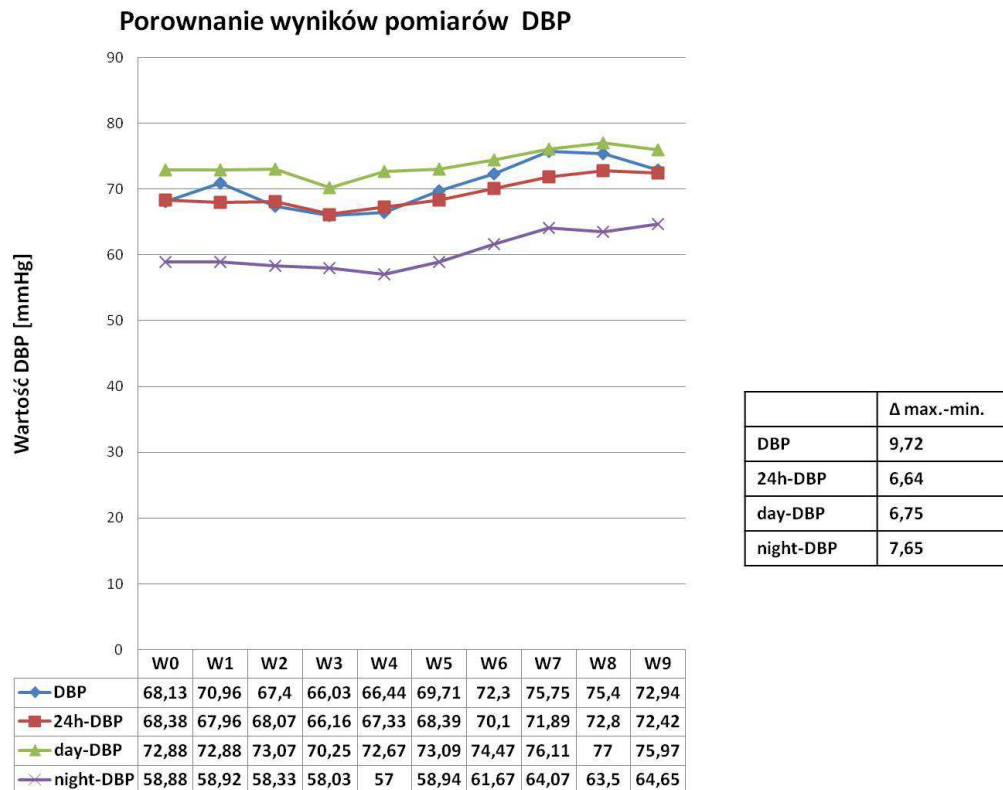
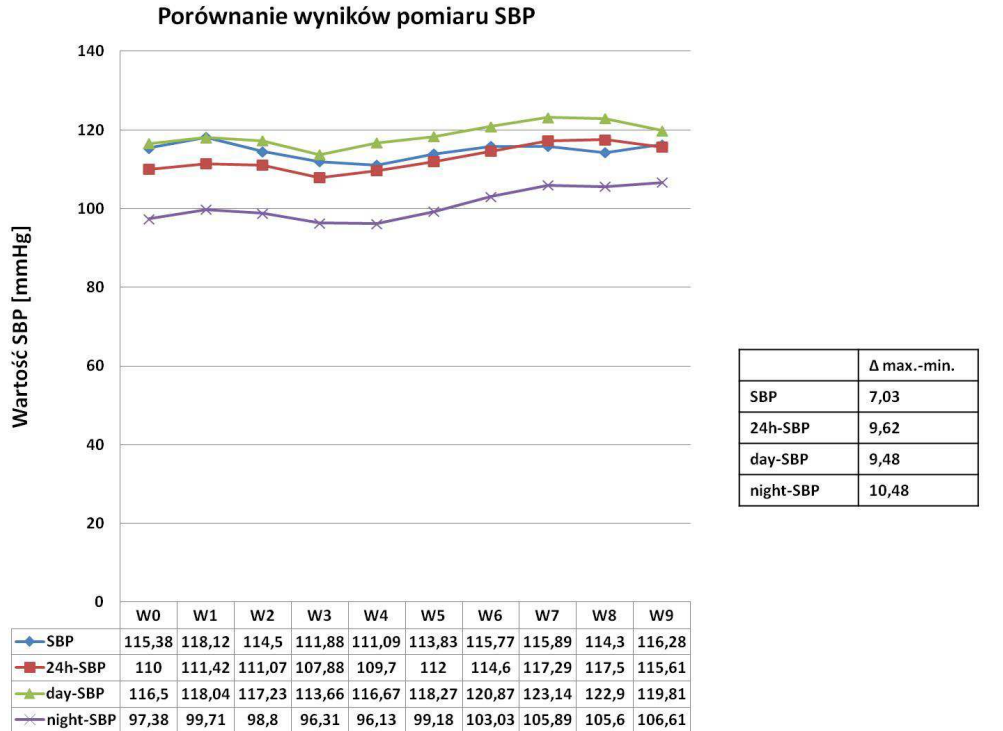
Rycina 15. HR w 24-godzinny ABPM u kobiet w ciąży niepowikłanej (grupa C-K).





„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”

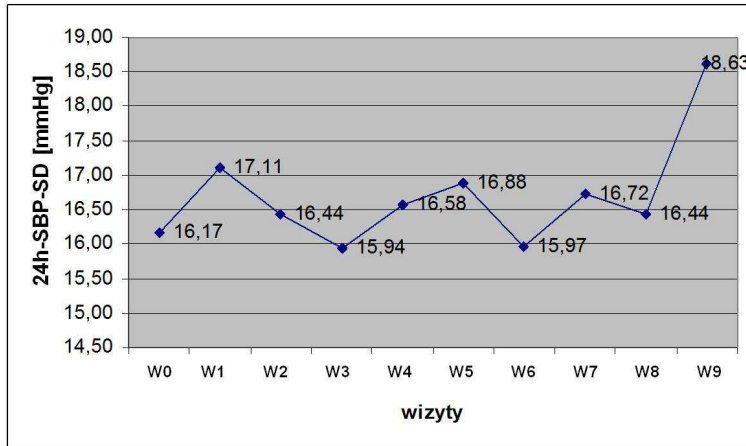
**Rycina 16.** Porównanie wyników SBP i DBP w grupie C-K w zależności od metody pomiaru – w gabinecie lekarskim (SBP) lub z ABPM (średnie z doby, z aktywności dziennej i podczas snu).



„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”

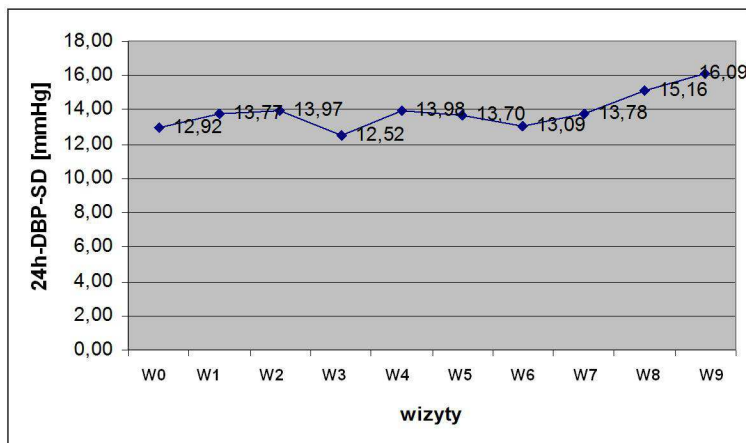
Rycina 17. Dobowa zmienność SBP, DBP oraz HR w przebiegu ciąży niepowikłanej nadciśnieniem tętniczym - na podstawie comiesięcznego 24-h monitorowania ABPM.

Dobowa zmienność ciśnienia skurczowego w 24-h ABPM



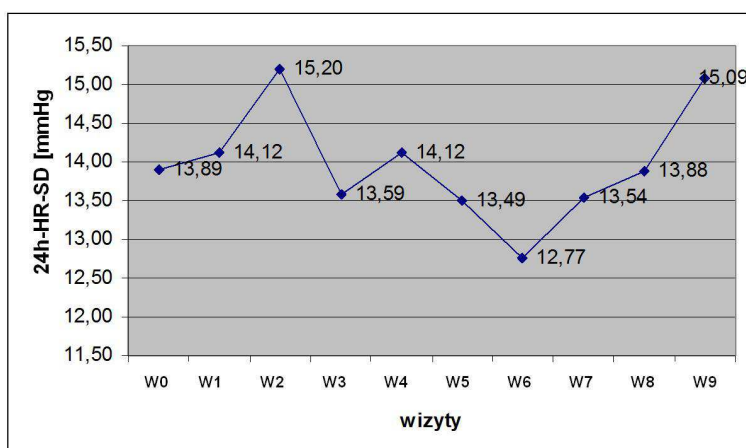
	p-wartość	Średnie 24h-SBP-SD
24h-SBP-SD - trymestr 1		16,34
24h-SBP-SD - trymestr 2	0,7185944	16,60
24h-SBP-SD - trymestr 3	0,8958611	16,52
24h-SBP-SD - w9	0,0149959	18,63

Dobowa zmienność ciśnienia rozkurczowego w 24-h ABPM



	p-wartość	Średnie 24h-DBP-SD
24h-DBP-SD - trymestr 1		13,51
24h-DBP-SD - trymestr 2	0,5888479	13,60
24h-DBP-SD - trymestr 3	0,5008492	13,49
24h-DBP-SD - w9	0,0038957	16,09

Dobowa zmienność częstości pracy serca w 24-h ABPM

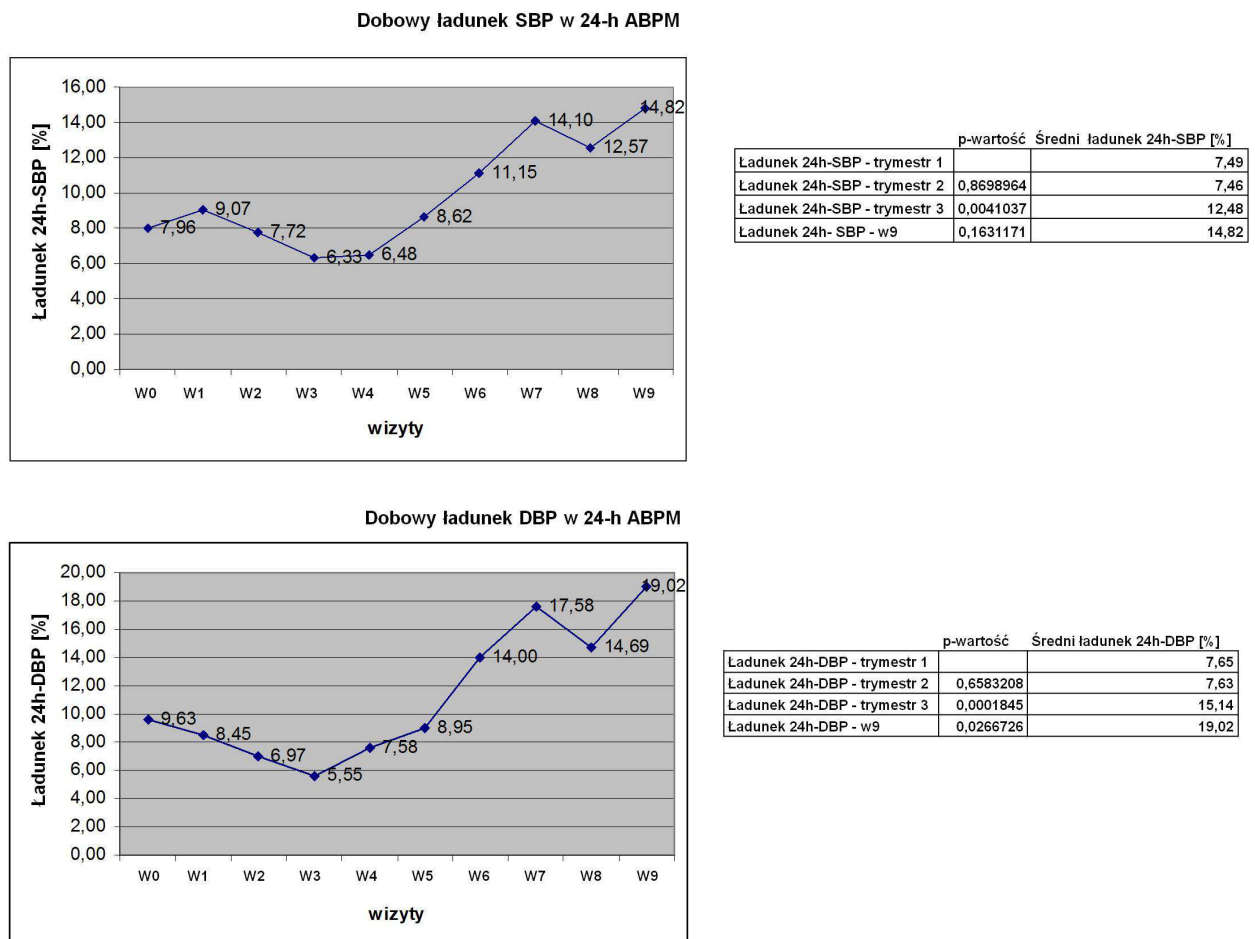


	p-wartość	Średnie 24h-HR-SD
24h-HR-SD - trymestr 1		14,63
24h-HR-SD - trymestr 2	0,1236582	13,78
24h-HR-SD - trymestr 3	0,4104829	13,33
24h-HR-SD - w9	0,0100816	15,09

„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”

Ładunek ciśnienia tętniczego definiuje się jako odsetek pomiarów SBP/DBP, przekraczających wartość 140/90 mmHg w dzień i 120/80 mmHg w nocy. Za nieprawidłową uznaje się wartość ładunku przekraczającą 50% dla SBP i 40% dla DBP. Pacjentki z grupy C-K musiały mieć wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach pojedynczych, jak i ładunek ciśnienia tętniczego w ABPM w granicach normy, jako warunek kwalifikacji do tej grupy badanej. Kształt krzywej obrazującej profil wartości ładunku ciśnienia tętniczego jest podobny do uzyskanych dla średnich dobowych SBP i DBP w ABPM [rycina 18].

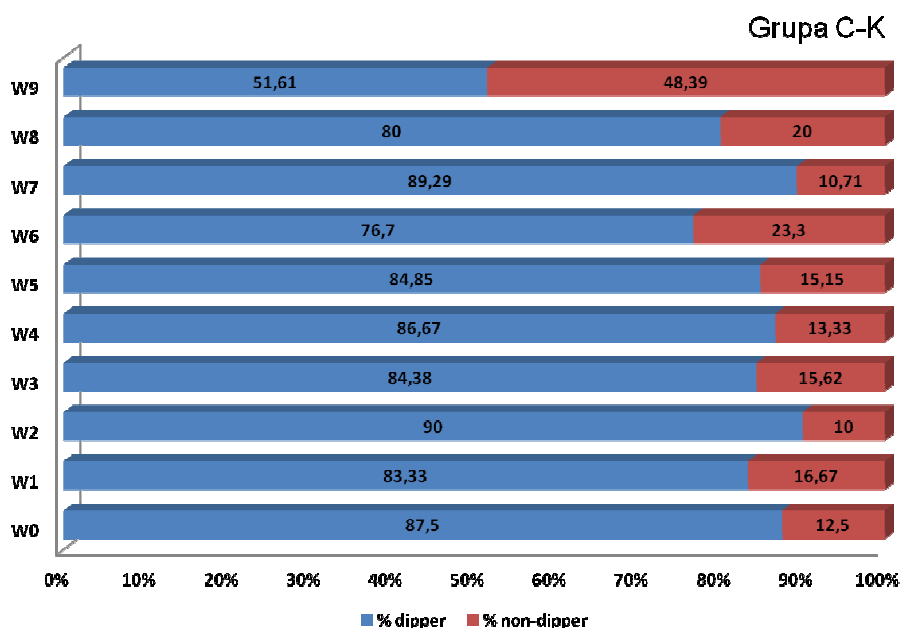
Rycina 18. Ładunek ciśnienia tętniczego na podstawie ABPM u kobiet w ciąży niepowikłanej nadciśnieniem tętniczym (grupa C-K).



Na rycinie 19 przedstawiono odsetek kobiet w ciąży niepowikłanej (w grupie C-K) ze spadkiem ciśnienia tętniczego o co najmniej 10% w nocy (*dipper*) lub bez takiego spadku (*non-dipper*). Nie stwierdzono obecności istotnej zależności pomiędzy występowaniem tego zjawiska, a zaawansowaniem ciąży ( $p > 0,05$ ). Niemniej, procent pacjentek bez fizjologicznego spadku ciśnienia krwi (*non-dipper*) w nocy był istotnie większy w ocenie ABPM po okresie połogu (W9).

„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”

**Rycina 19.** Występowanie fizjologicznego spadku ciśnienia krwi w godzinach nocnych w zależności od zaawansowania ciąży u kobiet z ciążą niepowikłaną nadciśnieniem tętniczym.

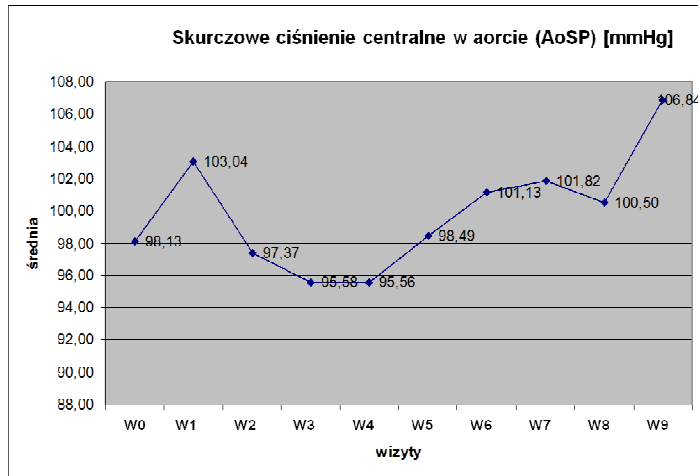


#### 4.3. Profil ciśnienia centralnego i innych parametrów analizy fali tętna (PWA) u kobiet w ciąży niepowikłanej

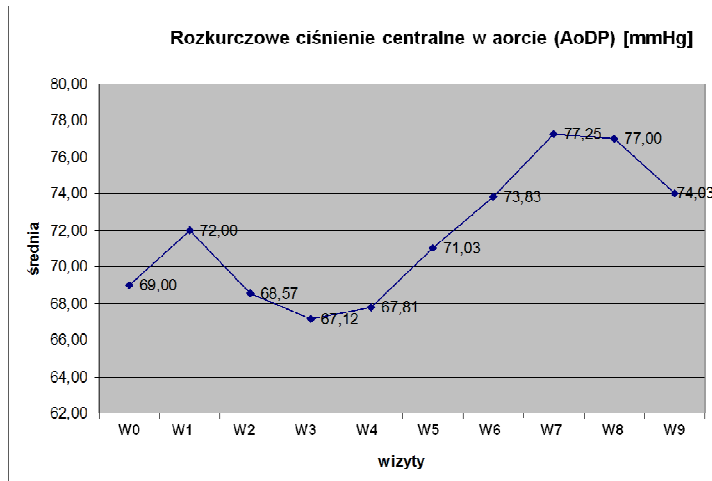
Profil wartości ciśnienia centralnego – skurczowego, rozkurczowego i ciśnienia tętna w aorcie w poszczególnych miesiącach ciąży fizjologicznej, niepowikłanej nadciśnieniem tętniczym przedstawiono wraz z wartościami na **rycynie 20**. W pierwszych tygodniach ciąży ciśnienie skurczowe jak i rozkurczowe w aorcie nieco wzrastało (od 98/69 mmHg w pierwszych 8 tygodniach ciąży do 103/72 pomiędzy 9 a 12 tygodniem), a następnie zmniejszało się, osiągając najniższe wartości w 17-24 tygodniu ciąży (95/67 mmHg). Od około 25 tygodnia ciśnienie centralne stopniowo rosnęło osiągając wartości rzędu 100/77 mmHg w 8-9 miesiącu ciąży. Podczas wizyty popołożowej stwierdzono, że średnie ciśnienie skurczowe w aorcie w grupie C-K wzrosło do 106 mmHg osiągając wartości najwyższe w całym okresie obserwacji, natomiast średnie ciśnienie rozkurczowe zmalało do 74 mmHg. W przypadku ciśnienia tętna i ciśnienia skurczowego w aorcie różnice pomiędzy wartościami w poszczególnych trymestrach i w ocenie popołożowej były istotne statystycznie ( $p < 0,05$ ). W przypadku ciśnienia rozkurczowego – różnicę istotną statystycznie stwierdzono tylko pomiędzy trymestrem II a III.

„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”

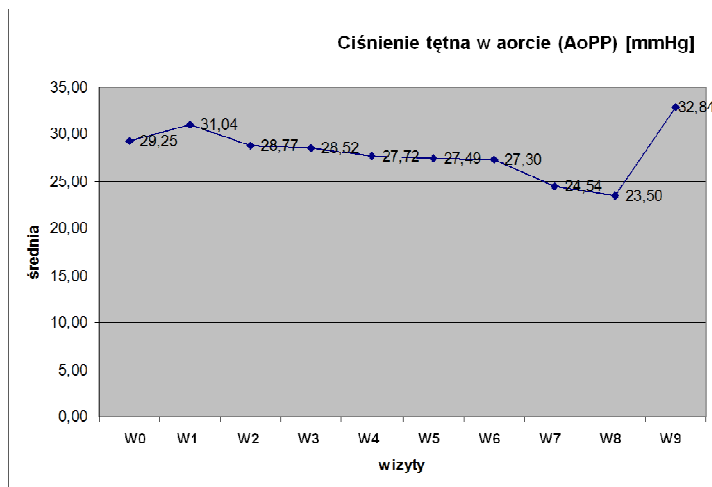
Rycina 20. Ciśnienie centralne w aorcie u kobiet w ciąży niepowikłanej nadciśnieniem tętniczym (grupa C-K).



	p-wartość	Średnie AoSP [mmHg]
AoSP - trymestr 1		99,59
AoSP - trymestr 2	0,0179152	96,60
AoSP - trymestr 3	0,0008821	100,31
AoSP - w9	0,0027674	106,84



	p-wartość	Średnie AoDP [mmHg]
AoDP - trymestr 1		70,04
AoDP - trymestr 2	0,2314198	68,86
AoDP - trymestr 3	0,000027	75,17
AoDP - w9	0,3812767	74,03

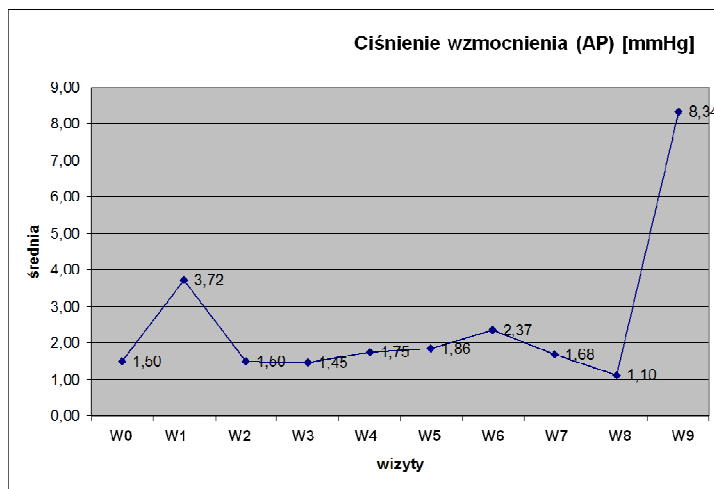


	p-wartość	Średnie AoPP [mmHg]
AoPP - trymestr 1		29,53
AoPP - trymestr 2	0,015518838	27,95
AoPP - trymestr 3	0,0055589	25,72
AoPP - w9	0,0000048	32,84

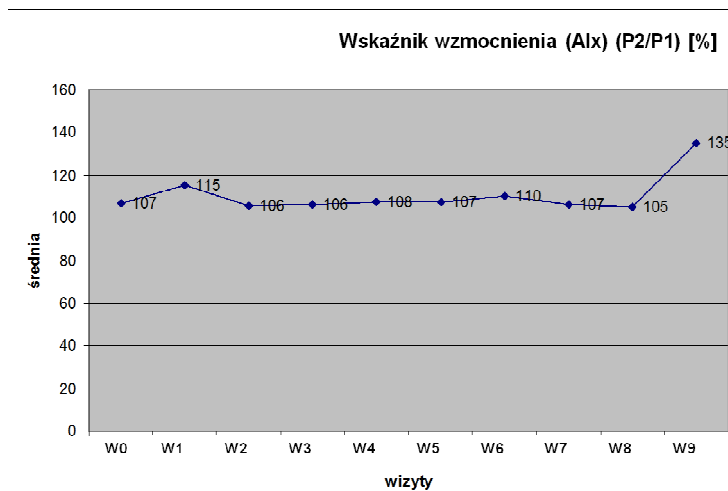
„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”

Na rycinach 21-24 przedstawiono profile wybranych parametrów krzywej fali tętna w aorcie: ciśnienia wzmocnienia (AP), wskaźnika wzmocnienia (Alx), Alx skorygowanego do częstości pracy serca równej 75/min. (Alx-75HR), czasu trwania wyrzutu (ED; w ms), wzmocnienia ciśnienia tętna w aorcie (PPAmplific.), DPTI, SPTI, wskaźnika wypełnienia tętnic wieńcowych (SEVR) i ciśnienia końcowo-rozkurczowego w aorcie (End-SP).

**Rycina 21.** Profil wartości ciśnienia wzmocnienia (AP) oraz wskaźnika wzmocnienia (Alx) u kobiet w ciąży niepowikłanej nadciśnieniem tętniczym (grupa C-K).

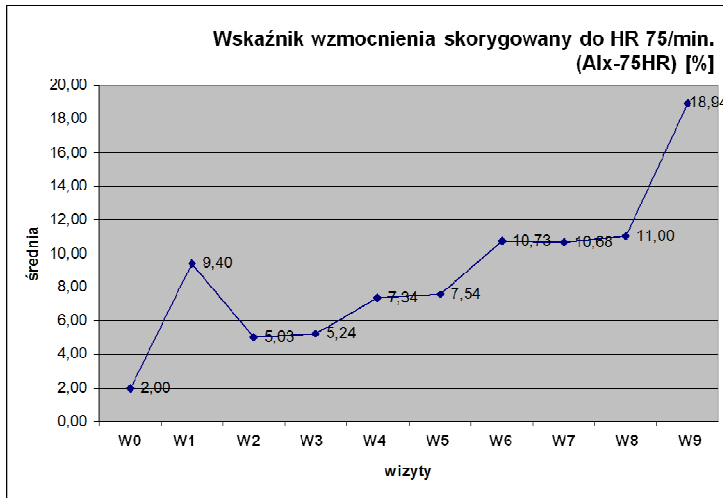


	p-wartość	Średnie AP [mmHg]
AP - trymestr 1		2,54
AP - trymestr 2	0,0106203	1,71
AP - trymestr 3	0,2087883	2,15
AP - w9	0,0000017	8,34



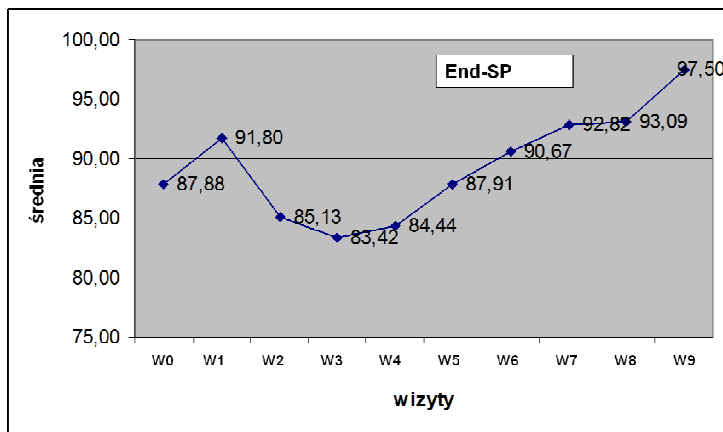
	p-wartość	Średnia wartość Alx [%]
Alx - trymestr 1		110,45
Alx - trymestr 2	0,0066129	107,18
Alx - trymestr 3	0,2641142	108,77
Alx - w9	0,0000017	134,88

„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”

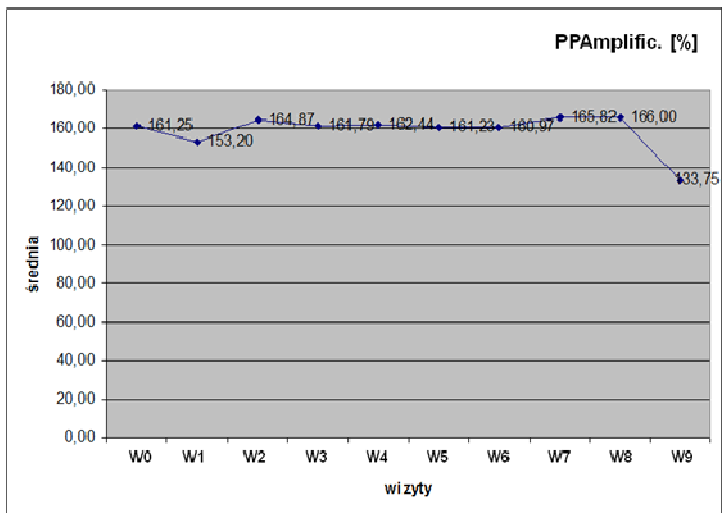


	p-wartość	Średni Alx-75HR [%]
Alx-75HR - trymestr 1		7,07
Alx-75HR - trymestr 2	0,436639	6,81
Alx-75HR - trymestr 3	0,000882	10,89
Alx-75HR - w9	0,000044	18,94

Rycina 22. Profil wartości End-SP i PPAmplic. u kobiet w ciąży niepowikłanej nadciśnieniem tętniczym (grupa C-K).



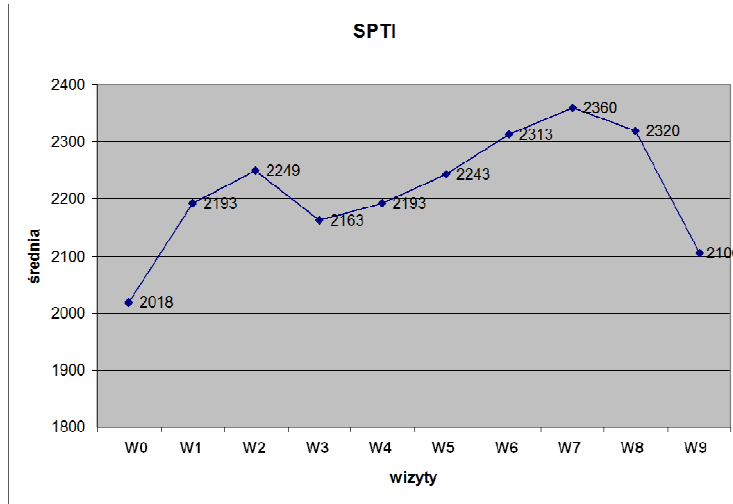
	p-wartość	Średnia End-SP [mmHg]
End-SP - trymestr 1		88,19
End-SP - trymestr 2	0,1007321	85,23
End-SP - trymestr 3	0,0008902	91,288
End-SP - w9	0,0249413	96,67



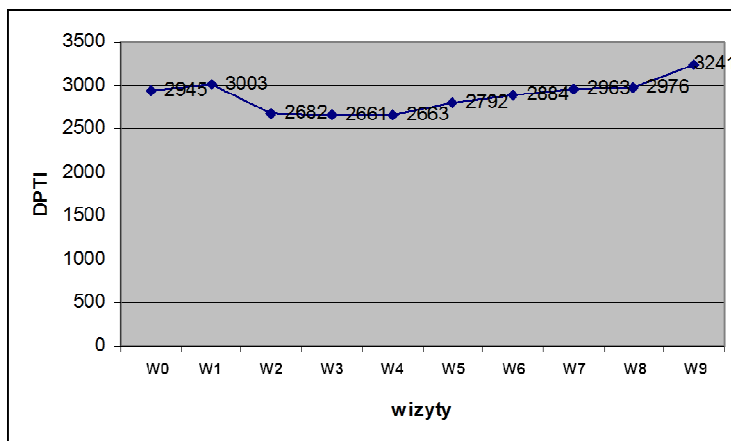
	p-wartość	Średnia PPAmplic. [%]
PPAmplic. - trymestr 1		158,91
PPAmplic. - trymestr 2	0,0158640	161,74
PPAmplic. - trymestr 3	0,3217161	162,26
PPAmplic. - w9	0,0000019	133,75

„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”

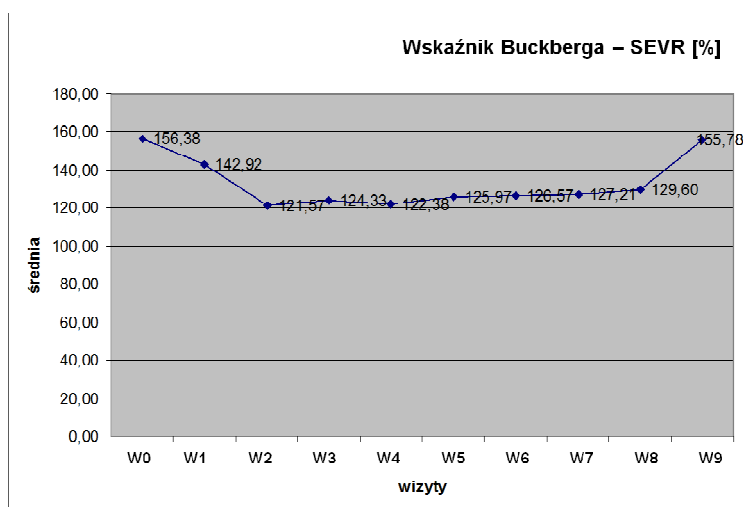
**Rycina 23.** Profil wartości parametrów SPTI i DPTI oraz ich pochodnej – wskaźnika wypełnienia tętnic wieńcowych (SEVR) u kobiet w ciąży niepowikłanej nadciśnieniem tętniczym (grupa C-K).



	p-wartość	Średnia SPTI
SPTI - trymestr 1		2180,21
SPTI - trymestr 2	0,3172474	2212,34
SPTI - trymestr 3	0,0012604	2305,58
SPTI - w9	0,0010368	2106,34



	p-wartość	Średnia DPTI
DPTI - trymestr 1		2855,48
DPTI - trymestr 2	0,0010616	2706,55
DPTI - trymestr 3	0,0000413	2920,07
DPTI - w9	0,0000312	3240,56

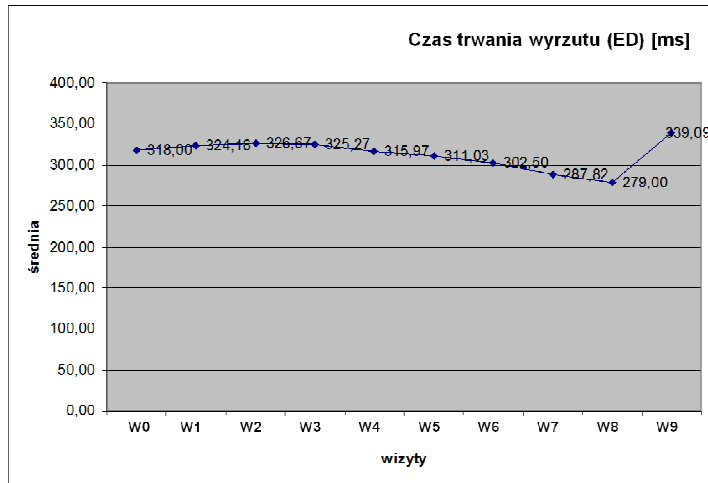


	p-wartość	Średnia SEVR [%]
SEVR - trymestr 1		135,89
SEVR - trymestr 2	0,0036586	123,65
SEVR - trymestr 3	0,0948022	128,15
SEVR - w9	0,0000111	155,78

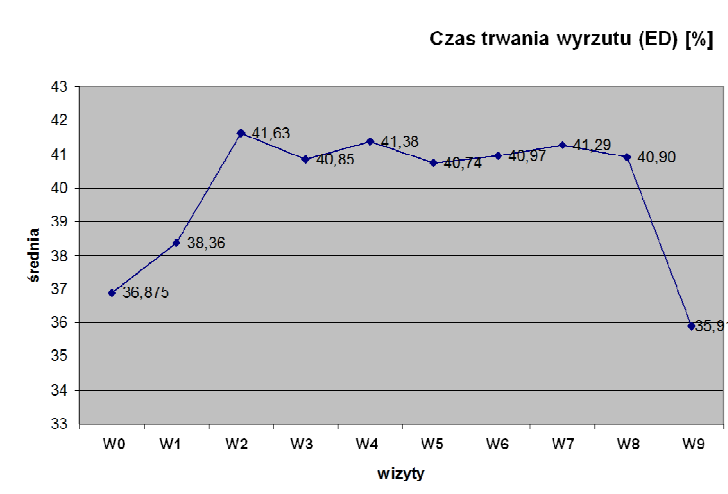


„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”

**Rycina 24.** Profil wartości czasu trwania wyrzutu (ED) u kobiet w ciąży niepowikłanej nadciśnieniem tętniczym (grupa C-K).



	p-wartość	Średni ED [ms]
ED - trymestr 1		323,41
ED - trymestr 2	0,0377898	317,44
ED - trymestr 3	0,0000188	285,47
ED - w9	0,0000019	339,09



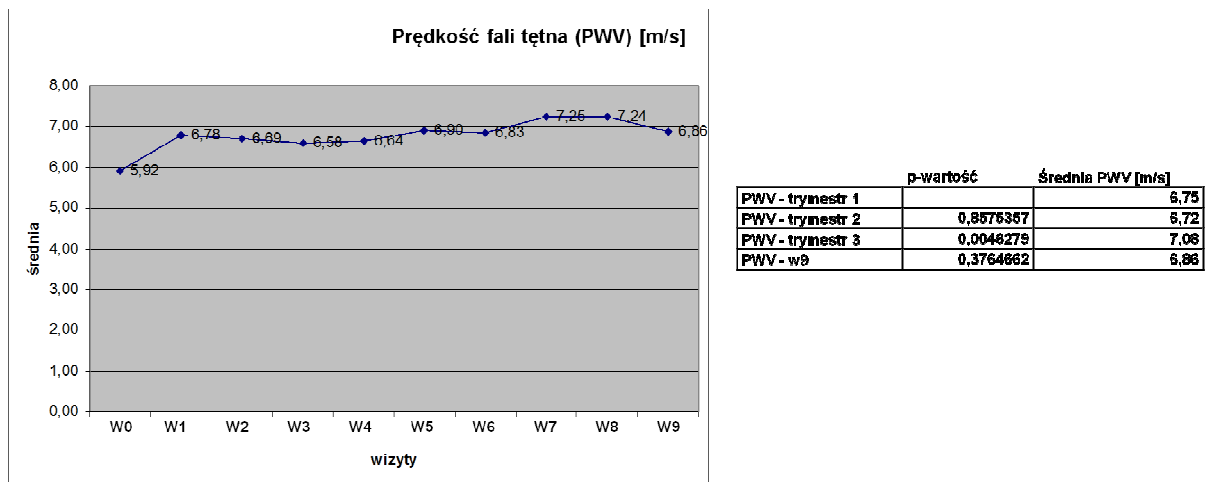
	p-wartość	Średni ED [%]
ED - trymestr 1		39,48
ED - trymestr 2	0,0065645	41,12
ED - trymestr 3	0,8732826	40,85
ED - w9	0,0000053	35,91

„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”

#### 4.4. Profil prędkości fali tętna (PWV) u kobiet w ciąży niepowikłanej

Na **rycinie 25** przedstawiono zachowanie się prędkości fali tętna podczas ciąży niepowikłanej. Wartości PWV w grupie C-K wzrastały stopniowo w czasie. Najmniejsze wartości zanotowano w pierwszych tygodniach ciąży (średnia dla W0 = 5,92 m/s), natomiast najwyższe w wartości w 8 miesiącu jej trwania (średnia dla W7 = 7,25 m/s). Podczas wizyty popołożowej wartości były już nieco niższe niż w III, ale wyższe niż w I trymestrze ciąży (średnia dla W9 = 6,96 m/s).

**Rycina 25.** Profil prędkości fali tętna (PWV) u kobiet w ciąży niepowikłanej.



**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

#### 4.5. Tabele z wartościami podstawowymi parametrów ciśnienia obwodowego i centralnego dla grupy kobiet w ciąży niepowikłanej

Tabele z wartościami podstawowymi (średnia, SD, zakres i mediana) dla wartości ciśnienia obwodowego, centralnego i analizowanych wybranych parametrów ABPM przedstawiono poniżej.

**Tabela 11.** Wartości podstawowe (średnia, SD, zakres i mediana) dla ocenianych parametrów ciśnienia obwodowego u kobiet ciężarnych bez nadciśnienia tętniczego (grupa C-K).

	SBP [mmHg]	DBP [mmHg]	PP [mmHg]	HR [/min.]
W0	115,38±9,86 (97-127); 119	68,13±8,53 (56-82); 68	47,25±4,77 (41-53); 48	69,13±8,34 (55-80); 70,5
W1	118,12±8,44 (102-138); 117	70,96±7,82 (57-88); 73	47,16±6,39 (36-63); 49	70,88±8,68 (58-86); 73
W2	114,50±8,61 (99-138); 113,5	67,40±5,82 (56-79); 68	47,10±6,17 (34-60); 45,5	76,40±9,63 (62-100); 74
W3	111,88±6,90 (100-123); 112	66,03±5,82 (56-79); 66	45,85±5,30 (37-60); 45	75,52±7,40 (57-90); 75
W4	111,09±9,61 (84-128); 110	66,44±6,96 (47-79); 67	44,47±6,79 (31-58); 45	79,00±10,36 (62-104); 78,5
W5	113,83±8,91 (93-132); 115	69,71±6,46 (52-81); 71	44,11±6,95 (34-64); 43	80,00±11,81 (61-111); 77
W6	115,77±9,71 (96-135); 116	72,30±7,68 (57-85); 72,5	43,47±7,61 (33-63); 42	81,40±9,28 (69-101); 78
W7	115,89±10,74 (95-134); 116,5	75,75±6,54 (64-85); 77	40,14±9,20 (24-62); 39,5	86,86±12,13 (65-110); 84
W8	114,30±12,22 (91-131); 117,5	75,40±9,58 (59-89); 76,5	38,90±6,05 (32-47); 38	88,40±12,29 (72-105); 86,5
W9	116,28±8,93 (102-139); 116	72,94±6,66 (62-89); 72	43,38±5,29 (33-54); 41	63,81±8,40 (50-84); 62

	AoSP [mmHg]	AoDP [mmHg]	AoPP [mmHg]	AP [mmHg]	Alx (P2/P1) [%]	Alx-75HR [%]
W0	98,13±8,69 (85-110); 99	69,00±9,10 (57-84); 68,5	29,25±2,19 (27-33); 29,5	1,50±4,17 (-4 do 7); 2	106,63±16,92 (87-131); 107	2,00±13,66 (-14 do 18); 2
W1	103,04±10,06 (83-126); 103	72,00±8,10 (57-89); 74	31,04±4,58 (23-40); 30	3,72±4,71 (-5 do 12); 3	115,12±17,96 (86-142); 111	9,40±13,76 (-14 do 35); 9
W2	97,37±7,95 (82-119); 97	68,57±6,07 (57-82); 69	28,77±4,31 (21-40); 29	1,50±3,37 (-5 do 9); 1,5	105,53±12,82 (84-137); 105,5	5,03±11,27 (-17 do 28); 5,5
W3	95,58±6,47 (84-107); 96	67,12±5,93 (57-80); 67	28,52±3,65 (22-37); 28	1,45±3,68 (-8 do 8); 2	106,30±14,11 (77-134); 109	5,24±12,26 (-24 do 26); 8
W4	95,56±8,17 (74-108); 96	67,81±7,14 (48-81); 69	27,72±4,81 (19-37); 27,5	1,75±3,52 (-4 do 12); 1	107,50±15,71 (83-162); 104,5	7,34±11,17 (-13 do 33); 8
W5	98,49±8,15 (81-113); 100	71,03±6,58 (53-83); 73	27,49±5,26 (18-41); 27	1,86±3,49 (-4 do 13); 2	107,29±14,49 (83-156); 107	7,54±11,20 (-18 do 29); 7
W6	101,13±9,64 (82-119); 101,5	73,83±7,79 (59-86); 74,5	27,30±5,72 (20-43); 25,5	2,37±3,79 (-4 do 10); 2	109,97±14,97 (86-136); 107	10,73±12,00 (-15 do 30); 11,5
W7	101,82±9,33 (86-119); 102	77,25±6,82 (65-88); 78	24,54±6,59 (15-37); 23	1,68±3,46 (-6 do 11); 1	106,57±15,29 (65-143); 105,5	10,68±11,81 (-26 do 26); 11,5
W8	100,50±11,37 (80-114); 104	77,00±10,12 (60-91); 78,5	23,50±3,92 (19-29); 22,5	1,10±1,60 (-2 do 3); 2	104,90±7,23 (93-113); 106,5	11,00±8,14 (-4 do 26); 11
W9	106,84±10,64 (91-137); 104,5	74,03±6,71 (63-91); 73	32,84±5,31 (25-49); 32	8,34±4,61 (1 do 21); 7	134,88±20,18 (103-181); 131,5	18,94±9,53 (-1 do 36); 18

Tabela 12.A. Wartości podstawowe (średnia, SD, zakres i mediana) dla ocenianych parametrów PWA u ciężarnych bez nadciśnienia tętniczego (grupa C-K).

	ED [%]	ED [ms]	SPTI	DPTI	PPAmplific. [%]	End-SP [mmHg]	SEVR [%]	PWV [m/s]
W0	36,88±6,60 (22-42); 38,5	318,00±36,47 (236-347); 333,5	2018,38±457,53 (1215-2581); 2059	2944,88±462,78 (2268-3837); 2930	161,25±15,99 (136-178); 164,5	87,88±11,51 (70-102); 87,5	156,38±66,14 (118-316); 132,5	5,92±0,96 (4,8-7,58); 5,56
W1	38,36±5,45 (23-47); 38	324,16±31,50 (189-370); 328	2192,56±403,77 (1068-3185); 2220	3002,88±394,00 (2256-3928); 2922	153,20±17,25 (124-183); 152	91,80±10,44 (71-113); 92	142,92±41,65 (95-301); 139	6,78±1,17 (4,8-9,93); 6,68
W2	41,63±4,33 (34-50); 42	326,67±20,55 (286-364); 328	2249,03±316,65 (1761-3295); 2222	2681,77±294,56 (2064-3469); 2699,5	164,87±14,59 (127-185); 164	85,13±7,90 (70-102); 85	121,57±22,14 (83-169); 117	6,69±1,10 (4,76-9,74); 6,5
W3	40,85±3,57 (33-47); 41	325,27±21,15 (262-371); 325	2163,18±228,76 (1657-2555); 2158	2661,00±288,70 (2119-3081); 2603	161,79±12,79 (140-184); 160	83,42±8,27 (66-98); 84	124,33±18,93 (97-175); 123	6,58±0,88 (5,14-8,47); 6,34
W4	41,38±3,38 (34-49); 42	315,97±23,36 (272-362); 317,5	2193,25±241,81 (1707-2809); 2195,5	2663,25±319,06 (1875-3354); 2655,5	162,44±17,58 (110-189); 165	84,44±9,10 (62-98); 84	122,38±16,54 (90-165); 122	6,64±1,01 (4,8-9,75); 6,54
W5	40,74±3,67 (34-50); 41	311,03±27,29 (231-366); 313	2242,83±279,20 (1656-2992); 2267	2792,20±298,14 (2208-3376); 2821	161,23±15,83 (113-190); 162	87,91±8,81 (69-103); 90	125,97±17,85 (83-166); 127	6,90±0,97 (4,68-9,1); 6,96
W6	40,97±4,44 (34-50); 41	302,50±17,30 (260-330); 305,5	2312,80±329,94 (1757-2861); 2302	2883,90±356,86 (2294-3557); 2884	160,97±17,85 (132-193); 163	90,67±10,58 (73-108); 91,5	126,57±21,48 (84-162); 124	6,83±0,96 (4,87-8,7); 6,67
W7	41,29±4,01 (35-51); 40	287,82±29,31 (235-353); 286	2359,61±297,84 (1977-3161); 2288,5	2963,32±350,95 (2267-3590); 3031,5	165,82±18,00 (127-202); 168	92,82±9,90 (73-110); 95	127,21±20,27 (87-166); 130,5	7,25±1,12 (5,08-9,22); 7,36
W8	40,90±3,18 (37-46); 40,5	279,00±23,38 (252-318); 268,5	2320,36±337,54 (1858-2906); 2364	2975,91±352,02 (2339-3693); 3039	166,00±10,28 (150-184); 164,5	93,09±11,44 (74-110); 94	129,60±15,60 (108-156); 130,5	7,24±1,18 (5,1-9,16); 7,34
W9	35,91±4,29 (29-46); 35	339,09±17,00 (311-373); 339	2106,34±232,20 (1696-2701); 2106	3240,56±444,48 (2428-4223); 3225,5	133,75±17,47 (103-172); 132	97,50±11,18 (80-127); 96	155,78±27,57 (97-211); 160	6,86±1,06 (5,04-10,12); 6,79

Tabela 12.B. Wartości podstawowe (średnia, SD, zakres i mediana) dla ocenianych parametrów PWA u ciężarnych bez nadciśnienia tętniczego (grupa C-K).

	24h-SBP	24h-DBP	24h-HR	Day-SPB	Day-DBP	Day-HR	Night-SBP	Night-DBP	Night-HR
W0	110,00±7,58 (96-118); 112,5	68,38±5,40 (60-78); 68	79,50±6,78 (68-90); 80,5	116,50±10,1 (100-131); 117	72,88±5,82 (63-82); 74	84,25±7,81 (71-96); 85	97,38±5,60 (87-104); 98,5	58,88±4,85 (52-66); 59	70,13±8,25 (59-84); 71,5
W1	111,42±7,57 (94-127); 112	67,96±4,57 (60-77); 67,5	80,50±7,92 (70-107); 78,5	118,04±8,76 (98-132); 119	72,88±5,41 (63-83); 73	85,71±8,06 (75-112); 85	99,71±8,52 (86-119); 98	58,92±5,93 (51-73); 57	70,92±9,43 (60-101); 69
W2	111,07±7,75 (96-132); 110	68,07±5,02 (59-82); 67	83,27±7,15 (73-109); 82	117,23±8,83 (99-137); 116	73,07±6,13 (61-86); 72	88,80±7,41 (78-110); 88,5	98,90±6,42 (88-113); 98	58,33±4,19 (51-68); 58	72,47±8,81 (61-106); 73
W3	107,88±8,67 (95-129); 107	66,16±4,69 (58-77); 66	81,25±5,09 (69-92); 81	113,66±9,41 (97-133); 112	70,25±5,36 (62-86); 71	86,22±6,13 (70-98); 87	96,31±7,80 (82-119); 97,5	58,03±4,73 (48-70); 57,5	71,41±5,57 (63-80); 71
W4	109,70±8,15 (96-129); 108,5	67,33±5,11 (56-78); 67	83,07±6,97 (71-98); 81	116,67±9,95 (99-136); 115,5	72,67±6,52 (59-88); 72,5	87,60±7,62 (73-102); 85,5	96,13±7,38 (84-119); 96	57,00±4,76 (49-71); 57	73,67±7,77 (61-90); 72
W5	112,00±8,66 (92-131); 110	68,39±5,37 (58-81); 67	85,00±8,31 (73-102); 83	118,27±10,05 (96-139); 115	73,09±6,51 (61-89); 71	89,76±8,44 (76-106); 88	99,18±8,17 (75-120); 100	58,94±5,06 (47-70); 59	74,97±9,67 (59-98); 74
W6	114,60±8,58 (95-131); 115,5	70,10±6,10 (56-81); 70,5	86,03±7,37 (76-104); 85	120,87±9,75 (98-136); 122	74,47±7,23 (58-86); 75	90,53±7,40 (78-108); 89,5	103,03±8,71 (86-122); 102,5	61,67±5,65 (51-71); 61,5	77,53±8,48 (64-102); 76
W7	117,29±8,40 (94-132); 118	71,89±5,16 (62-82); 71	88,00±8,60 (74-109); 88	123,14±9,36 (98-139); 123	76,11±6,26 (65-90); 74,5	92,82±8,69 (76-114); 94	105,89±8,69 (79-123); 105,5	64,07±6,07 (49-76); 65	78,57±10,22 (69-108); 74,5
W8	117,50±6,59 (103-123); 120,5	72,80±4,24 (66-78); 74	86,20±7,90 (74-99); 87	122,90±8,76 (108-134); 124,5	77,00±6,11 (67-85); 77,5	91,40±8,59 (77-103); 94	105,60±7,49 (92-114); 109,5	63,50±6,88 (52-73); 63,5	74,80±10,59 (65-94); 71
W9	115,61±8,56 (103-133); 114	72,42±6,11 (64-91); 70	73,84±5,95 (65-87); 73	119,81±8,97 (105-138); 118	75,97±6,52 (66-96); 74	78,65±6,72 (70-93); 76	106,61±11,34 (90-132); 105	64,65±8,06 (50-83); 63	62,94±6,75 (47-74); 63

**Tabela 13.A.** Wartości podstawowe (średnia, SD, zakres i mediana) dla analizowanych wybranych parametrów ABPM u kobiet ciężarnych bez nadciśnienia tętniczego (grupa C-K).

	24h-SBP-SD	24h-DBP-SD	24h-HR-SD	Ładunek 24h-SBP	Ładunek 24h-DBP
W0	16,17±4,62 (11,48-24,18); 15,33	12,92±2,76 (8,64-16,42); 13,48	13,89±2,13 (11,39-17,58); 13,7	7,96±7,20 (0-18,8); 7	9,63±7,58 (0-23,1); 8,35
W1	17,11±5,10 (9,04-31,19); 16,34	13,77±4,84 (7,96-25,96); 12,37	14,12±2,96 (8,54-21,08); 13,69	9,07±8,52 (0-32); 6,15	8,45±9,09 (0-35,4); 5,1
W2	16,44±4,24 (8,94-25,56); 16,25	13,97±3,96 (7,45-25,25); 12,78	15,20±2,94 (9,73-22,69); 15,26	7,72±7,17 (0-28,8); 5,65	6,97±6,41 (0-34); 5,35
W3	15,94±3,94 (10,11-24); 15,3	12,52±3,31 (6,97-19); 11,5	13,59±3,26 (8,9-20,5); 13,14	6,33±7,50 (0-32,7); 3,05	5,55±4,93 (0-18,8); 4,1
W4	16,58±5,43 (9,85-27,21); 13,92	13,98±4,53 (8,51-22,38); 12,6	14,12±3,93 (7,34-24,91); 13,11	6,48±7,68 (0-29,2); 2,05	7,58±7,14 (0-31,4); 5,2
W5	16,88±4,55 (9,72-27,94); 15,47	13,70±4,59 (8,07-26,35); 12,28	13,49±2,89 (8,6-19,72); 13,68	8,62±7,79 (0-32,7); 6,5	8,95±8,22 (0-38,5); 6,2
W6	15,97±2,82 (11,9-22,65); 15,15	13,09±2,94 (8,57-19,99); 12,38	12,77±2,75 (8,19-17,57); 12,8	11,15±9,22 (0-36,7); 8,45	14,00±13,84 (0-67,3); 11,05
W7	16,72±3,91 (9,15-25,86); 16,66	13,78±3,04 (8,49-20,08); 14,48	13,54±3,51 (6,48-21,26); 14,4	14,10±12,35 (0-44); 9,95	17,58±15,62 (0-55,3); 13,25
W8	16,44±3,09 (12,42-21,59); 16,15	15,16±4,16 (10,13-22,46); 14,35	13,88±3,70 (8,74-19,88); 13,97	12,57±10,68 (0-29,5); 10,4	14,69±12,28 (0-42); 11,6
W9	18,63±4,41 (11,05-28,6); 17,61	16,09±3,87 (9,55-25,9); 15,44	15,09±3,70 (9,72-23,37); 14,72	14,82±12,90 (1,7-49); 12,2	19,02±16,24 (0-78,4); 13,6

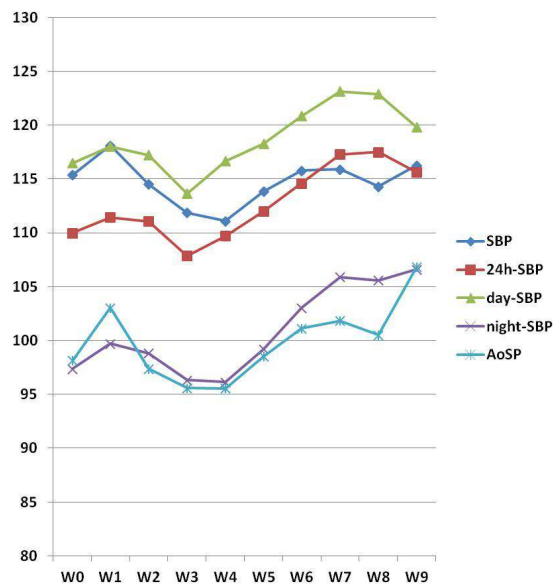
**Tabela 13.B.** Wartości podstawowe (średnia, SD, zakres i mediana) dla analizowanych wybranych parametrów ABPM u kobiet ciężarnych bez nadciśnienia tętniczego (grupa C-K).

„Wpływ leków hipotensyjnych na ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży z nadciśnieniem tętniczym”

#### 4.6. Porównanie ciśnienia centralnego i mierzonego obwodowo

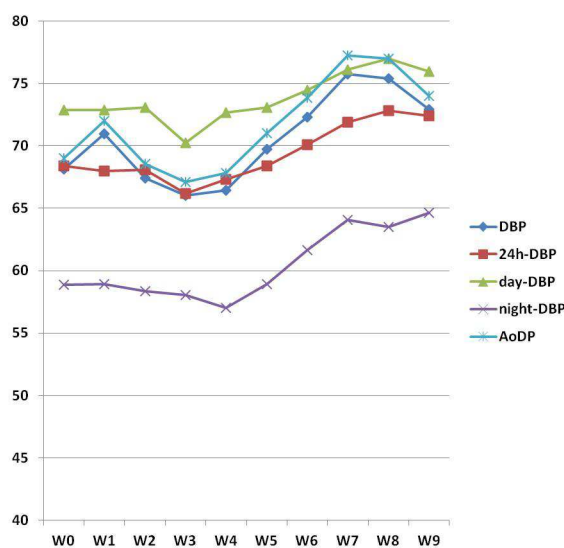
Porównanie wyników różnych metod pomiaru ciśnienia skurczowego, rozkurczowego i ciśnienia tętna mierzonych obwodowo, z wynikiem nieinwazyjnego pomiaru ciśnienia centralnego w aorticie przedstawiono na rycinie 26 i 27. Analiza statystyczna wykazała, że niezależnie od metody pomiaru – czy był to pomiar gabinetowy czy średnia z pomiarów wykonanych w ramach monitorowania ABPM – całodobowych lub dziennych, zawsze wynik pomiaru SBP różnił się istotnie statystycznie od wyniku ciśnienia centralnego w aorticie ( $p < 0,05$ ; tabela 15).

Rycina 26. Porównanie profili wartości ciśnienia centralnego i obwodowego u kobiet w ciąży niepowikłanej nadciśnieniem tętniczym (grupa C-K).



Porównanie AoSP i obwodowego SBP

	SBP	24h-SBP	day-SBP	night-SBP	AoSP
W0	115,38	110	116,5	97,38	98,13
W1	118,12	111,42	118,04	99,71	103,04
W2	114,5	111,07	117,23	98,8	97,37
W3	111,88	107,88	113,66	96,31	95,58
W4	111,09	109,7	116,67	96,13	95,56
W5	113,83	112	118,27	99,18	98,49
W6	115,77	114,6	120,87	103,03	101,13
W7	115,89	117,29	123,14	105,89	101,82
W8	114,3	117,5	122,9	105,6	100,5
W9	116,28	115,61	119,81	106,61	106,84
Δ max. – min.	7,03	9,62	9,48	10,48	11,28



Porównanie AoDP i obwodowego DBP

	DBP	24h-DBP	day-DBP	night-DBP	AoDP
W0	68,13	68,38	72,88	58,88	69
W1	70,96	67,96	72,88	58,92	72
W2	67,4	68,07	73,07	58,33	68,57
W3	66,03	66,16	70,25	58,03	67,12
W4	66,44	67,33	72,67	57	67,81
W5	69,71	68,39	73,09	58,94	71,03
W6	72,3	70,1	74,47	61,67	73,83
W7	75,75	71,89	76,11	64,07	77,25
W8	75,4	72,8	77	63,5	77
W9	72,94	72,42	75,97	64,65	74,03
Δ max. – min.	9,72	6,64	6,75	7,65	10,13



„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”

Rycina 27. Porównanie profilu ciśnienia tętna obwodowego i centralnego u kobiet w ciąży niepowikłanej nadciśnieniem tętniczym (grupa C-K).

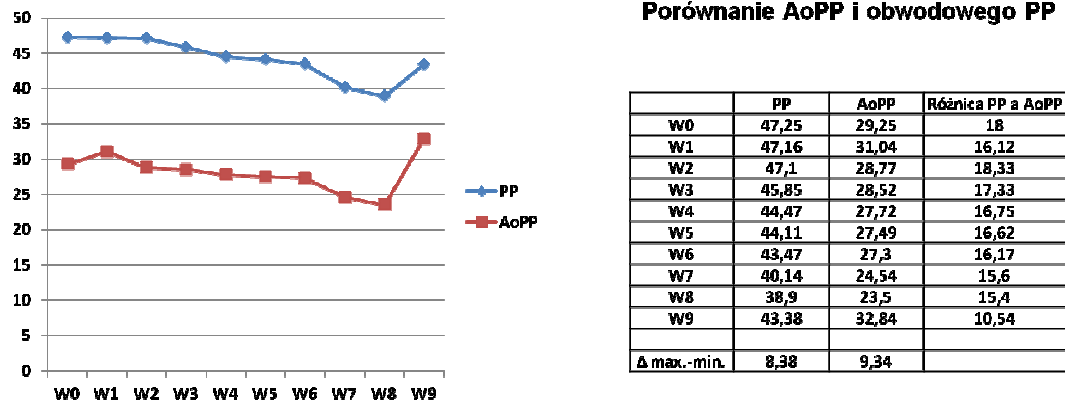


Tabela 14. Ocena istotności statystycznej różnic pomiędzy ciśnieniem skurczowym mierzonym w aorcie i obwodowo (nad tętnicą ramienną).

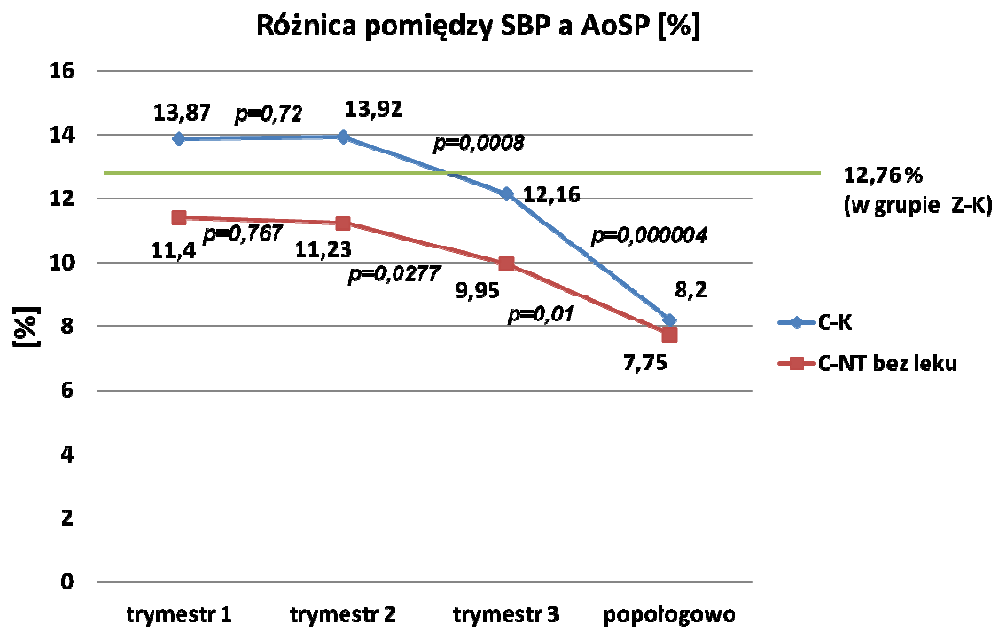
Wizyta	Wartość p dla porównania day-SBP a AoSP	Wartość p dla porównania 24h-SBP a AoSP	Wartość p dla porównania SBP a AoSP
W0	0,028	0,018	0,018
W1	0,000018	0,000076	0,000012
W2	0,000012	0,000018	0,000008
W3	0,000001	0,000004	0,000001
W4	0,000003	0,000006	0,000001
W5	0,000003	0,000003	0,000001
W6	0,000003	0,000003	0,000003
W7	0,000006	0,000006	0,000006
W8	0,005065	0,005065	0,005065
W9	0,000007	0,000047	0,000001

Zaskakująco zbliżone do wyniku pomiaru ciśnienia centralnego w aorcie okazały się być pomiary SBP wykonane podczas snu w ramach ABPM (night-SBP), zwłaszcza w okresie czasu od 17 do 28 tygodnia ciąży.

„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”

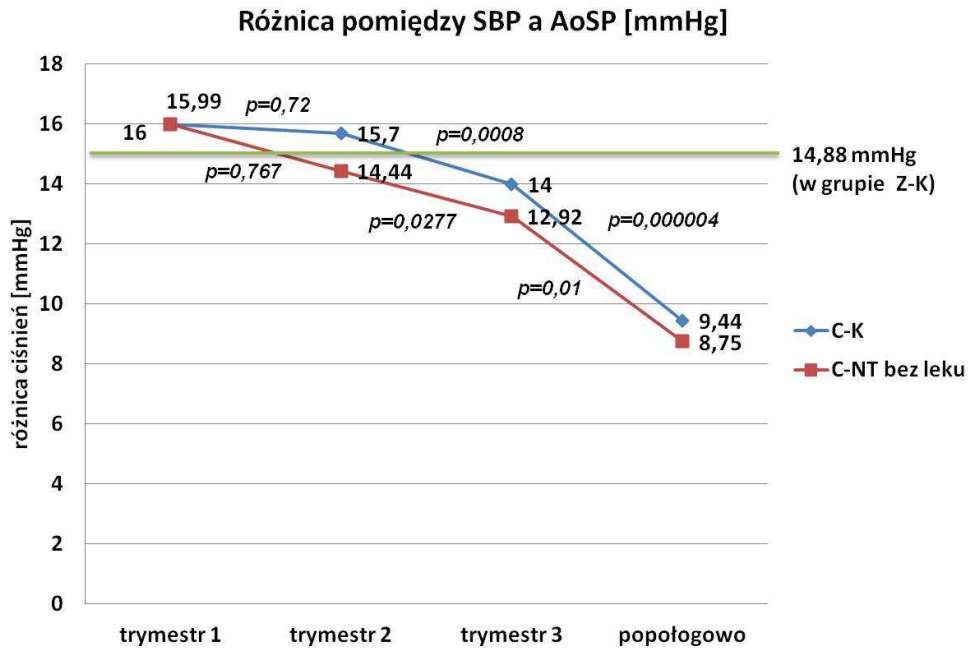
Po pogrupowaniu wizyt w trymestrach okazało się, że w grupie C-K względna różnica pomiędzy wyższym ciśnieniem obwodowym (SBP) i niższym ciśnieniem centralnym (AoSP) była największa w II trymestrze (13,92%), bezwzględna w I trymestrze (15,99 mmHg), natomiast pomiary te były sobie najbliższe popołożowo (wartości ciśnienia nad tętnicą ramienną mniejsze o 9,44%). Test kolejności par Wilcoxon wykazał, że różnice pomiędzy ciśnieniem centralnym i obwodowym były podobne w I i II trymestrze, natomiast różniły się istotnie pomiędzy II a III trymestrem, oraz III trymestrem i popołożowo ( $p < 0,05$ ). Podobne zależności, aczkolwiek przy mniejszych różnicach pomiędzy ciśnieniem centralnym i obwodowym stwierdzono w grupie pacjentek w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym (rycyna 28 i 29). Różnicę tą oceniano podczas pierwszej wizyty, przed włączeniem leczenia hipotensyjnego.

**Rycina 28.** Względna różnica pomiędzy ciśnieniem centralnym a obwodowym u kobiet w ciąży fizjologicznej (grupa C-K) i powikłanej nadciśnieniem tętniczym (grupa C-NT) przed włączeniem leczenia hipotensyjnego – w zależności od trymestru oraz popołożowo.



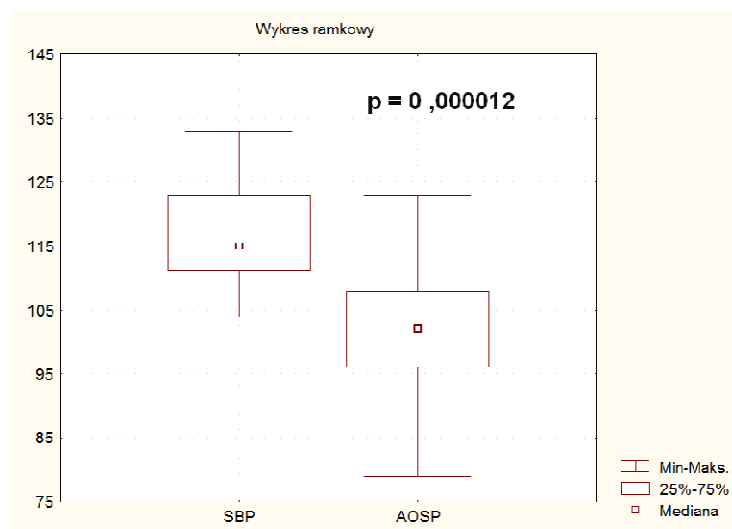
„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”

**Rycina 29.** Bezwzględna różnica pomiędzy ciśnieniem centralnym a obwodowym u kobiet w ciąży fizjologicznej (grupa C-K) i powikłanej nadciśnieniem tętniczym (grupa C-NT) przed włączeniem leczenia hipotensyjnego – w zależności od trymestru oraz popołożowo.



W grupie kontrolnej zdrowych, normotensyjnych kobiet nieciążarnych (grupa Z-K) SBP było średnio o 14,88 mmHg (o 12,76%; 116,64 mmHg vs. 101,76 mmHg;  $p = 0,000012$ ) wyższe od AoSP (rycina 30).

**Rycina 30.** Porównanie wartości SBP i AoSP w grupie kontrolnej zdrowych kobiet nieciążarnych (Z-K).



**GRUPA Z-K**

	SBP [mmHg]	AoSP [mmHg]
<b>Średnia</b>	<b>116,64</b>	<b>101,76</b>
<b>Min.</b>	<b>104,00</b>	<b>79,00</b>
<b>Max.</b>	<b>133,00</b>	<b>123,00</b>
<b>Mediana</b>	<b>115,00</b>	<b>102,00</b>
<b>SD</b>	<b>8,15</b>	<b>10,59</b>

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

#### 4.7. Porównanie ciśnienia obwodowego (SBP/DBP), parametrów analizy fali tętna (PWA) oraz prędkości fali tętna (PWV) u kobiet w ciąży niepowikłanej i zdrowych kobiet nieciążarnych

W tabeli 16 przedstawiono porównanie ciśnienia obwodowego u zdrowych kobiet nieciążarnych (grupa Z-K) i normotensyjnych ciężarnych (grupa C-K) z uwzględnieniem czasu trwania ciąży w grupie C-K. Stwierdzono, że obwodowe u kobiet w ciąży w porównaniu z nieciążarnymi SBP było istotnie niższe od 17 do 24 t.c., a obwodowe DBP od 13 do 24 t.c. oraz w okresie od 33 do 36 t.c. ( $p < 0,05$ ). Generalnie wartości SBP były niższe u kobiet ciężarnych (grupa C-K) przez cały okres trwania ciąży z wyjątkiem 9-12 t.c., natomiast DBP było niższe do 8 t.c. oraz od 13 do 28 t.c., natomiast później (od 29 t.c.) oraz pomiędzy 9 a 12 t.c. przekraczało wartości stwierdzane u kobiet nie będących w ciąży (grupa Z-K). Popołogowo (W9) wartości SBP były podobne, a DBP nieco wyższe w grupie C-K niż w grupie Z-K.

**Tabela 15.** Wartości p w teście U Manna-Whitney’a dla różnic pomiędzy grupami Z-K i C-K (z uwzględnieniem czasu trwania ciąży) w wartościach SBP i DBP.

Wizyta	Grupa C-K		Grupa Z-K		Wartość p dla porównania grup Z-K i C-K	
	SBP [mmHg]	DBP [mmHg]	SBP [mmHg]	DBP [mmHg]	p dla SBP	p dla DBP
W0	115,38	68,13	116,64	70,8	0,966492	0,284081
W1	118,12	70,96			0,534676	0,945858
W2	114,5	67,4			0,322754	<b>0,039199</b>
W3	111,88	66,03			<b>0,026308</b>	<b>0,01495</b>
W4	111,09	66,44			<b>0,047032</b>	<b>0,037298</b>
W5	113,83	69,71			0,341039	0,685596
W6	115,77	72,3			0,979772	0,576984
W7	115,89	75,75			0,936096	<b>0,041349</b>
W8	114,3	75,40			0,869483	0,242624
W9	116,28	72,94			0,803156	0,322659

W tabeli 16 przedstawiono porównanie parametrów PWA i PWV w grupach – zdrowych kobiet nieciążarnych i kobiet w ciąży z uwzględnieniem czasu trwania ciąży (trymestrami i po okresie połogu). Wartości ciśnienia skurczowego na obwodzie i w aorcie były mniejsze w czasie ciąży (I, II, III trymestr), natomiast rozkurczowego były niższe od wartości u nieciążarnych tylko w I i II trymestrze. Różnice w wartościach AoSP, AoDP, SBP i DBP pomiędzy grupami C-K i Z-K nie osiągnęły istotności

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

statystycznej niezależnie od trymestru porównywanego do kontroli. Istotny statystycznie okazał się spadek wartości AoPP w III trymestrze, redukcja wartości AP, Alx, SEVR i DPTI w II trymestrze oraz wzrost SD[%] w II trymestrze u ciężarnych względem nieciężarnych zdrowych kobiet.

W ocenie popołożowej (wizyta W9) wartości AoPP, AP, Alx, Alx-75HR, ED [ms] i SEVR, po okresie spadku na czas ciąży, gwałtownie wzrastały przekraczając wartości spotykane u kobiet nieciężarnych ( $p < 0,05$ ). Z kolei wartości ED[%] i PPAmplific. po okresie porożu były istotnie niższe niż w grupie Z-K ( $p < 0,05$ ). Popołożowo spadała również wartość PWV i SPTI, a wzrastała wartość End-SP, ale różnice w wartościach tych parametrów podczas wizyty popołożowej ciężarnych w porównaniu ze zmierzonymi w grupie Z-K okazały się być nieistotne statystycznie ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 16.** Porównanie parametrów ciśnienia centralnego w grupach C-K i Z-K.

	Etap ciąży	Grupa C-K (średnia)	Grupa Z-K (średnia)	Wartość p
SBP [mmHg]	trymestr 1	115,57	116,64±8,15	0,782467
	trymestr 2	112,5		0,106729
	trymestr 3	114,91		0,72388
	W9	116,28		0,803156
DBP [mmHg]	trymestr 1	69	70,8±9,78	0,3534
	trymestr 2	67,59		0,108331
	trymestr 3	73,72		0,176923
	W9	72,94		0,322659
AoSP [mmHg]	trymestr 1	99,59	101,76±10,59	0,3534
	trymestr 2	96,80		0,050269
	trymestr 3	100,91		0,85671
	W9	106,84		0,128591
AoDP [mmHg]	trymestr 1	70,04	71,80±9,90	0,390346
	trymestr 2	68,86		0,129075
	trymestr 3	75,17		0,137877
	W9	74,03		0,314854
AoPP [mmHg]	trymestr 1	29,21	29,92±4,31	0,523966
	trymestr 2	27,51		0,052016
	trymestr 3	25,72		<b>0,004713</b>
	W9	32,84		<b>0,044417</b>
AP [mmHg]	trymestr 1	2,54	3,72±3,96	0,228546
	trymestr 2	1,71		<b>0,02631</b>
	trymestr 3	2,15		0,072217
	W9	8,34		<b>0,000326</b>
Alx (P2/P1) [%]	trymestr 1	110,45	115,16±16,61	0,315037
	trymestr 2	107,18		<b>0,034718</b>
	trymestr 3	108,77		0,135806
	W9	134,88		<b>0,000279</b>
Alx-75HR [%]	trymestr 1	7,07	10,48±13,66	0,222673
	trymestr 2	6,81		0,140544

„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”

	trymestr 3	10,89		0,993736
	W9	18,94		<b>0,025401</b>
ED [%]	trymestr 1	39,48	38,80±3,61	0,475679
	trymestr 2	41,12		<b>0,013205</b>
	trymestr 3	40,85		0,053459
	W9	35,91		<b>0,005015</b>
ED [ms]	trymestr 1	323,41	321,48±17,28	0,447681
	trymestr 2	317,44		0,403224
	trymestr 3	295,46		1,200005
	W9	339,09		<b>0,000692</b>
PPAmplific. [%]	trymestr 1	158,91	154,08±18	0,304083
	trymestr 2	161,74		0,077221
	trymestr 3	162,26		0,109267
	W9	133,75		<b>0,000231</b>
SEVR [%]	trymestr 1	135,89	136,08±21,6	0,514457
	trymestr 2	123,65		<b>0,011908</b>
	trymestr 3	128,15		0,164669
	W9	155,78		<b>0,002502</b>
SPTI	trymestr 1	2168,97	2220,88±362,77	0,379258
	trymestr 2	2209,03		0,65284
	trymestr 3	2311,92		0,403022
	W9	2106,34		0,122637
DPTI	trymestr 1	2850,74	2951,84±338,71	0,104153
	trymestr 2	2698,44		<b>0,002169</b>
	trymestr 3	2918,01		0,635211
	W9	3240,56		<b>0,028742</b>
End-SP [mmHg]	trymestr 1	88,00	90,52±12,21	0,318754
	trymestr 2	85,31		0,060903
	trymestr 3	91,42		0,821869
	W9	97,50		0,070431
PWV [m/s]	trymestr 1	6,75	6,70±0,82	0,835948
	trymestr 2	6,72		0,791809
	trymestr 3	7,08		0,148601
	W9	6,86		0,784556

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

#### **4.8. Wpływ leczenia hipotensyjnego na analizowane parametry ciśnienia centralnego i obwodowego oraz prędkość fali tętna.**

Dla potrzeb analizy statystycznej grupę 25 kobiet z nadciśnieniem tętniczym w ciąży (C-NT) podzielono na podgrupy w zależności od stosowanej farmakoterapii:

- C-NT- D(+) – ciężarne leczone metyldopą (Dopegytem) (n=25);
- C-NT-D(-) – ciężarne, które otrzymały metyldopę (Dopegyt) po włączeniu do badania, tzn. parametry w tej podgrupie zostały ocenione również przed włączeniem leku (n= 17);
- C-NT-DiM(+) – ciężarne leczone metyldopą (Dopegytem) i metoprololem (Metocardem) (n=4).

W tabeli 17 przedstawiono wpływ terapii metyldopą (Dopegytem) na analizowane parametry obwodowe i centralne w grupie C-NT-D(-). Znotowano istotne statystycznie obniżenie obwodowego SBP (o 9,06 mmHg; p=0,02), potwierdzone w ABPM spadkiem day-SBP (o 6,88 mmHg; p=0,04) wraz ze zmniejszeniem zmienności ciśnienia skurczowego (spadek 24h-SBP-SD o 17,49%; p=0,005) z jednoczesnym wzrostem tętna o 6,18 uderzeń serca/min. (p=0,006). Obniżyło się również ciśnienie rozkurczowe, ale różnica ta osiągnęła istotność statystyczną tylko w przypadku ładunku DBP w 24-h ABPM (-21,12%; p=0,02).

Metyldopa okazała się skuteczna w obniżaniu ciśnienia centralnego w aorcie – i to zarówno skurczowego (zmniejszenie AoSP o 8,47 mmHg czyli 6,97%; p=0,015), jak i rozkurczowego (spadek AoDP o 9,59 mmHg czyli 10,9%; p=0,03). Zastosowanie leku obniżyło również End-SP (o 9,12 mmHg czyli 8,22%; p=0,015), jak również wskaźnik wypełnienia tętnic wieńcowych (SEVR zmalał o 8,95% względem wartości przed leczeniem; p=0,006) i jego składową DPTI (o 9,16%; p=0,049). Nieistotnie statystycznie zmalały PWV i ciśnienie wzmocnienia, podobnie skorygowany do częstości serca wskaźnik wzmocnienia (Alx-75HR). Bez uwzględnienia częstości pracy serca Alx wykazywał nieznaczny wzrost.

**Tabela 17.** Wpływ 6-tygodniowej terapii metyldopą na analizowane parametry w grupie C-NT-D(-).

Parametr	Średnia z wizyty przed podaniem leku	Średnia z wizyty po podaniu leku	Wartość p porównująca wartość parametru przed i po podaniu leku	Różnica	
				Bezwzględna	%
<b>Ciśnienie obwodowe</b>					
SBP [mmHg]	136,41	127,35	<b>0,020081</b>	<b>- 9,06</b>	<b>- 6,64%</b>
DBP [mmHg]	86	80,88	0,202527	- 5,12	- 5,95%
HR [/min.]	77,35	83,53	<b>0,0060432</b>	<b>+ 6,18</b>	<b>+ 7,40%</b>
<b>ABPM</b>					
24h-SBP [mmHg]	134,41	128,94	0,0979991	- 5,47	- 4,07%
24h-SBP-SD [mmHg]	19,38	15,99	<b>0,0048562</b>	<b>- 3,39</b>	<b>- 17,49%</b>
day-SBP [mmHg]	140,35	133,47	<b>0,0442421</b>	<b>- 6,88</b>	<b>- 4,90%</b>
night-SBP [mmHg]	122,41	119,71	0,8313115	- 2,7	- 2,21%
24h-DBP [mmHg]	83,71	79,94	0,0975629	- 3,77	- 4,50%

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

24h-DBP-SD [mmHg]	15,98	13,74	0,0552223	- 2,44	- 15,27%
day-DBP [mmHg]	87,35	83,59	0,114778362	- 3,76	- 4,31%
night-DBP [mmHg]	76,18	72,53	0,2366386	- 3,65	- 4,79%
24h-HR [/min.]	85,24	86,12	0,570064902	+ 0,88	+ 1,02%
24h-HR-SD [mmHg]	14,38	13,44	0,2659550	- 0,94	- 6,54%
day-HR [mmHg]	89,65	90,71	0,5871735	+ 1,06	+ 1,17%
night-HR [mmHg]	76,41	76,47	0,8870884	+ 0,06	+ 0,08%
Ładunek 24h-SBP [%]	50,09	37,25	0,1208485	- 12,84	- 25,63%
Ładunek 24h-DBP [%]	49,38	38,95	<b>0,0191234</b>	<b>- 10,43</b>	<b>- 21,12%</b>
<b>Ciśnienie centralne</b>					
AoSP [mmHg]	121,59	113,12	<b>0,0147778</b>	<b>- 8,47</b>	<b>- 6,97%</b>
AoDP [mmHg]	87,71	78,12	<b>0,0279831</b>	<b>- 9,59</b>	<b>- 10,9%</b>
AoPP [mmHg]	34,00	30,41	0,0582972	- 3,59	- 10,56%
<b>Inne parametry analizy fali tętna (PWA) i PWV</b>					
AP [mmHg]	5,59	4,29	0,1239391	- 1,3	- 23,26%
Aix (P2/P1) [%]	114,47	115,12	0,4851395	+ 0,65	+ 0,56%
Aix-75HR [%]	18,00	16,00	0,6359446	- 2	- 11,11%
ED [%]	40,00	42,59	<b>0,0034469</b>	<b>+2,59</b>	<b>+ 6,08%</b>
ED [ms]	312,18	308,71	0,5075061	- 3,47	- 1,11%
SPTI	2722,41	2661,12	0,2868354	- 61,29	- 2,25%
DPTI	3340,41	3034,35	<b>0,0494771</b>	<b>- 306,06</b>	<b>- 9,16%</b>
SEVR [%]	132,24	120,41	<b>0,0060432</b>	<b>- 11,83</b>	<b>- 8,95%</b>
End-SP [mmHg]	110,94	101,82	<b>0,0147778</b>	<b>- 9,12</b>	<b>- 8,22%</b>
PPAmplific. [%]	149,88	156,35	0,1422550	+ 6,47	+ 4,14%
PWV [%]	7,57	7,49	0,6529211	- 0,08	- 1,06%

W tabeli 18 przedstawiono wpływ terapii skojarzonej metyldopą i metoprololem w porównaniu z efektami osiągniętymi za pomocą leczenia metyldopą w monoterapii u tych pacjentek, u których ta monoterapia nie była wystarczająca. Ze względu na małą liczbę kobiet, które wymagały leczenia dwoma lekami hipotensyjnymi (n=4) nie można ocenić istotności statystycznej przedstawianych wyników. Po włączeniu beta-blokera obserwowano dalszy spadek ciśnienia skurczowego centralnego, jak i obwodowego (zarówno w pomiarze gabinetowym, jak i w średnich z profilu ABPM), przy niewielkim spadku DBP obwodowego i niewielkim wzroście AoDP w aorcie. Jednocześnie stwierdzono niewielki wzrost zmienności ciśnienia tętniczego (24h-SBP- SD i 24h-DBP-SD). Podanie beta-blokera zniwelowało dalszy wzrost tętna w pomiarach z ABPM (w ciągu dnia średnia redukcja tętna o 2,25/min., w nocy wzrost o 4,5/min., dla całej doby – bez wpływu), natomiast w pomiarach gabinetowych nadal nieco rosło (+5 /min.). Dodanie metoprololu do schematu leczenia spowodowało dalsze obniżenie AP, Aix-75HR, ED [ms], DPTI i PWV oraz dalszy wzrost PPAmplific., natomiast w przeciwieństwie do monoterapii metyldopą wzrosły wartości SEVR, End-SP i SPTI, a zmniejszyło się ED[%] i Aix.



**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

**Tabela 18.** Wpływ leczenia skojarzonego metyldopą (Dopegytem) i metoprololem (Metocardem) na analizowane parametry w grupie C-NT-DiM(+) w porównaniu z monoterapią Dopegytem – ocena po 6 tygodniach leczenia.

Parametr	Przed włączeniem metoprololu (średnia, zakres)	Po włączeniu metoprololu (średnia, zakres)	Różnica	
			bezwzględna	%
<b>Ciśnienie obwodowe</b>				
SBP	144,5 (138-150)	138,5 (133-147)	- 6	- 4,15%
DBP [mmHg]	89,75 (74-100)	89,5 (82-93)	- 0,25	- 0,28%
HR [/min.]	81,50 (70-98)	86,50 (70-101)	+ 5	+ 5,78%
<b>ABPM</b>				
24h-SBP [mmHg]	147 (139-157)	136 (122-147)	- 11	- 7,48%
24h-SBP- SD [mmHg]	16,39 (12,49-20,21)	16,98 (13,3-20,79)	+ 0,59	+ 3,47%
day-SBP [mmHg]	150 (140-156)	140,5 (129-153)	- 9,5	- 6,3%
night-SBP [mmHg]	129,75 (108-157)	125,25 (110-132)	- 4,5	- 3,47%
24h-DBP [mmHg]	91 (85-102)	87 (79-91)	- 4	- 4,4%
24h-DBP-SD [mmHg]	12,1 (8,46 -15,66)	14,26 (12,61-16,43)	+ 2,16	+ 15,15%
day-DBP [mmHg]	95,25 (89-102)	87,75 (84-97)	- 7,5	- 7,87%
night-DBP [mmHg]	80 (66-103)	76,25 (70-79)	- 3,75	- 4,69%
24h-HR [/min.]	86 (76-92)	86 (82-90)	0	0
24h-HR-SD [/min.]	14,39 (10,36-20,54)	14,46 (12,74-16,1)	+ 0,07	+ 0,48%
day-HR [/min.]	91 (76-100)	88,75 (86-93)	- 2,25	- 2,47%
night-HR [/min.]	75,25 (72-81)	79,75 (74-86)	+ 4,5	+ 5,64%
Ładunek 24h-SBP[%]	76,58 (34,7-93,8)	53,08 (15,7-82)	- 23,5	- 30,69%
Ładunek 24h-DBP [%]	66,28 (46,9-90)	48,18 (33,3-76)	- 18,1	- 27,31%
<b>Ciśnienie centralne</b>				
AoSP [mmHg]	128,5 (117-144)	124 (117-136)	- 4,5	- 3,5%
AoDP [mmHg]	90,5 (83-101)	92 (83-95)	+1,5	+ 4,08%
AoPP [mmHg]	36,75 (28-43)	32,25 (25-34)	- 4,5	- 12,25%
<b>Inne parametry analizy fali tętna (PWA) i PWV</b>				
AP [mmHg]	7,5 (3-14)	5 (1-11)	- 2,5	- 33,33%
Aix (P2/P1) [%]	128,5 (108-147)	117 (104-139)	- 11,5	- 8,95%
Aix-75HR [%]	22,75 (9-34)	20 (12-33)	- 2,75	- 12,09%
ED [%]	41,25 (30-52)	43,5 (37-46)	- 2,25	- 5,17%
ED [ms]	317,5 (311-325)	301,25 (272-315)	- 16,25	- 5,12%
SPTI	2745,75 (2333-3124)	3012,5 (2408-3338)	+ 266,75	+ 8,86%
DPTI	3510,75 (2471-4753)	3435,25 (3348-3547)	- 75,5	- 2,15%
SEVR [%]	132,5 (79-204)	116 (106-144)	+ 13	+ 11,21%
End-SP [mmHg]	110,75 (95-133)	113 (105-122)	+ 2,25	+ 1,99%
PPAmplific. [%]	143,75 (111-165)	156,5 (132-176)	+ 12,75	+ 8,15%
PWV [%]	7,15 (5,34-9,72)	6,86 (5,74-8,68)	- 0,29	- 4,06%

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

W tabeli 19 porównano wartości analizowanych parametrów w grupie kobiet w ciąży niepowikłanej (C-K) i uzyskanymi w grupie C-NT leczonej Dopegytem [D (+)] pod warunkiem uzyskania dobrej kontroli ciśnienia tętniczego mierzonego nad tętnicą ramienną (BP < 140/90 mmHg). Miało to na celu sprawdzenie, czy odpowiednia kontrola wartości ciśnienia tętniczego na obwodzie pozwala na zbliżenie się profilu parametrów u kobiety z nadciśnieniem tętniczym w ciąży do obecnych w ciąży niepowikłanej.

**Tabela 19.** Porównanie wartości analizowanych parametrów ciśnienia i fali tętna pomiędzy grupą C-K i wynikami z tych wizyt pacjentek z grupy C-NT-D(+), podczas których uzyskano dobrą kontrolę ciśnienia tętniczego mierzonego nad tętnicą ramienną (BP< 140/90 mmHg).

	<b>Czas trwania ciąży</b>	<b>Grupa C-K</b>	<b>Grupa C-NT-D(+) z kontrolowanymi wartościami ciśnienia tętniczego</b>	<b>Wartość p</b>
SBP [mmHg]	trymestr 1	115,57	130,60	<b>0,0001</b>
	trymestr 2	112,50	125,82	<b>0,00001</b>
	trymestr 3	114,91	125,24	<b>0,0017</b>
DBP [mmHg]	trymestr 1	69,00	83,50	<b>0,0003</b>
	trymestr 2	67,59	80,74	<b>0,00001</b>
	trymestr 3	73,72	80,78	<b>0,0079</b>
HR [/min.]	trymestr 1	73,09	80,77	0,1056
	trymestr 2	78,48	86,73	<b>0,0143</b>
	trymestr 3	83,57	86,43	0,3425
<b>ABPM</b>				
24h-SBP [mmHg]	trymestr 1	110,40	132,59	<b>0,00001</b>
	trymestr 2	110,05	125,71	<b>0,00001</b>
	trymestr 3	115,94	133,96	<b>0,00001</b>
24h-SBP-SD [mmHg]	trymestr 1	16,34	17,61	0,5705
	trymestr 2	16,60	16,76	0,9456
	trymestr 3	16,52	17,10	0,6483
day-SBP [mmHg]	trymestr 1	116,54	137,44	<b>0,00001</b>
	trymestr 2	116,40	129,78	<b>0,00001</b>
	trymestr 3	121,90	137,98	<b>0,00001</b>
night-SBP [mmHg]	trymestr 1	98,89	120,98	<b>0,00001</b>
	trymestr 2	97,35	115,33	<b>0,00001</b>
	trymestr 3	104,45	123,27	<b>0,00001</b>
24h-DBP [mmHg]	trymestr 1	67,70	83,09	<b>0,00001</b>
	trymestr 2	67,30	77,41	<b>0,00001</b>
	trymestr 3	70,82	82,66	<b>0,00001</b>
24h-DBP-SD [mmHg]	trymestr 1	13,51	15,57	0,2235
	trymestr 2	13,60	13,36	0,8906
	trymestr 3	13,49	14,74	0,1356
day-DBP [mmHg]	trymestr 1	72,49	87,11	<b>0,00001</b>
	trymestr 2	72,05	82,21	<b>0,00001</b>
	trymestr 3	74,93	85,40	<b>0,0001</b>

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

night-DBP [mmHg]	trymestr 1	58,58	75,22	<b>0,00001</b>
	trymestr 2	57,98	71,62	<b>0,00001</b>
	trymestr 3	62,81	75,01	<b>0,00003</b>
24h-HR [/min.]	trymestr 1	81,60	88,26	<b>0,0027</b>
	trymestr 2	83,59	89,10	<b>0,0087</b>
	trymestr 3	86,28	88,31	0,3515
24h-HR-SD [/min.]	trymestr 1	14,63	13,78	0,4581
	trymestr 2	13,78	14,21	0,9301
	trymestr 3	13,33	13,47	0,947
day-HR [/min.]	trymestr 1	86,98	91,57	0,0711
	trymestr 2	88,44	94,21	<b>0,0292</b>
	trymestr 3	91,11	93,47	0,3315
night-HR [/min]	trymestr 1	71,46	78,72	<b>0,0084</b>
	trymestr 2	73,66	80,97	<b>0,0098</b>
	trymestr 3	76,96	79,31	0,3426
Ładunek 24h-SBP [mmHg]	trymestr 1	7,49	41,29	<b>0,00001</b>
	trymestr 2	7,46	26,64	<b>0,00001</b>
	trymestr 3	12,48	47,60	<b>0,00001</b>
Ładunek 24h-DBP [mmHg]	trymestr 1	7,65	47,52	<b>0,00001</b>
	trymestr 2	7,63	35,93	<b>0,00001</b>
	trymestr 3	15,14	43,59	<b>0,0002</b>
<b>Ciśnienie centralne</b>				
AoSP [mmHg]	trymestr 1	99,59	115,56	<b>0,0001</b>
	trymestr 2	96,80	111,36	<b>0,00001</b>
	trymestr 3	100,91	112,35	<b>0,0004</b>
AoDP [mmHg]	trymestr 1	70,04	85,15	<b>0,0003</b>
	trymestr 2	68,86	77,41	<b>0,00001</b>
	trymestr 3	75,17	82,49	<b>0,005</b>
AoPP [mmHg]	trymestr 1	29,53	30,54	0,9616
	trymestr 2	27,95	28,66	0,7187
	trymestr 3	25,72	29,84	<b>0,0189</b>
<b>Inne parametry analizy fali tętna (PWA) oraz PWV</b>				
AP [mmHg]	trymestr 1	2,54	4,13	0,1581
	trymestr 2	1,71	3,68	0,0897
	trymestr 3	2,15	4,63	<b>0,0272</b>
Alx (P2/P1) [%]	trymestr 1	110,45	115,71	0,2173
	trymestr 2	107,18	114,31	0,1366
	trymestr 3	108,77	118,24	<b>0,0348</b>
Alx-75HR [%]	trymestr 1	7,07	15,54	0,0609
	trymestr 2	6,81	19,46	<b>0,0003</b>
	trymestr 3	10,89	19,45	<b>0,016</b>
ED [%]	trymestr 1	39,48	42,33	0,168
	trymestr 2	41,12	43,74	<b>0,0405</b>
	trymestr 3	40,85	42,00	0,2487
ED [ms]	trymestr 1	323,41	316,79	0,2421
	trymestr 2	317,44	304,77	0,0532

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

	trymestr 3	295,46	294,43	0,8729
SPTI	trymestr 1	2 180,21	2 744,96	<b>0,0009</b>
	trymestr 2	2 212,34	2 724,77	<b>0,00001</b>
	trymestr 3	2 305,59	2 523,91	<b>0,0006</b>
DPTI	trymestr 1	2 855,48	3 070,31	0,0679
	trymestr 2	2 706,55	2 893,51	0,1791
	trymestr 3	2 920,07	3 059,99	0,0667
End-SP [mmHg]	trymestr 1	88,19	104,75	<b>0,0002</b>
	trymestr 2	85,23	100,42	<b>0,00001</b>
	trymestr 3	91,29	98,60	<b>0,0024</b>
PPAmplific. [%]	trymestr 1	158,91	155,65	0,2422
	trymestr 2	161,74	159,93	0,7330
	trymestr 3	162,26	150,81	<b>0,0273</b>
PWV [%]	trymestr 1	6,75	6,75	0,7609
	trymestr 2	6,72	7,18	0,1422
	trymestr 3	7,08	7,70	0,0804

Z analizy danych zawartych w tabeli 19 wynika, że w grupie ze skutecznie leczonym nadciśnieniem wartości zbliżone do ciąży fizjologicznej stwierdzono podczas całej ciąży (trymestry od I do III) tylko w zakresie zmienności SBP, DBP i HR w 24-h ABPM, bezwzględnej wartości ED, DPTI i PWV ( $p>0,05$ ); natomiast SBP, DBP (również wartości średnie w holterze ABPM – całodobowe, jak i w przedziałach nocnym i dziennym), a także ciśnienie centralne AoSP i AoDP mimo zastosowanej terapii nie uzyskały wartości zbliżonych do ciężarnych normotensyjnych ( $p<0,05$ ).

Podczas I i II trymestru w grupie C-NT-D(+) wartości nieróżniące się istotnie od stwierdzanych w ciąży fizjologicznej uzyskano w przypadku takich parametrów jak: AoPP, AP, Aix, PPAmplific.; natomiast w I i III trymestrze dla HR, day-HR, ED[%]; dla Aix-75HR tylko w I trymestrze; a dla 24h-HR i night-HR tylko w III trymestrze ( $p>0,05$ ).

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

## 5. Dyskusja

Szacuje się, że nadciśnienie tętnicze dotyczy aktualnie około 10% populacji kobiet ciężarnych, a w związku z odsuwaniem w czasie decyzji o posiadaniu dzieci i wzrastającym wiekiem pań, które w ciążę zachodzą prawdopodobnie problem ten będzie narastał. W związku z możliwymi poważnymi powikłaniami nadciśnienia tętniczego w ciąży zagrażającymi i matce i dziecku istotnym problemem jest zarówno kontrola skuteczności terapii hipotensyjnej, jak również wczesne wykrywanie powikłań lub wyodrębnienie z populacji kobiet ciężarnych grupy o zwiększonym ryzyku ich wystąpienia, co umożliwiłoby odpowiednio wczesną reakcję lub wdrożenie prewencji. Ocena ciśnienia centralnego i prędkości fali tętna metodą tonometrii aplanacyjnej ma aktualnie ugruntowaną pozycję w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego i skuteczności terapii hipotensyjnej w populacji ogólnej.<sup>1 2 10 162</sup> Jako metoda nieinwazyjna, niebolesna i bezpieczna także w ciąży, mogłaby znaleźć zastosowanie w ocenie stanu układu krążenia kobiety ciężarnej z nadciśnieniem tętniczym lub podwyższonym ryzykiem jego wystąpienia jako metoda komplementarna do oceniającej krążenie maciczo-łożyskowe i tętnice pępowinowe USG Doppler.

W przedstawianej pracy podjęłam próbę określenia profilu wartości ciśnienia centralnego i wybranych parametrów analizy fali tętna, jak również prędkości fali tętna u zdrowych, normotensyjnych kobiet ciężarnych w zależności od czasu trwania ciąży, jako punktu wyjścia dla porównania wartości tych parametrów u kobiet z nadciśnieniem tętniczym wiktającym ciążę.

Ze względu na fakt, że dla kobiet ciężarnych nie były dostępne dane z okresu przed zapłodnieniem, dla porównań oceniających wpływ ciąży fizjologicznej na oceniane parametry wykorzystano dane dla odrębnej kontrolnej grupy kobiet nieciążarnych nieróżniących się istotnie w zakresie wieku i wartości BMI, jak również dane z wizyty popołożogowej w obrębie grupy badanej. Wizyta ta miała miejsce po co najmniej 6 tygodniach od porodu. Według danych z wcześniejszych badań po upływie 6 tygodni od porodu większość głównych zmian w hemodynamice układu krążenia związanych z ciążą zostaje skorygowana.<sup>225</sup>

Krótkiego komentarza wymagają różnice pomiędzy badanymi grupami stwierdzone w charakterystyce wyjściowej. W przypadku wyników badań laboratoryjnych różnice pomiędzy pacjentkami ciężarnymi (z grup C-K, jak i C-NT), a kobietami nieciążarnymi z grupy Z-K można w większości wytłumaczyć fizjologicznym wpływem samej ciąży na te parametry. Występujące w ciąży zwiększenie objętości osocza bez towarzyszącego wzrostu objętości elementów morfotycznych powoduje z jednej strony tzw. „fizjologiczną niedokrwistość ciężarnych”, która w badanych grupach nie okazała się być istotna statystycznie, ale również z racji przewodnienia mniejsze jest też stężenie bilirubiny, mocznika i kreatyniny, jak również kwasu moczowego u zdrowych kobiet ciężarnych.<sup>226 227 228 229</sup> Ze względu na większą aktywność układu immunologicznego wzrasta stężenie leukocytów (WBC), markery stanu zapalnego tj. OB., jak również - w niewielkim stopniu i mieszcząc się w granicach normy – białko C-reaktywne (CRP).<sup>230 231</sup> Natomiast porównanie wyników kobiet ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym (C-NT) z normotensyjnymi (C-K) wykazało wyjściowo istotnie wyższe stężenie kwasu moczowego,

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

cholesterolu całkowitego, trójglicerydów oraz transaminazy asparaginianowej w grupie z nadciśnieniem. W tym przypadku, mimo, że wartości te nadal mieściły się w granicach normy przyjętych przez laboratorium analizujące próbki krwi kobiet biorących udział w badaniu, to wyniki te mogą świadczyć o obecnych już w układzie sercowo-naczyniowym i gospodarce lipidowej zaburzeniach i odzwierciedlać zwiększone ryzyko powikłań u tych pacjentek.<sup>3 5</sup>

**Profil wartości obwodowego ciśnienia tętniczego w ciąży niepowikłanej**

W przedstawianej pracy kierunek zmian w zakresie wartości ciśnienia tętniczego mierzonego obwodowo nad tętnicą ramienną zaobserwowany na przestrzeni kolejnych miesięcy ciąży fizjologicznej nie odbiegał w istotnym stopniu od prezentowanych we wcześniejszych badaniach dotyczących tego tematu.<sup>232 233</sup> Wartości ciśnienia obwodowego – zarówno skurczowego jak i rozkurczowego generalnie stopniowo malały w pierwszej połowie ciąży osiągając najniższe wartości około 20 t.c., a następnie wzrastały aż do rozwiązania okołoporodowo osiągając w ABPM wartości najwyższe podczas całego okresu obserwacji. Natomiast nieraportowanym dotychczas zjawiskiem był zaznaczony – zarówno w analizach ABPM, jak i w pomiarach ambulatoryjnych – przejściowy wzrost ciśnienia w 9-16 t.c. względem niższych wartości pomiarów na pierwszej wizycie – przed 8 t.c. jak i względem wartości obserwowanych później. Można ten wzrost wytłumaczyć fizjologicznym rozwojem krążenia maciczno-łożyskowego. Do momentu wykształcenia łożyska zwiększająca swoje wymiary macica ciężarnej staje się dużym, bogato unaczynionym narządem, zwiększa się powierzchnia łożyska naczyniowego, jak również całkowity opór obwodowy, co prowadzi w rezultacie wraz z przewodnictwem i pomimo uogólnionej wazodylatacji związanej z wpływem hormonów, do wzrostu systemowego ciśnienia tętniczego u ciężarnej. W momencie gdy prawidłowo wykształcone łożysko podejmuje pracę, dzięki zanikowi warstwy mięśniowej końcowych odcinków tętnic spiralnych je tworzących, opór ten zostaje w dużej mierze zredukowany. Zjawisko krótkotrwałego, przejściowego wzrostu wartości ciśnienia podczas I trymestru nie było dotychczas opisywane – prawdopodobnie nie zostało ono uchwycone ze względu na mniejszą częstotliwość wykonywanych badań, a także wykonywanie pomiarów dopiero od 12 t.c. lub jeszcze później. Ten przejściowy wzrost był prawdopodobnie, po uśrednieniu wyników, przyczyną braku istotnej statystycznie różnicy pomiędzy I a II trymestrem, obecnej przy porównaniu II i III trymestru. Brak istotnej różnicy pomiędzy pomiarami w I i II trymestrze oraz istotny wzrost ciśnienia w zaawansowanej ciąży stwierdzili również Siamopoulos i wsp. oceniając wyniki ABPM u 22 przebadanych kobiet.<sup>234</sup>

Porównanie różnych metod oceny ciśnienia obwodowego, tzn. pomiarów w gabinecie lekarskim ze średnimi wartościami ciśnienia z całej doby, okresu snu i okresu aktywności dziennej ustalonymi w ramach ABPM, wykazało, że u zdrowych ciężarnych średnie wartości ciśnienia w ciągu dnia były wyższe niż mierzone w spoczynku w gabinecie lekarskim. Różnica ta w przypadku ciśnienia skurczowego zwiększała się stopniowo wraz z czasem trwania ciąży najprawdopodobniej odzwierciedlając narastającą reakcję presyjną na wysiłek fizyczny związany z podejmowaniem przez pacjentki ich codziennych zajęć. Podobnie, wraz z wartością średniego ciśnienia skurczowego podczas dnia, wzrastała też średnia całodobowa ciśnienia skurczowego w ABPM, początkowo niższa od pomiaru ambulatoryjnego nawet o 7 mmHg, w ostatnich 2 miesiącach ciąży przewyższyła SBP

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

mierzone w gabinecie. W przypadku ciśnienia rozkurczowego pomiary gabinetowe DBP były podczas całego czasu trwania ciąży niższe od ocenianych w ABPM w okresie aktywności dziennej, ale w przeciwieństwie do SBP różnica pomiędzy pomiarem DBP w gabinecie a średnią ciśnienia rozkurczowego z godzin aktywności dziennej w ABPM stopniowo malała. W 8 i 9 miesiącu wartości te nie różniły się istotnie. Za stopniowy wzrost wartości DBP wydaje się odpowiadać narastanie objętości wewnątrznaczyniowej i wzrost częstości pracy serca towarzyszące zaawansowanej ciąży. Analizując wyniki ABPM zauważono również, że u zdrowych ciężarnych dobową zmienność ciśnienia tętniczego była mniejsza w ciąży niż popołożowo, nawet mimo większej częstości prawidłowego profilu dobowego ciśnienia typu *dipper* podczas trwania ciąży, prawdopodobnie na skutek niższych dobowych wartości ciśnienia w ciąży. Mniejsza liczba pacjentek z prawidłowym spadkiem ciśnienia w godzinach nocnych (*dipper*) w ocenie popołożowej wynika najprawdopodobniej z zaburzenia ciągłości snu badanych w związku z karmieniem niemowlęcia. Dla uniknięcia wpływu tego typu czynników należałoby porównać wartości ciśnienia podczas ciąży z prekonceptyjnymi u tych samych pacjentek, ale dane te w większości przypadków w prezentowanym badaniu nie były dostępne, lub ocenić ABPM po co najmniej roku od porodu. Planowana jest dalsza okresowa obserwacja grupy badanej również pod tym kątem. Średnie wartości ciśnienia w ABPM podczas ciąży niepowikłanej dotychczas publikowane (np. zawarte w tabeli 4) okazały się być w większości nieco niższe od stwierdzonych w badaniu własnym, natomiast kierunek zmian podczas ciąży był podobny.<sup>2 60</sup> Zasadność stosowania ABPM i adekwatność uzyskanych tą drogą wyników wartości ciśnienia dla oceny stanu ciężarnych normotensyjnych i pacjentek w ciąży powikłanej nadciśnieniem nie jest już kwestionowana.<sup>2 60 234 235 236 237 238 239</sup> Aktualnie w piśmiennictwie dotyczącym zastosowania ABPM w ciąży większość prac skupia się na możliwościach wczesnego zidentyfikowania pacjentek z wysokim ryzykiem wystąpienia stanu przedzręczawkowego.<sup>240 241</sup> Natomiast w przedstawianej pracy własnej ocena profilu dobowego miała służyć przede wszystkim dokładnej, regularnej, okresowej ocenie wartości ciśnienia u pacjentki, wykluczeniu efektu białego fartucha występującego dość często w tej populacji i potwierdzeniu zasadności włączenia lub nie leczenia hipotensyjnego. Dokładniejsze opracowanie statystyczne samych wyników ABPM wykraczało poza ramy niniejszego opracowania.

**Profil ciśnienia centralnego, parametrów analizy fali tętna i PWV w ciąży niepowikłanej**

W prezentowanym badaniu ocena ciśnienia centralnego metodą tonometrii aplanacyjnej u kobiet w ciąży niepowikłanej wykazała wartości AoSP podobne w swym zakresie (od 95,6 do 103 mmHg) do opisywanych w innych pracach, gdzie średnie AoSP wynosiło pomiędzy 90 a 96 mmHg,<sup>242 243 244 245 244, 246</sup> a w III trymestrze od 99 do 105 mmHg,<sup>216 214 213 247</sup> natomiast tak szczegółowe dane jak comiesięczne odnośnie profilu wartości ciśnienia centralnego, jak i innych parametrów analizy fali tętna, nie były jak dotąd dostępne w piśmiennictwie. W badaniu własnym ciśnienie w aorcie przejściowo wzrastało w I trymestrze ciąży, czego nie raportowano jak dotąd w żadnym z badań dostępnych w literaturze, a następnie malało osiągając najniższe wartości w 17-24 tygodniu ciąży. Począwszy od 25 tygodnia ciśnienie centralne stopniowo rosło aż do końca ciąży, z dalszym wzrostem wartości popołożowo. W przypadku aortalnego ciśnienia skurczowego, jak również ciśnienia tętna różnice te były istotne statystycznie pomiędzy wartościami we wszystkich ocenianych okresach, a w przypadku ciśnienia rozkurczowego jedynie pomiędzy II a III trymestrem ciąży. Obniżenie AoSP

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

w II trymestrze względem wartości w I i III opisywano również w pracy Delachaux i wsp.<sup>217</sup> Danych odnośnie popołożowych wartości ciśnienia centralnego u kobiet po niepowikłanej ciąży w literaturze brakuje w ogóle. Porównanie z grupą zdrowych kobiet nieciążarnych nieodbiegających wiekiem i wartością BMI, wykazało, że wartości skurczowego ciśnienia centralnego były w kolejnych trymestrach ciąży niepowikłanej permanentnie niższe od stwierdzanych w grupie kontrolnej, ale różnica ta nie była istotna statystycznie.

W prezentowanej pracy oceniano takie parametry sztywności tętnic, jak ciśnienie wzmocnienia (AP) i wskaźnik wzmocnienia (Alx, Alx-75HR) oraz prędkość fali tętna (PWV), a także nowy marker podatności naczyń – wzmocnienie ciśnienia tętna (PPAmplific.), przebadane dotychczas głównie w populacji ogólnej i bez związku z ciążą.

Wartości ciśnienia wzmocnienia i wskaźnika wzmocnienia spadały w ciąży w badanej grupie zdrowych kobiet ciężarnych względem wartości stwierdzanych poza ciążą, z przejściowym okresem wzrostu (podobnie jak miało to miejsce w przypadku wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego centralnego i obwodowego) w 9-12 tygodniu ciąży i utrzymywały się na podobnym poziomie aż do okresu porodu, nawet z tendencją spadkową okołoporodowo. Po skorygowaniu Alx względem częstości pracy serca, jako czynnika wpływającego w sposób istotny na wartość Alx okazało się, że Alx-75HR po zajściu w ciążę gwałtownie spada w porównaniu z grupą zdrowych kobiet nieciążarnych, ale następnie, wraz z zaawansowaniem ciąży stopniowo wzrasta, zwłaszcza w III trymestrze ciąży. Okres popołożowy wiązał się z gwałtownym co najmniej 2-3-krotnym istotnym statystycznie wzrostem wszystkich trzech parametrów - wartości ciśnienia wzmocnienia, jak również skorygowanego i nieskorygowanego wskaźnika wzmocnienia, które przekraczały nie tylko te stwierdzane w ciąży, ale również te z ciążą niezwiązane. Wartości nieskorygowanego wskaźnika wzmocnienia u zdrowych kobiet ciężarnych w innych pojedynczych badaniach zachowywały się podobnie.<sup>218 244</sup>

Z kolei wartość skorygowanego Alx (Alx-75HR) w prezentowanym badaniu wzrastała w ciąży od 2% w pierwszych 8 tygodniach ciąży do 11% okołoporodowo i sięgając 19% popołożowo. W piśmiennictwie brakuje danych odnośnie profilu wartości tego parametru, a te które są dostępne – są rozbieżne. W przekrojowym badaniu Khalil i wsp. stwierdzono, że średnia wartość tego parametru podczas ciąży nie zmienia się istotnie i w każdym trymestrze wynosi około – około 16%. Dane te pochodzą z przebadania dużej populacji – ponad 500 kobiet, ale zróżnicowanej etnicznie, w której przeważająca większość pań badana była podczas ciąży tylko raz, a jedynie 45 pacjentek zbadano trzykrotnie – jednorazowo w każdym trymestrze. Zakres wartości Alx-75HR w tej subpopulacji mieścił się pomiędzy 5 a 35%.<sup>246</sup> Natomiast bardziej zbliżone do wyników własnego badania są obserwacje Delachaux i wsp. z 2005 roku oraz wyniki pracy Robb i wsp. z 2009 roku dotyczące m.in. zachowania się wartości Alx-75HR podczas ciąży. Badanie autorstwa Robb i wsp. było małym, ale perspektywnym badaniem, które objęło 22 ciężarne oceniane w 16, 24, 32 i 37 t.c., a następnie co najmniej 7 tygodni po porodzie. Profil Alx-75HR w tym projekcie odpowiadał uzyskanemu w badaniu własnym, za wyjątkiem danych popołożowych. Po 7 tygodniu ciąży od porodu autorzy pracy angielskiej nie stwierdzili dalszego wzrostu Alx-75HR względem wartości pod koniec ciąży, tak silnie zaznaczonego



**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

w badaniu własnym. W badaniu Robb i wsp. nie porównywano także wyników kobiet w ciąży prawidłowej z nieciężnymi. W badaniu Rönnback i wsp. z 2005 roku oraz Avni i wsp. z 2010 roku udostępniono wyłącznie średnią dla Alx-75HR u kobiet w III trymestrze ciąży – odpowiednio 8% (u 26 kobiet)<sup>214</sup> i 12,33% (u 54 kobiet).<sup>243</sup>

Spadek Alx w ciąży względem kobiet nieciężnych można wytłumaczyć wazodilatacyjnym i zmniejszającym napięcie ścian naczyń wpływem hormonów mediowanym najprawdopodobniej głównie i między innymi przez zwiększoną produkcję tlenu azotu. Mechanizm ten jest upośledzony w przypadku nadciśnienia tętniczego, ze względu na uszkodzenie funkcji śródbłonna, przerost ściany naczyń, również w NT podczas ciąży, a zwłaszcza w NT ciążą indukowanym.

W większości prac dostępnych w literaturze dotyczących tematu ciśnienia centralnego i analizy fali tętna w ciąży niepowikłanej, które ukazały się dotychczas, opisywane są dane uzyskane na podstawie pojedynczych pomiarów u ocenianych ciężarnych, bez prospektywnej obserwacji kobiet z grupy badanej<sup>217 244 245 248</sup> i zazwyczaj dotyczą one tylko III trymestru ciąży.<sup>213 214 216 242 243 245</sup> Liczebność grup badanych była w dostępnych pracach oceniających PWA w ciąży niepowikłanej zazwyczaj niewielka – od 22 do 69 kobiet. Tylko w jednym z badań liczba ta sięgnęła 193 jednorazowo przebadanych kobiet, podzielonych następnie w zależności od trymestru ciąży, w którym zostały zrekrutowane.<sup>244</sup>

Na tym tle na uwagę zasługują wyniki dwóch analiz udostępnionych w ostatnim czasie. Pierwsza – dotycząca populacji japońskiej, opublikowana *on-line* w lutym tego roku, dotyczy 830 ciężarnych, z których 67 oceniano częściej niż raz podczas badania, wykazała, że AoSP i Alx-75HR spadają w pierwszej połowie ciąży, a następnie wzrastają aż do rozwiązania, co pozostaje w zgodzie z wynikami niniejszego opracowania. W badaniu japońskim stwierdzono również, że parametry centralne - AoSP, a zwłaszcza Alx-75HR lepiej odzwierciedlają zmiany związane z prawidłowo przebiegającą ciążą niż ciśnienie obwodowe, w przypadku Alx-75HR w sposób od SBP niezależny, co według autorów uzasadniałoby stosowanie oceny PWA w ciąży jako dodatkowego i niezależnego źródła informacji o stanie układu krążenia ciężarnej względem tradycyjnego pomiaru SBP.<sup>249</sup>

Druga analiza, to badanie Khalil i wsp.<sup>250</sup> opublikowane w 2009 roku, dotyczące grupy 541 kobiet, z których 496 zbadano raz podczas całej ciąży, a 45 pań trzykrotnie - raz w każdym trymestrze ciąży. W badaniu tym okazało się m.in., że analizując dane dla całej grupy badanej nie stwierdzono istotnych zmian w przebiegu ciąży, natomiast ocena wyników dla subpopulacji badanej trzykrotnie w czasie ciąży wykazała – podobnie do danych z pracy własnej – spadek wartości AP i Alx-75HR w I i II trymestrze, a następnie wzrost w III trymestrze ciąży.<sup>246</sup> Wyniki tego badania sugerują, że metoda badania prospektywnego z kilkakrotnym podczas każdej ciąży powtórzeniem w określonych odstępach czasu pomiaru badanych parametrów, mimo, że trudniejsza do przeprowadzenia, zwłaszcza przy tak specyficznej populacji jaką są kobiety ciąży, może lepiej odzwierciedlać zachowanie się parametrów PWA niż badanie przekrojowe.

Predkość fali tętna (PWV) u kobiet w ciąży niepowikłanej wzrastała w badanej populacji stopniowo w czasie ciąży – od 6,75 m/s do 7,08 m/s, przy czym wzrost ten był istotny jedynie

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

między II a III trymestrem, popołogowo wartość tego parametru spadała. Różnica pomiędzy PWV u ciężarnych (grupa C-K) a PWV u kobiet nieciężarnych (grupa Z-K) nie osiągnęła istotności statystycznej, niezależnie który trymestr porównywano. W pracach dostępnych w literaturze opublikowanych w ostatnim czasie pojawiły się dane odnośnie PWV mierzonego na tętnicach promieniowej i szyjnej u kobiet w ciąży - ale w większości przypadków są to tylko wartości średnie z małych badań przekrojowych oceniających jednorazowo małe grupy ciężarnych, zazwyczaj w III trymestrze ciąży. Wyniki tych badań wskazują na wartości PWV u kobiet w ciąży niepowikłanej rzędu – od 5,1 m/s do 7,5 m/s,<sup>244 251</sup> a nawet 9,6 m/s w ocenie metodą kardioimpedancji.<sup>213</sup> Podobnie jak w prezentowanej pracy wielkość PWV w tych badaniach nie zmieniała się istotnie wraz z czasem trwania ciąży. Jedynie w badaniu Robb i wsp. wspomnianym powyżej dotyczącym 22 normotensyjnych ciężarnych zauważono wzrost PWV od 16-24 t.c. do porodu, bez różnic w badaniu popołogowym względem ostatniego badania w ciąży.<sup>252</sup>

### **Odmienności pomiędzy wartościami PWV i Alx-75HR w ciąży niepowikłanej**

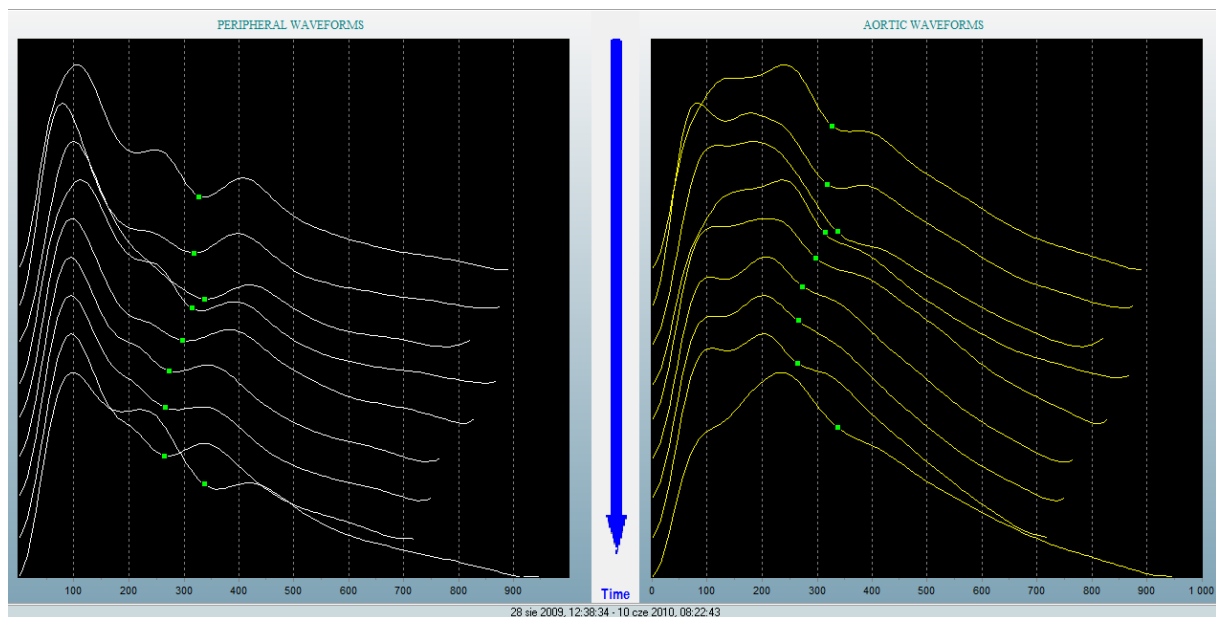
W analizie danych dotyczących profilu wartości PWA w ciąży niepowikłanej zauważalna jest dyskrepancja pomiędzy tendencjami w zachowaniu się wskaźnika wzmocnienia (Alx-75HR) i prędkości fali tętna – dwóch parametrów uznawanych za miarę sztywności dużych tętnic, z których pierwszy po zajściu w ciążę maleje względem wyników u kobiet nieciężarnych, wzrastając stopniowo wraz z czasem trwania ciąży, istotnie dopiero w III trymestrze i z gwałtownym wzrostem popołogowo, podczas gdy PWV od początku ciąży stopniowo wzrasta, już w I trymestrze nieistotnie przewyższając wartości spotykane u kobiet w podobnym wieku i z podobnym BMI niebędących w ciąży. W przypadku tak specyficznego, dynamicznie zmieniającego się w czasie stanu jakim jest ciąża układ krążenia kobiety musi zachować integralność i pełnić nadal swoje funkcje w warunkach narastającego przeciążenia. Tłumacząc rozbieżności pomiędzy kierunkiem zmian dwóch podstawowych parametrów określających sztywności naczyń – PWA i Alx – można uznać uogólniając, że zmiany prędkości fali tętna odzwierciedlają całościowo możliwości adaptacyjne układu krążenia do ciąży, natomiast wskaźnik wzmocnienia wyraża sprawność mechanizmów adaptacji do zwiększonej objętości wewnątrznaczyniowej, rozrastającej się powierzchni łożyska naczyniowego i zwiększającego się obszaru tkanek do zaopatrzenia (macicy, łożyska i płodu). PWV wydaje się odzwierciedlać zmiany strukturalne naczyń, które podczas niepowikłanej ciąży są czasowe i odwracalne. Z kolei Alx jest parametrem bardziej złożonym fizjologicznie, określającym interakcję nakładających się fal w obrębie aorty – wychodzącej i odbitej, zależnym od takich czynników jak częstość pracy serca (czas wyrzutu), funkcja lewej komory, wartość ciśnienia, wiek, wzrost czy płeć, a także wielkość oporu obwodowego czy samą PWV, co udowodniono w badaniach dotyczących populacji ogólnej.<sup>253 254 255</sup> W przypadku ciąży niepowikłanej Alx maleje z racji wazodylatacji i tachykardii kompensujących zwiększenie objętości krwi krążącej i wielkość łożyska naczyniowego. W związku z rozszerzeniem łożyska naczyniowego punkt odbicia fali tętna w ciąży przesuwają się dalej od serca, natomiast wzrastająca częstość pracy serca powoduje skrócenie czasu trwania wyrzutu co zmniejsza szansę na nałożenie się fali odbitej na wychodzącą z lewej komory serca podczas skurczu. Trudno ocenić, biorąc pod uwagę wymienione cechy, czy zastosowanie pomiaru Alx przełożyłoby się na większą czułość i szybkość wykrywania powikłań NT w ciąży, dając możliwość zareagowania na wcześniejszym etapie niż

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

miałoby to miejsce na podstawie oceny PWV, czy też prowadziłoby do dużej niespecyficzności i wyników fałszywie dodatnich. Istnieją doniesienia, że Alx zmienia się również w zależności od insulinooporności, aktywności układu autonomicznego czy obecności stanu zapalnego,<sup>256 153</sup> co stanowiłoby jeden z argumentów wyjaśniających wzrost wartości tego parametru w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym, zwłaszcza w szczególnej postaci tego stanu jakim jest stan przerzucawkowy.

W prezentowanej pracy zaobserwowano, że podstawowe parametry charakteryzujące układ krążenia takie jak częstość pracy serca, obwodowe i centralne ciśnienie krwi wracają po porodzie szybciej do normy, niż bardziej szczegółowe - takie jak parametry analizy kształtu fali tętna (np. Alx, AP, AoPP, PPAmplific.) obrazujące nie tylko zmiany w wolemii czy rzucie serca, ale także zmiany strukturalne ścian naczyń i serca, które rozwinęły się podczas trwania ciąży i które wymagają więcej czasu niż 6 tygodni, aby powrócić do stanu sprzed ciąży. Zmiany te prawdopodobnie utrzymują się tym dłużej im bardziej przeciąga się okres ciszy hormonalnej po urodzeniu dziecka. Dane w literaturze dotyczące oceny poszczególnych danych z analizy PWA w okresie popołożowym są skąpe, wrywkowe i w niewielu pracach oceniane.<sup>199 212 252</sup>

**Rycina 31.** Zmiana kształtu fali tętna nad tętnicą promieniową i w aorcie wraz z rozwojem ciąży na przykładzie jednej z pacjentek z grupy C-K (wizyty od W1 do W9).



**Wpływ leków hipotensyjnych na PWA i PWV u ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym**

W momencie rozpoczęcia badań do niniejszego opracowania w piśmiennictwie nie były dostępne żadne dane odnośnie oceny wpływu hipotensyjnej interwencji farmakologicznej na parametry ciśnienia centralnego i analizy fali tętna u ciężarnych kobiet z nadciśnieniem tętniczym.

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

W niektórych pracach zaznaczono, że część ocenianych pacjentek przyjmowała leki obniżające ciśnienie krwi – głównie labetalol, metyldopę i nifedypinę – ale ujmowane to było jedynie jako element charakterystyki populacji, a nie oceniano wpływu leków na parametry PWA i PWV przed i po włączeniu terapii u ocenianych ciężarnych. Pomiar parametrów hemodynamicznych był wykonywany w tych badaniach tylko raz - już po włączeniu leku i w związku z tym bez możliwości porównania z wynikami sprzed podania jego pierwszej dawki u danej pacjentki, oraz z zastosowaniem innych metod niż tonometria aplanacyjna – głównie echokardiografii lub kardiografii impedancyjnej.<sup>213 216</sup> Przykładem jest badanie Tihtonen i wsp.<sup>213</sup>, w którym w grupach badanych metodą kardiografii impedancyjnej 5 z 20 pacjentek ze stanem przedzręczawkowym i 8 z 18 pacjentek z nadciśnieniem przewlekłym przyjmowało labetalol (w dawkach od 200-600 mg/dobę). Autorzy porównali co prawda wyniki pacjentek przyjmujących lek z wynikami pacjentek nieleczonych z uwzględnieniem rodzaju nadciśnienia tętniczego w ciąży, nie znajdując istotnych statystycznie różnic w wartościach PWV, SBP, DBP, SVRI (*systemic vascular resistance index*), a nawet HR, ale jak sami przyznali - uzyskane wyniki nie upoważniały do wnioskowania, że leczenie jest bez znaczenia dla hemodynamiki układu krążenia, zwłaszcza, że średnie wartości wszystkich tych parametrów okazały się być nieistotnie, ale jednak wyższe (nawet HR i BP) u leczonych labetalolem kobiet z preeklampsją niż w grupie z preeklampsją żadnego leku nie przyjmującej. W innych badaniach oceniających skuteczność hipotensyjną labetalolu lek ten okazywał się skuteczny w zakresie kontroli ciśnienia tętniczego na obwodzie, również w nadciśnieniu indukowanym ciążą.<sup>108 109 257</sup>

Metyldopa, lek I rzutu w NT w ciąży według obowiązujących wytycznych,<sup>1 2</sup> ze względu na wpływ rozszerzający tętnice obwodowe, powinna mieć korzystny wpływ na ciśnienie centralne i kształt fali tętna (Aix, AP), podobnie jak blokery kanału wapniowego oddalając punkt odbicia fali tętna ku obwodowi. Wydaje się, że lek ten rozszerza naczynia nie tylko w mechanizmie działania na receptory alfa, ale również poprzez wpływ na układ współczulny poprawiając produkcję tlenu azotu w śródbłonku naczyniowym - korzystne działanie wazodylatacyjne w tym mechanizmie stwierdzono w badaniach eksperymentalnych na zwierzętach.<sup>104</sup> Byłoby to szczególnie korzystne w przypadku pacjentek z NIC gdzie funkcja śródbłonka jest upośledzona z racji choroby, a zwiększenie produkcji NO poprawiłoby zagrożone przepływy w naczyniach nerkowych.

Od 2006 roku do chwili obecnej pojawiło się tylko jedno badanie oceniające wpływ podania leków hipotensyjnych na wartość parametrów ciśnienia centralnego i PWV ocenianych metodą tonometrii aplanacyjnej – badanie Khalil i wsp. z 2009 roku.<sup>258</sup> Dotyczyło ono właśnie metyldopy. Wnioski z tej pracy były częściowo zbieżne z własnymi przedstawionymi powyżej, jednak grupa badana i metodyka były nieco inne, stąd nie można bezpośrednio porównać uzyskanych przez Khalil i wsp. wyników z pochodzącymi z własnej pracy. W badaniu brytyjskim oceniano wpływ metyldopy na ciśnienie centralne wyłącznie u kobiet z nadciśnieniem indukowanym ciążą (powikłanym lub nie wystąpieniem preeklampsji), porównując wyniki przed włączeniem leku (stosowanego w pierwszej dobie w dawce 1 g/dobę, a następnie 750-1500 mg/dzień), z wynikami po 24-48 h od jego pierwszorazowego podania. Wydaje się, że po dobie lub dwóch trudno oczekiwać rozwinięcia się pełnego działania leku hipotensyjnego – taki schemat oceny wpływu terapii w badaniu wynikał prawdopodobnie z doboru populacji badanej. U pacjentek z NIC wartości ciśnienia zwykle wzrastają

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

szybko i do dużych wartości, a leczenie samą metyldopą jest zazwyczaj w krótkim czasie niewystarczające do opanowania nadciśnienia tętniczego. Z kolei wyniki własne dotyczą populacji składającej się w przeważającej większości z kobiet ciężarnych z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym przewlekłym, które ma znacznie łagodniejszy przebieg, nie wymaga tak szybko intensyfikacji farmakoterapii i stałej opieki ginekologa-położnika, co pozwoliło na dłuższy okres obserwacji badanej grupy w ramach opieki ambulatoryjnej. Zaskakujące okazały się różnice w stopniu obniżenia ciśnienia obwodowego i centralnego pomiędzy badaniem Khalil i wsp., a prezentowanym, obecne mimo zastosowania podobnej dawki leku, a jednocześnie znacznie krótszego w badaniu brytyjskim czasu jego przyjmowania do momentu reewaluacji. W badaniu Khalil i wsp. na skutek leczenia metyldopą SBP zmniejszyło się średnio o 13,7 mmHg w grupie z niepowikłanym NIC i aż o 26,7 mmHg w grupie z NIC powikłanym PE, natomiast AoSP spadło odpowiednio o 13,9 mmHg i o 26,7 mmHg, podczas gdy w prezentowanym badaniu własnym metyldopa obniżyła SBP i AoSP również istotnie statystycznie, ale o 9,06 mmHg dla SBP i 8,47 mmHg dla AoSP.

Różnice pomiędzy wynikami własnymi i danymi z badania Khalil i wsp. mogą wynikać z co najmniej czterech czynników:

- krótkiego czasu od podania leku do jego reewaluacji (doba do dwóch), który pozwolił autorom badania z Homerton University Hospital w Londynie uniknąć wpływu czasu zaawansowania ciąży na uzyskiwane wyniki (wartości ciśnienia tętniczego w drugiej połowie ciąży stopniowo wzrastają), a który w badaniu własnym mógł relatywnie osłabić zaobserwowane działanie leku ze względu na 2- do 6-tygodniowy okres od podania leku do ponownej oceny parametrów;
- faktu, że w przypadku populacji ciężarnych z nadciśnieniem indukowanym ciążą jednym z podstawowych, postulowanych mechanizmów wzrostu ciśnienia jest wazokonstrykcja, którą metyldopa jako ośrodkowy wazodilatator miała szansę zniwelować, a której w takim nasileniu nie ma w niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym uprzednio istniejącym towarzyszącym ciąży;
- większej różnorodności w grupie z interwencją farmakologiczną w badaniu własnym - w tej grupie przeważały pacjentki z NTP, ale znalazły się również ciężarne z łagodnie przebiegającym NIC, u 4 pacjentek rozwinął się w późniejszym okresie czasu stan przedzucawkowy, a czas trwania ciąży kiedy rozpoczęto leczenie hipotensyjne nie ograniczał się tylko do drugiej połowy ciąży;
- ewentualnego wpływu innych leków, które powinny być podawane według wytycznych pacjentkom z NIC wymagającym hospitalizacji – tj. siarczan magnezu w ramach prewencji rzucawki, który mimo, że nie jest uznawany za lek hipotensyjny to ma jednak takie działanie, a którego zastosowania nie wykluczono w założeniach badania angielskiego.

W badaniu własnym zaobserwowano po zastosowaniu metyldopy redukcję również w zakresie ciśnienia wzmocnienia (AP) i wskaźnika wzmocnienia (Alx), ale – w przeciwieństwie do podgrupy ze stanem przedzucawkowym z badania Khalil i wsp.,<sup>258</sup> nie osiągnęła ona poziomu istotności statystycznej. Według hipotez dotyczących patofizjologii nadciśnienia tętniczego indukowanego ciążą i preeklampsji, u kobiet ze stanem przedzucawkowym dochodzi do szeregu

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

zaburzeń w obrębie układu sercowo-naczyniowego dotyczących śródbłonna, układu krzepnięcia, gospodarki węglowodanowej i lipidowej, czy produkcji wolnych rodników, które w rezultacie zmieniają strukturę ścian tętnic zmniejszając między innymi ich podatność. Wysokie ciśnienie tętnicze – mimo, że jest bardziej objawem niż przyczyną NIC – jeśli nie jest kontrolowane to nasila procesy patologiczne poprzez reaktywne obkurczenie naczyń obwodowych, również w krążeniu maciczno-łożyskowym, i powoduje dalsze zmniejszenie perfuzji tkanek. Z tego powodu wpływ skutecznego obniżenia ciśnienia tętniczego za pomocą działającej wazodilatacyjnie metyldopy na parametry obrazujące falę odbitą (AIx-75HR, AP) ma prawo być silniej wyrażony w przypadku populacji kobiet z NIC (w badaniu angielskim), niż populacji w której przeważają kobiety z niepowikłanym NT przewlekłym (własna grupa badana). Dodatkowo niektórzy autorzy postulują korzystny bezpośredni wpływ alfa-metyldopy na naczynia i procesy zapalne w łożysku, co również mogłoby być przyczyną uzyskiwania lepszych rezultatów w NIC, a z drugiej dawało nadzieję na prewencję ewentualnych powikłań nadciśnienia w przypadku stosowania metyldopy w NTP.<sup>106 259 260 261</sup>

Nie można ze względów etycznych przeprowadzić prospektywnego badania porównującego przebieg ciąży u nieleczonych kobiet z nadciśnieniem tętniczym, z przebiegiem ciąż, w których ciśnienie tętnicze obwodowe i centralne byłoby ściśle kontrolowane za pomocą metyldopy. W piśmiennictwie dostępne są tylko retrospektywne metaanalizy porównujące częstość powikłań w przypadku kontrolowanego lub nie ciśnienia tętniczego obwodowego u kobiet z NTP czy NIC niepowikłanym białkomoczem, z zastosowaniem metyldopy lub innych leków hipotensyjnych. Analizy te wykazały, że precyzyjna kontrola wartości ciśnienia obwodowego w łagodnym i umiarkowanym NTP redukuje w sposób istotny jedynie częstość wystąpienia ciężkiego nadciśnienia tętniczego, inne korzystne efekty były obecne, ale w stopniu nieistotnym statystycznie, natomiast w przypadku NIC niepowikłanego dane dostępne w literaturze okazały się niewystarczające do wyciągnięcia wniosków.<sup>262 74</sup> Niemniej obie te metaanalizy dotyczą prac w których porównywano efekty działania leków hipotensyjnych na ciśnienie obwodowe u kobiet w ciąży, a nie centralne.

W przedstawianym badaniu podjęto próbę oceny wpływu metoprololu oraz nifedypiny – jako dozwolonych w ciąży (od II trymestru) leków drugiego rzutu w przypadku nieosiągnięcia wartości docelowych ciśnienia obwodowego (< 140/90 mmHg) za pomocą metyldopy w monoterapii. Okazało się, że w badanej populacji ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym tylko 6 pacjentek wymagało silniejszego działania hipotensyjnego niż osiągnięty z zastosowaniem samej metyldopy w maksymalnej dawce. W przypadku dwóch z nich obserwacja działania leku nie mogła być kontynuowana w ramach przedstawionego badania ze względu na przebieg choroby i konieczność intensywnej, wielolekowej terapii oraz hospitalizacji na oddziale ginekologiczno-położniczym (1 pacjentka z ciężkim NIC z PE i 1 ciężarna z PE nałożonym na NTP), obserwowano natomiast pozostałe cztery ciężarne – wszystkie z NT uprzednio istniejącym. Po próbie włączenia u dwóch z nich blokera kanału wapniowego – nifedypiny musiano ten lek odstawić ze względu na nietolerowane przez pacjentki działania niepożądane – tachykardię, rzuty gorąca, ogólne złe samopoczucie po zastosowaniu leku. W związku z tym u wszystkich 4 ciężarnych wymagających intensyfikacji terapii włączono metoprolol. Nifedypina jest lekiem dobrze tolerowanym w leczeniu hipotensyjnym w ciąży, ale jak się okazało nie bez jednoczesnego stosowania spowalniającego tętno beta- lub alfa,beta-blokera. Jak wynika

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

z obserwacji własnych, dotyczących np. pacjentek z ciężkim wtórnym nerkopochodnym nadciśnieniem tętniczym w ciąży, dodanie nifedypiny do wcześniej stosowanego labetalolu albo przy jednoczesnym leczeniu metoprololem (zazwyczaj wraz z metyldopą jako lekiem I rzutu) niweluje negatywny wpływ tego dihydropirydynowego blokera kanału wapniowego na już i tak obecną w ciąży tachykardię. Prawdopodobnie w razie konieczności dalszej intensyfikacji terapii te same pacjentki, które nie tolerowały nifedypiny jako leku II rzutu mogłyby go przyjmować bez problemu przy uprzednim włączeniu beta-adrenolityku. W związku z wycofaniem w zeszłym roku nifedypiny z polskiego rynku farmaceutycznego obserwacja ta może być istotna w przypadku stosowania u ciężarnych innego leku z tej grupy, co do którego są dane w piśmiennictwie dla stosowania w nadciśnieniu w ciąży, a który jak dotąd jest w Polsce dostępny – nitrendypiny.<sup>86-91</sup>

W przeprowadzonym badaniu dołączenie metoprololu do uprzednio stosowanej metyldopy miało miejsce tylko u 4 pacjentek z grupy badanej stąd uzyskane wyniki trudno jednoznacznie interpretować. U leczonych pacjentek dołączenie beta-adrenolityku wiązało się z dalszym spadkiem wartości ciśnienia obwodowego i centralnego – o odpowiednio 6 mg i 4,5 mmHg, przy czym porównując redukcję AoSP względem redukcji w zakresie SBP wydaje się, że dołączenie metoprololu do schematu leczenia – zgodnie z przewidywaniami - mniej wpłynęło na ciśnienie centralne niż obwodowe, ponieważ przy monoterapii metyldopą redukcja AoSP była tylko o 0,59 mmHg mniejsza od redukcji SBP, podczas gdy dołączenie metoprololu skutkowało różnicą o 1,5 mmHg w tym zakresie. Wzrost SPTI, ciśnienia końcowo-skurczowego i SEVR również pozostaje w zgodzie w prognozowanym wpływie beta-blokera na kształt fali tętna w aorcie ze względu na zahamowanie związanego z rozwojem ciąży wzrostu częstości pracy serca u ciężarnej. Wartości AP, Alx, Alx-75HR i PWV zostały zredukowane względem wartości wyjściowych bardziej, co zaskakujące, niż po zastosowaniu samej metyldopy.

W piśmiennictwie dane dotyczące wpływu metoprololu na ciśnienie centralne i PWV są skąpe i dotyczą bursztynianu metoprololu, a nie winianu sprawdzonego w ciąży, natomiast na temat wpływu metoprololu na PWA i PWV u ciężarnych nie ma żadnych publikacji. Z badań dotyczących populacji ogólnej znaleziono dwa odnoszące się do wpływu metoprololu na parametry centralne. W badaniu Kampus i wsp., dotyczącym 80 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym porównano efekty rocznej terapii metoprololem i nebiwololem wykazując przewagę drugiego leku, ze względu na jego istotny wpływ na wartość ciśnienia centralnego, którego przy podobnym wpływie na ciśnienie obwodowe nie wykazał kardioselektywny i pozbawiony komponenty wazodilatacyjnej metoprolol. Żaden z leków nie wpłynął istotnie w tym badaniu na wartość Alx ani PWV.<sup>263</sup> Natomiast w badaniu Hefernan i wsp. metoprolol okazał się lepszy od atenololu, ze względu na brak istotnego wzrostu Alx przy jego stosowaniu, przy podobnym efekcie hipotensyjnym ocenianym obwodowo dla obu leków.<sup>264</sup> Problem wpływu metoprololu na PWA i PWV w leczeniu NT w ciąży wymaga dalszych badań.

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

**Porównanie ciężarnych ze skutecznie kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym z parametrami u kobiet z ciążą niepowikłaną - czy udało się znormalizować sytuację leczeniem hipotensyjnym?**

Nadciśnienie tętnicze jest oprócz zaawansowanego wieku się jednym z podstawowych czynników zwiększających sztywność ściany aorty i dużych naczyń tętniczych w populacji ogólnej. W przypadku nadciśnienia tętniczego przewlekłego wikłającego ciążę uszkodzenie funkcji śródbłonna wraz z już obecnymi zmianami strukturalnymi w ścianie naczyń typowe dla tego stanu chorobowego mogą utrudniać osiągnięcie tego samego stopnia wazodylatacji i redukcji oporu obwodowego co w ciąży niepowikłanej.<sup>265 266</sup> Wówczas na wzrost objętości wewnątrznaczyniowej i konieczność generowania odpowiednio dużego rzutu serca obecne w ciąży nakłada się problem zwiększonej sztywności ścian naczyń, relatywnej wazokonstrykcji i wzrostu oporu obwodowego, co doprowadzi w rezultacie do zwiększenia nie tylko obciążenia wstępnego, ale i następczego dla serca ciężarnej - adaptacja układu sercowo-naczyniowego do ciąży w przypadku współistnienia przewlekłego nadciśnienia tętniczego nie jest wówczas optymalna. W przypadku nadciśnienia indukowanego ciążą, zwłaszcza powikłanego stanem przedzrzucaawkowym nieprawidłowości w zakresie w/w zjawisk będą znacznie bardziej nasilone. Wynika to między innymi z patofizjologii nadciśnienia tętniczego indukowanego ciążą. W tej postaci NT w ciąży nie dochodzi do fizjologicznej przebudowy tętnic w obrębie łożyska w szerokie, podatne, niskooporowe i cienkościenne naczynia, co w połączeniu z zaburzeniem funkcji śródbłonna, predyspozycją do zakrzepów i zwiększonym odczynem zapalnym typowymi dla tego schorzenia nie tylko nie prowadzi do spadku, ale indukuje znaczny wzrost całkowitego oporu obwodowego i zwiększoną sztywność dużych naczyń co powoduje szybszy powrót odbitej od obwodu fali tętna do aorty i w następstwie nasila nadciśnienie tętnicze, z pogorszeniem istotnego dla prawidłowego rozwoju płodu rzutu serca ciężarnej. Potwierdziły to wyniki badań Borghi i wsp., w których na podstawie oceny echokardiograficznej ciężarnych z różnymi rodzajami nadciśnienia w ciąży stwierdzono, że ze stanem przedzrzucaawkowym wiązały się najwyższe wartości ciśnienia tętniczego na obwodzie i największy spadek rzutu serca, a opór obwodowy był o odpowiednio 61% i 38% większy niż w przypadku ciąży niepowikłanej i ciąży z uprzednio istniejącym nadciśnieniem tętniczym.<sup>267</sup> Podobne wnioski wynikły z analiz Tihtonen i wsp. oceniających wartości ciśnienia obwodowego, rzutu serca, oporu obwodowego mierzonych metodą impedancji u ciężarnych normotensyjnych, ciężarnych z nadciśnieniem przewlekłym oraz kobiet ze stanem przedzrzucaawkowym.<sup>213</sup>

W prezentowanej pracy wykazano, że w przypadku ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym nie tylko wartości ciśnienia obwodowego, ale także wartości ciśnienia centralnego w aorcie były istotnie wyższe od stwierdzanych w ciąży prawidłowej we wszystkich trymestrach ciąży. Nawet w przypadku skutecznego leczenia hipotensyjnego i obniżenia ciśnienia mierzonego nad tętnicą promieniową do wartości docelowych (poniżej 140/90 mmHg) różnice te nadal pozostawały istotne statystycznie.

Podobnie, pomimo skutecznego leczenia hipotensyjnego, parametry nakładania się fali odbitej – ciśnienie i wskaźnik wzmocnienia (AP, A1x, A1x-75HR) pozostały w drugiej połowie ciąży podwyższone u ciężarnych z nadciśnieniem względem populacji zdrowych kobiet w ciąży



**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

niepowikłanej. Podobne wyniki uzyskano w omówionym powyżej badaniu Khalil i wsp. u kobiet z NIC, zwłaszcza z PE o wczesnym (przed 34 t.c.) początku.<sup>258</sup>

Znamiennym jest fakt, że zarówno w badaniu własnym – dotyczącym głównie NTP, jak i w badaniu Khalil i wsp. dotyczącym wyłącznie NIC najbardziej zaznaczona była ta różnica w przypadku Alx skorygowanego do częstości pracy serca (Alx-75HR). Korekcja Alx do ustalonej wartości częstości pracy serca jest szczególnie uzasadniona u kobiet w ciąży ze względu na narastającą wraz z czasem trwania ciąży tendencję do tachykardii oraz fakt, że przyspieszenie tętna (z racji skrócenia czasu trwania cyklu serca) ma istotny wpływ na stopień nałożenia się fali powracającej na falę wychodzącą podczas skurczu i w rezultacie na wartość ciśnienia centralnego.

Istotne różnice w zakresie Alx-75HR w II i III trymestrze pomiędzy zdrowymi ciężarnymi i pacjentkami z ciążą powikłaną NT, obecne mimo obniżenia ciśnienia tętniczego do normy, mogą świadczyć o tym, że na powrót fali odbitej i sztywność tętnic mają wpływ inne czynniki poza samą wartością ciśnienia, tj. zmiany strukturalne w obrębie ścian tętnic czy zaburzenia funkcji śródbłonka. Według danych dostępnych w piśmiennictwie mniejsza podatność dużych tętnic jest najbardziej zaznaczona w przypadku nadciśnienia indukowanego ciążą – a zwłaszcza przebiegającego ze stanem przedzucawkowym<sup>215 258</sup> i świadczy o podwyższonym ryzyku powikłań podczas ciąży i dla rozwoju dziecka.<sup>251</sup> Na podstawie uzyskanych wyników analizy fali tętna w badanych grupach wydaje się, że podobne zaburzenia są obecne w NT uprzednio istniejącym, aczkolwiek w znacznie mniejszym nasileniu niż ma to miejsce w stanie przedzucawkowym.

**Perspektywy zastosowania PWA/PWV jako metody służącej do wytypowania kobiet ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań w dalszym przebiegu ciąży**

Uznanym narzędziem służącym do oceny stanu płodu i ryzyka powikłań nadciśnienia tętniczego w ciąży jest USG Doppler tętnic macicznych i pępowinowych. Wyniki przedstawionej pracy, jak i przesłanki z innych opublikowanych prac dotyczących tego tematu sugerują, że ocena ciśnienia centralnego i analiza kształtu fali tętna u matki metodą tonometrii aplanacyjnej może być również przydanym narzędziem (nieinwazyjnym, niebolesnym i bezpiecznym) do osiągnięcia tego celu. Takim markerem może być omówiony powyżej wskaźnik wzmocnienia skorygowany względem częstości pracy serca (Alx-75HR). W badaniach z 2009 i 2010 roku obliczono, że ocena Alx-75HR w I trymestrze ciąży pozwoliłaby w populacji małego ryzyka przewidzieć w 88% wystąpienie preeklampsji przed 34 t.c., a w 79% kiedykolwiek, z 11% częstością wyników fałszywie dodatnich, natomiast dla populacji wysokiego ryzyka największą wartość predykcyjną dla wystąpienia stanu przedzucawkowego [85,7% (95%CI 71,5-94,6%)], zwłaszcza PE z koniecznością indukcji porodu przed 34 t.c. [92,9% (95%CI 66,1-99,8%)] miałaby jednoczesna ocena w I trymestrze ciąży trzech parametrów: Alx-75HR, stężenia białka PP13 produkowanego przez łożysko oraz wskaźnika PI ocenianego w USG Doppler tętnic macicznych. Stwierdzono, że zaobserwowanie co najmniej jednej z trzech nieprawidłowości - spadku stężenia białka PP13, wzrostu wartości Alx-75HR lub wzrostu PI pozwalało z populacji podwyższonego ryzyka wytypować te kobiety, u których rozwinię się stan przedzucawkowy z 10% odsetkiem wyników fałszywie dodatnich, przy czym najbardziej efektywne i pozwalające ograniczyć liczbę kolejnych badań było rozpoczęcie od oceny Alx, ewentualnie

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

PP13.<sup>268 250</sup> Wyniki prezentowanej pracy własnej wykazały istotnie wyższą wartość Alx75HR u kobiet z nadciśnieniem tętniczym w ciąży niż u kobiet z ciążą niepowikłaną, niezależnie od znormalizowania BP obwodowego za pomocą farmakoterapii.

Innym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego opartym na analizie kształtu fali tętna aktualnie intensywnie badanym w populacji ogólnej, a dla którego brakuje danych co do użyteczności w ocenie ryzyka powikłań u kobiet ciężarnych, jest tzw. wzmocnienie centralnego ciśnienia tętna (PPAmplific.) czyli wzrost ciśnienia tętna na przebiegu łóżyska naczyniowego w kierunku od aorty do tętnic obwodowych. Znaczenie rokownicze PPAmplific. wykazano w populacji ogólnej m.in. u dializowanych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, u których parametr ten okazał się niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu, również z przyczyn sercowo-naczyniowych, a także u starszych osób i w pierwotnym nadciśnieniu tętniczym.<sup>174 178 269 270</sup> W przedstawianej pracy u kobiet w ciąży fizjologicznej ciśnienie tętna mierzone nad tętnicą ramienną (PP) stopniowo malało wraz z czasem trwania ciąży: od 47,3 mmHg do 38,9 mmHg; natomiast aortalne ciśnienie tętna (AoPP) obniżyło się z 31,04 mmHg w 9-12 t.c. do 23,5 mmHg pod koniec ciąży. W efekcie PPAmplific. wzrosło ze 159% w pierwszym trymestrze do 166% pod koniec ciąży. Jedyna dotychczas opublikowana praca, w której podano dane odnośnie PPAmplific. u kobiet ciężarnych dotyczyła porównania zdrowych kobiet będących w III trymestrze ciąży z normotensyjnymi kobietami niebędącymi w ciąży i wykazała istotnie większe wartości tego parametru u ciężarnych (166% vs. 154%; p=0,001).<sup>242</sup> Uzyskane we wspomnianym badaniu wartości PPAmplific. III trymestrze ciąży okazały się być bardzo bliskie uzyskanym w badaniu własnym u kobiet w zaawansowanej ciąży.

W prezentowanej pracy ocena PPAmplific. w grupie kobiet z dobrze kontrolowanym NT w ciąży wykazała istotny spadek wzmocnienia ciśnienia tętna podczas III trymestru ciąży w porównaniu z danymi u zdrowych ciężarnych (150,1% vs. 162,3%; p0,027), mimo osiągniętej farmakologicznej kontroli BP w grupie z NT i podobnej częstości pracy serca w obu grupach badanych. Ocena PPAmplific. podobnie jak ocena PWV czy Alx świadczy o sztywności tętnic. Stwierdzenie czy ma przewagę, czy też uzupełnia się z dwoma wymienionymi parametrami w ocenie rokowania wymaga dalszych badań zarówno w populacji ogólnej, jak i w populacji kobiet ciężarnych pod kątem ryzyka grożących tym ciężarnym powikłań.

Istnieją również doniesienia o predykcyjnym znaczeniu prędkości fali tętna w ocenie ryzyka wystąpienia NIC. W badaniu Oyama-Kato i wsp. z 2006 roku przebadano 183 ciężarne bez nadciśnienia tętniczego przewlekłego i innych typowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oceniając PWV aparatem Colin® w poszczególnych trymestrach, tuż po porodzie i miesiąc od rozwiązania. 167 pacjentek pozostało normotensyjnych do końca ciąży, a 16 rozwinęła NT indukowane ciążą. Retrospektywnie oceniono uzyskane w badaniu wyniki stwierdzając wyższe wartości PWV podczas wszystkich wizyt w grupie ciężarnych u których rozwinęło się NIC.<sup>212</sup> W badaniu własnym nie stwierdzono istotnej redukcji wartości PWV na skutek leczenia hipotensyjnego, ale wartości mierzone po zastosowaniu leczenia były nieco niższe, a brak istotnej różnicy w wyniku stwierdzono również porównując leczone skutecznie ciężarne z nadciśnieniem ze zdrowymi kobietami w ciąży w tym samym trymestrze.

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

Podsumowując, w wynikach przedstawionego powyżej badania i na podstawie doniesień z dostępnych w piśmiennictwie prac dają się zauważyć pewne tendencje w profilu wartości ciśnienia centralnego, parametrów analizy kształtu fali tętna i prędkości fali tętna podczas ciąży niepowikłanej oraz możliwości ich zastosowania w ewaluacji ryzyka wystąpienia powikłań nadciśnienia tętniczego w ciąży, a także w ocenie skuteczności leczenia hipotensyjnego, ale wymagają one potwierdzenia na większych grupach badanych. Optymalnym byłoby przeprowadzenie tego typu analiz na szerszą skalę w ramach ścisłej współpracy pomiędzy internistą-hipertensjologiem a ginekologiem-położnikiem, ponieważ prowadzenie ciąży z NT w ciąży wymaga wiedzy i doświadczenia z zakresu obu specjalizacji, zarówno co do możliwości leczenia, jak i posiadanych narzędzi do regularnego monitorowania stanu matki z jednej strony i płodu z drugiej. Zastosowanie odpowiedniego leczenia hipotensyjnego może w wielu przypadkach przedłużyć czas trwania ciąży, przynajmniej o kilka tygodni, zmniejszając ryzyko powikłań dla dziecka związanych z przedwczesnym porodem, ale z opierając się wyłącznie na wartościach ciśnienia tętniczego z pominięciem równoczesnej, regularnej oceny stanu płodu i łożyska, jak również parametrów biochemicznych krwi i oceny białkomoczu u matki łatwo przeoczyć najważniejszy moment na rozwiązanie ciąży. Wzrasta wówczas ryzyko niedotlenienia wewnątrzmacicznego płodu. Wyniki przedstawionej pracy i doniesienia z literatury dotyczącej tego tematu sugerują, że analiza PWA i PWV w porównaniu z pomiarami obwodowego ciśnienia tętniczego pozwala na precyzyjniejszą ocenę stanu zdrowia ciężarnej i przebiegu ciąży z nadciśnieniem tętniczym, szczególnie w przypadku leczenia hipotensyjnego, ze względu na różnoraki wpływ leków z różnych grup hipotensyjnych na wartość tego parametru. Nieprawidłowy wzrost prędkości fali tętna czy wskaźnika wzmocnienia, jak również amplifikacja tętna mogą znaleźć zastosowanie jako markery wystąpienia powikłań nadciśnienia tętniczego w ciąży i sygnalizować konieczność zintensyfikowania leczenia i obserwację na oddziale szpitalnym. Dalsze badania, na większych grupach badanych, z uwzględnieniem rodzaju nadciśnienia tętniczego i optymalnie z oceną wstępną przed ciążą (możliwość pełnej, nieograniczonej względami bezpieczeństwa związanymi z rozwojem płodu diagnostyki nadciśnienia tętniczego) oraz oceną w ciąży przed włączeniem leczenia powinny dążyć do sprecyzowania znaczenia poszczególnych parametrów PWA i PWV w ocenie ryzyka wystąpienia powikłań NT uprzednio istniejącego, jak i wystąpienia NT indukowanego ciążą, a także określenia czy ich zastosowanie w postępowaniu w istotny sposób poprawia rokowanie oraz wyznaczenia punktów odcięcia dla tych parametrów, które pozwoliłyby na ewentualne wprowadzenie oceny tych parametrów do szerszej praktyki klinicznej.

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

## 6. Wnioski

1. W ciąży niepowikłanej nadciśnieniem tętniczym stwierdzono profil wartości obwodowego ciśnienia tętniczego podobny do wcześniej opisywanych – ze stopniowym spadkiem w I i II trymestrze oraz ponownym wzrostem w III trymestrze – za wyjątkiem nietypowego przejściowego wzrostu wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego zaobserwowanego w pierwszych tygodniach ciąży.
2. Wraz z czasem trwania ciąży niepowikłanej różnica pomiędzy obwodowym ciśnieniem skurczowym mierzonym w gabinecie a średnim ciśnieniem skurczowym podczas aktywności dziennej ocenianym w ABPM rosła, natomiast w przypadku ciśnienia rozkurczowego malała, co świadczy o wzrastającym wraz z zaawansowaniem ciąży nasileniem reakcji presyjnej na wysiłek fizyczny i narastającym przewodnieniu u kobiet w ciąży.
3. U kobiet w ciąży niepowikłanej nadciśnieniem tętniczym dobowa zmienność ciśnienia tętniczego była mniejsza w ciąży niż popołożowo, prawdopodobnie na skutek niższych średnio dobowych wartości ciśnienia w ciąży. Interpretacja danych odnośnie nocnego spadku wartości ciśnienia popołożowo względem czasu ciąży jest trudna ze względu na często zwiększoną aktywność pacjentek w nocy związaną z opieką nad niemowlęciem.
4. Ciśnienie centralne wzrastało w I trymestrze ciąży, a następnie zmniejszało się, osiągając najniższe wartości w 17-24 tygodniu ciąży. Od 25 tygodnia ciśnienie centralne stopniowo rosło aż do końca ciąży, z dalszym wzrostem jego wartości popołożowo. W przypadku aortalnego ciśnienia skurczowego i ciśnienia tętna różnice te były istotne statystycznie pomiędzy wartościami we wszystkich ocenianych okresach, a w przypadku ciśnienia rozkurczowego jedynie pomiędzy II a III trymestrem ciąży.
5. Wartości ciśnienia wzmocnienia i wskaźnika wzmocnienia skorygowanego względem częstości pracy serca (typowo podwyższonej u ciężarnych), istotnie malały w czasie ciąży niepowikłanej – o około połowę względem kobiet nieciążarnych, a ich profil odpowiadał w przybliżeniu zachowaniu się profilu ciśnienia centralnego w ciąży, za wyjątkiem III trymestru kiedy ciśnienie wzmocnienia malało przy stopniowym wzroście ciśnienia skurczowego. Okres popołożowy wiązał się z gwałtownym 2-3-krotnym wzrostem wartości ciśnienia wzmocnienia i wskaźnika wzmocnienia, które przekraczały nie tylko te stwierdzane w ciąży, ale również te z ciążą niezwiązane.
6. Prędkość fali tętna u kobiet w ciąży niepowikłanej wzrastała stopniowo w czasie ciąży, przy czym wzrost ten był najistotniejszy pomiędzy II a III trymestrem, popołożowo wartość tego parametru malała.
7. Podstawowe parametry charakteryzujące układ krążenia, tj. częstość pracy serca, obwodowe i centralne ciśnienie krwi wracają po porodzie szybciej do normy, niż bardziej szczegółowe

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

parametry analizy kształtu fali tętna (np. Alx, AP, AoPP, PPAmplific.) obrazujące nie tylko zmiany w wolemii czy rzucie serca, ale także zmiany strukturalne ścian naczyń i serca, które rozwinęły się podczas trwania ciąży i które wymagają więcej czasu niż 6 tygodni, aby powrócić do stanu sprzed ciąży. Zmiany te prawdopodobnie utrzymują się tym dłużej im bardziej przeciąga się okres ciszy hormonalnej po urodzeniu dziecka.

8. Złożona i zmieniająca się z czasem trwania ciąży fizjologia układu sercowo-naczyniowego u ciężarnej wymaga opracowania odrębnych norm dla w/w parametrów u kobiet ciężarnych z uwzględnieniem zaawansowania ciąży, które byłyby odniesieniem dla pomiarów wykonywanych u kobiet z nadciśnieniem tętniczym w ciąży, a ich monitorowanie pozwoliłyby na wyodrębnienie grupy kobiet podwyższonego ryzyka wystąpienia powikłań nadciśnienia tętniczego w ciąży. Wyżej przedstawione wyniki stanowią próbę opracowania profilu wartości prawidłowych dla populacji zdrowych kobiet w ciąży niepowikłanej.
9. We wszystkich badanych grupach kobiet centralne ciśnienie skurczowe było istotnie niższe niż obwodowe. Różnica ta była największa u kobiet w pierwszej połowie ciąży (ok. 16 mmHg), później stopniowo malała, istotnie w III trymestrze względem wcześniejszych etapów ciąży, z najmniejszymi wartościami w okresie popołożowym (ok. 9 mmHg). Różnice pomiędzy ciśnieniem centralnym i obwodowym były mniejsze w grupie ciężarnych z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym niż w ciąży niepowikłanej, a w grupie zdrowych kobiet niebędących w ciąży wyniosły średnio 14,9 mmHg.
10. Wartości ciśnienia wzmocnienia i wskaźnika wzmocnienia u kobiet w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym były istotnie wyższe, nawet mimo skutecznej kontroli wartości ciśnienia tętniczego, od stwierdzanych w adekwatnych trymestrach ciąży niepowikłanej.
11. W ciąży niepowikłanej zarówno obwodowe, jak i centralne ciśnienie tętna malały, natomiast amplifikacja ciśnienia tętna stopniowo rosła ulegając redukcji dopiero po porodzie. U kobiet z nadciśnieniem tętniczym w ciąży amplifikacja tętna była mniejsza w porównaniu z pacjentkami normotensyjnymi. Parametr ten może okazać się przydatny jako nowy hemodynamiczny marker ryzyka powikłań w ciąży.
12. Zastosowanie leczenia metyldopą u kobiet z nadciśnieniem tętniczym w ciąży obniżyło istotnie wartości obwodowego ciśnienia skurczowego i ciśnienie centralne, mimo fizjologicznej tendencji do wzrostu ciśnienia wraz z zaawansowaniem ciąży, pozwalając na dobrą kontrolę hipotensyjną u znacznej większości badanych kobiet, aczkolwiek nie doprowadziło do obniżenia wartości tych parametrów do wartości tak niskich jakie zwykle obserwuje się w poszczególnych trymestrach ciąży niepowikłanej.
13. Leczenie metyldopą przez 6 tygodni pozostało bez istotnego wpływu na wartości prędkości fali tętna, ciśnienie wzmocnienia i wskaźnik wzmocnienia będące parametrami oceniającymi sztywność aorty i dużych tętnic.

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

14. Dodanie metoprololu do metyldopy jako leku II rzutu w leczeniu nadciśnienia tętniczego w ciąży wydaje się mieć addytywny korzystny wpływ hipotensyjny na wartości ciśnienia obwodowego i centralnego. Ocena wpływu tego leku na parametry hemodynamiczne wymaga dalszych badań na większej grupie chorych.
15. Wpływ leków hipotensyjnych na ciśnienie centralne i prędkość fali tętna u kobiet z nadciśnieniem tętniczym w ciąży oraz weryfikacja użyteczności parametrów analizy fali tętna we wczesnej ocenie ryzyka wystąpienia poważnych powikłań dla matki i dziecka wymaga dalszych badań na większej populacji ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym, optymalnie od okresu prekoncepcyjnego oraz w dobrej współpracy z ośrodkami ginekologii i położnictwa.

„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”

## 7. Streszczenie

**WSTĘP:** Nadciśnienie tętnicze (NT) w okresie ciąży dotyczy 7-10% ciężarnych i jest związane ze zwiększonym ryzykiem powikłań okołoporodowych oraz zgonu zarówno dla matki jak i dziecka. Klasyfikacja NT w ciąży wyróżnia dwa podstawowe rodzaje tego stanu - nadciśnienie tętnicze uprzednio występujące (NTP) i nadciśnienie wywołane ciążą (NIC), jak również stan przedzucawkowy (PE) będący powikłaniem nadciśnienia wywołanego ciążą oraz możliwość nałożenia się nadciśnienia indukowanego ciążą na uprzednio istniejące. Podczas niepowikłanej ciąży dochodzi do szeregu zmian: wzrasta objętość osocza, częstość pracy serca i rzut serca, spada wartość całkowitego oporu naczyniowego i wartość ciśnienia tętniczego. Ciśnienie tętnicze krwi mierzone nad tętnicą ramienną maleje osiągając najniższe wartości około 24 tygodnia niepowikłanej ciąży, a w III trymestrze stopniowo powraca do wartości wyjściowych lub nawet może je przekroczyć. Bezpośrednio po porodzie ciśnienie krwi zwykle obniża się, a następnie stopniowo wzrasta do wartości sprzed ciąży. Natomiast w przypadku ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym charakterystyczny jest wzrost oporu naczyniowego, wazokonstrykcja, zmniejszenie objętości osocza i zwiększona reaktywność macicznego łóżyska naczyniowego na zewnętrzne substancje presyjne. Zmiany te są najsilniej wyrażone w przypadku stanu przedzucawkowego (preeklampsji), który jest odpowiedzialny za większość poważnych niekorzystnych następstw nadciśnienia w ciąży. Poszukiwane są metody diagnostyczne umożliwiające wczesną identyfikację kobiet zagrożonych wystąpieniem preeklampsji, szybkie rozpoznanie tego stanu oraz monitorowanie skuteczności leczenia hipotensyjnego. Niniejsza praca ma na celu poszerzyć zakres informacji na temat zmieniającej się wraz z czasem trwania ciąży centralnej hemodynamiki układu krążenia u ciężarnej i wpływu leków hipotensyjnych na wybrane parametry – skurczowe ciśnienie centralne (AoSP), wskaźnik wzmocnienia (AIx) czy prędkość fali tętna (PWV), których znaczenie dla ryzyka sercowo-naczyniowego związanego z nadciśnieniem tętniczym zostało określone w ostatnich latach dla populacji ogólnej. Dla tak szczególnej grupy, jaką są kobiety w ciąży nadal brakuje danych dotyczących prawidłowego profilu ciśnienia centralnego w aorcie i parametrów określających podatność dużych tętnic – zarówno w ciąży niepowikłanej, jak również w ciąży z towarzyszącym NT oraz ewentualnego modyfikującego wpływu stosowanych w ciąży leków hipotensyjnych na te parametry.

**CEL PRACY:** Celem prezentowanej pracy była ocena zmian wartości ciśnienia centralnego, wybranych parametrów analizy fali tętna oraz prędkości fali tętna u kobiet w przebiegu ciąży prawidłowej niepowikłanej nadciśnieniem tętniczym; porównanie wartości tych parametrów u kobiet w ciąży fizjologicznej względem zdrowych kobiet niebędących w ciąży; ocena wpływu metyldopy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipotensyjnymi na wartości parametrów ciśnienia centralnego i wybranych parametrów analizy fali tętna oraz prędkość fali tętna u ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym.

**MATERIAŁ I METODA:** Badaniem objęto wstępnie 100 kobiet, w tym 30 kobiet z NT w ciąży (grupa C-NT), 45 kobiet z prawidłowymi wartościami ciśnienia krwi zarówno przed zajściem w ciążę, jak

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

i w jej trakcie (grupa C-K) oraz 25 zdrowych kobiet nieciążarnych (grupa Z-K) przebadanych jednorazowo jako grupa kontrolna. Pacjentki w ciąży rekrutowano z Poradni Ginekologiczno-Położniczych na terenie Poznania w okresie czasu od maja 2007 roku do marca 2011 roku. Badania przeprowadzono w Klinice Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu po zatwierdzeniu pracy przez Komisję Bioetyczną przy UM w Poznaniu. U pacjentek z grupy C-K kolejne wizyty kontrolne odbywały się w odstępach 4-tygodniowych aż do rozwiązania oraz po upływie  $\geq 6$  tygodni od porodu. Do analizy statystycznej włączono wyniki tylko tych pacjentek, które zgłosiły się w terminie na co najmniej 5 z zaplanowanych maksymalnie 10 wizyt. W grupie C-NT pacjentki otrzymywały metyldopę w dawce 3-4 x 250-500 mg w monoterapii, a w przypadku stwierdzenia niewystarczającego efektu hipotensyjnego na kolejnych wizytach, w połączeniu z metoprololem lub nifedypiną w dawkach odpowiednio 2-3 x 25-50 mg i 3 x 5-10 mg. Wizyty kontrolne w grupie C-NT celem oceny parametrów hemodynamicznych odbywały się w odstępach co 4-6 tygodni. Podczas wizyt kontrolnych wykonywano: 3-krotny pomiar ciśnienia tętniczego nad tętnicą ramienną (SBP i DBP), automatyczne całodobowe monitorowanie BP (ABPM) oraz metodą tonometrii aplanacyjnej aparatem SphygmoCor PVx® ocenę ciśnienia centralnego (skurczowego - AoSP, rozkurczowego -AoDP i ciśnienia tętna -AoPP), parametrów kształtu fali tętna (tj. ciśnienie wzmocnienia -AP, wskaźnik wzmocnienia -Alx, również skorygowanego względem częstości pracy serca -Alx-75HR, wzmocnienia ciśnienia tętna -PPAmplific., wskaźnik Buckberga -SEVR) i prędkość fali tętna (PWV). Dodatkowo, podczas pierwszej wizyty wykonywano szereg podstawowych analiz laboratoryjnych krwi i moczu oraz badanie echokardiograficzne celem wykluczenia wtórnych postaci nadciśnienia i oceny obecności przerostu lewej komory serca u kwalifikowanych ciężarnych.

**WYNIKI:** Ostatecznie uzyskano dane dla 86 kobiet: 25 ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym (grupa C-NT), 36 pacjentek w ciąży niepowikłanej (grupa C-K) i 25 zdrowych kobiet nieciążarnych (grupa Z-K). W grupie C-K u 36 pacjentek przeprowadzono łącznie 263 wizyty (średnio 7,3 u jednej badanej), natomiast w grupie C-NT - 105 wizyt łącznie z wizytami obserwacyjnymi (średnio 4,2 wizyty/1 pacjentkę). Uzyskany profil wartości badanych parametrów u pacjentek z grupy C-K stanowił zarówno źródło informacji co do fizjologii układu krążenia u zdrowej kobiety ciężarnej, jak i punkt odniesienia dla oceny tych parametrów w grupie ciężarnych z NT. Dla potrzeb analizy statystycznej grupę ciężarnych z NT podzielono na podgrupy w zależności od zastosowanej farmakoterapii: C-NT- D(+) – ciężarne leczone metyldopą (Dopegytem) (n=25); C-NT-D(-) – ciężarne, które otrzymały metyldopę (Dopegyt) po włączeniu do badania, tzn. parametry w tej podgrupie zostały ocenione również przed włączeniem leku (n= 17); C-NT-DiM(+) – ciężarne leczone metyldopą (Dopegytem) i metoprololem (Metocardem) (n=4). Dwie pacjentki, u których włączono jako drugi lek nifedypinę zaprzestały jej stosowania ze względu na objawową tachykardię – zrezygnowano z prowadzenia tego ramienia badania. W grupie C-NT u 17 kobiet rozpoznano ostatecznie NTP, natomiast NIC u 8 pacjentek. Początek nadciśnienia u kobiet z NIC przypadał średnio na 30,75 t.c. (od 25 do 33 t.c.). Pod względem wieku, wzrostu, masy ciała i wykształcenia badane grupy C-K, Z-K i C-NT nie różniły się istotnie ( $p>0,05$ ). W przypadku wyników badań laboratoryjnych występowały pewne różnice pomiędzy pacjentkami z grup C-K i C-NT, a kobietami nieciążarnymi z grupy Z-K, które można w większości przypadków wytłumaczyć fizjologicznym wpływem ciąży na te parametry. U kobiet z NT w ciąży



**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

stwierdzono wyjściowo istotnie wyższe od ciężarnych normotensyjnych stężenie kwasu moczowego, cholesterolu całkowitego, trójglicerydów oraz transaminazy asparaginianowej. Analiza danych echokardiograficznych wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ciężarnymi z grupy C-K i grupy C-NT w zakresie wartości wskaźnika masy lewej komory serca (LVMI), natomiast masa lewej komory serca (LVM) była istotnie większa w grupie C-NT niż C-K ( $p=0,032633$ ).

Oceniając wpływ metyldopy na wartości ciśnienia w grupie C-NT-D(-) odnotowano istotne statystycznie obniżenie ciśnienia obwodowego (SBP o 9,06 mmHg;  $p=0,02$ ), wraz ze zmniejszeniem zmienności ciśnienia skurczowego (spadek o 17,49%;  $p=0,005$ ) z jednoczesnym wzrostem tętna o 6,18 uderzeń serca/min. ( $p=0,006$ ). Obniżyło się również DBP, ale różnica ta osiągnęła istotność statystyczną tylko w przypadku ładunku DBP w 24h-ABPM (-21,12%;  $p=0,02$ ). Zastosowanie metyldopy istotnie zredukowało również wartość ciśnienia centralnego – i to zarówno skurczowego (zmniejszenie AoSP o 8,47 mmHg czyli 6,97%;  $p=0,015$ ), jak i rozkurczowego (spadek AoDP o 9,59 mmHg czyli 10,9%;  $p=0,03$ ). Zastosowanie leku obniżyło także wskaźnik wypełnienia tętnic wieńcowych (SEVR zmalał o 8,95% względem wartości przed leczeniem;  $p=0,006$ ). Nieistotnie statystycznie zmalały PWV i AP, podobnie Aix-75HR. Planowano ocenić wpływ terapii skojarzonej metyldopą i metoprololem w porównaniu z efektami osiągniętymi za pomocą monoterapii u tych pacjentek, u których metyldopa w pełnej dawce nie była wystarczająca, ale ze względu na małą liczbę kobiet, które wymagały leczenia dwoma lekami hipotensyjnymi ( $n=4$ ) w badanej populacji ciężarnych z łagodnym i umiarkowanym NT w ciąży, nie można ocenić istotności statystycznej uzyskanych wyników. Analizując dane z wizyt, podczas których pacjentki z grupy C-NT uzyskały docelowe wartości ciśnienia nad tętnicą ramienną ( $<140/90$  mmHg) w porównaniu z danymi z grupy C-K stwierdzono wartości podobne do obecnych ciąży fizjologicznej we wszystkich trymestrach tylko w zakresie PWV oraz zmienności SBP, DBP i HR w 24-h ABPM ( $p>0,05$ ), natomiast SBP, DBP (również wartości średnie w holterze ABPM – całodobowe, jak i w przedziałach nocnym i dziennym), a także ciśnienie centralne AoSP i AoDP mimo zastosowanej terapii nie uzyskały wartości zbliżonych do ciężarnych normotensyjnych ( $p<0,05$ ). Podczas I i II trymestru w grupie C-NT-D(+) wartości nieróżniące się istotnie od stwierdzanych w ciąży fizjologicznej uzyskano w przypadku takich parametrów jak: AoPP, AP, Aix, PPAmplic.; natomiast w I i III trymestrze dla HR, ED; dla Aix-75HR tylko w I trymestrze; a dla 24h-HR i night-HR tylko w III trymestrze ( $p>0,05$ ).

#### **WNIOSKI:**

1. W ciąży niepowikłanej NT stwierdzono profil wartości ciśnienia obwodowego podobny do wcześniej opisywanych – ze stopniowym spadkiem w I i II trymestrze oraz ponownym wzrostem w III trymestrze – za wyjątkiem nietypowego przejściowego wzrostu wartości SBP i DBP zaobserwowanego w pierwszych tygodniach ciąży.
2. Wraz z czasem trwania ciąży różnica pomiędzy SBP mierzonym w gabinecie a średnim ciśnieniem skurczowym podczas aktywności dziennej ocenianym w ABPM rosła, natomiast w przypadku ciśnienia rozkurczowego malała, co świadczy o wzrastającym wraz z zaawansowaniem ciąży nasileniem reakcji presyjnej na wysiłek fizyczny i narastającym przewodnieniu u kobiet w ciąży niepowikłanej.

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

3. U kobiet w ciąży niepowikłanej NT dobową zmienność BP była mniejsza w ciąży niż popołożowo, prawdopodobnie na skutek niższych dobowych wartości BP w ciąży. Interpretacja danych odnośnie nocnego spadku wartości BP popołożowo względem czasu ciąży jest trudna ze względu na często zwiększoną aktywność pacjentek w nocy związaną z opieką nad niemowlęciem.
4. Ciśnienie centralne wzrastało w I trymestrze ciąży, a następnie zmniejszało się, osiągając najniższe wartości w 17-24 tygodniu ciąży. Od 25 tygodnia ciśnienie centralne stopniowo rosło aż do końca ciąży, z dalszym wzrostem jego wartości popołożowo. W przypadku AoSP i AoPP różnice te były istotne statystycznie pomiędzy wartościami we wszystkich ocenianych okresach, a w przypadku AoDP jedynie pomiędzy II a III trymestrem ciąży.
5. Wartości AP i Alx-75HR (Alx skorygowanego względem częstości pracy serca, typowo podwyższonej u ciężarnych), istotnie malały w czasie ciąży niepowikłanej – o około połowę względem kobiet nieciążarnych, a ich profil odpowiadał w przybliżeniu zachowaniu się profilu ciśnienia centralnego w ciąży, za wyjątkiem III trymestru kiedy AP malało przy stopniowym wzroście AoSP. Okres popołożowy wiązał się z gwałtownym 2-3-krotnym wzrostem wartości AP i Alx oraz Alx-75HR, które przekraczały nie tylko te stwierdzone w ciąży, ale również te z ciążą niezwiązane.
6. Prędkość fali tętna u kobiet w ciąży niepowikłanej wzrastała stopniowo w czasie ciąży, przy czym wzrost ten był najistotniejszy pomiędzy II a III trymestrem, popołożowo wartość tego parametru malała.
7. Podstawowe parametry charakteryzujące układ krążenia, tj. HR, obwodowe i centralne BP wracały po porodzie szybciej do normy, niż bardziej szczegółowe parametry analizy kształtu fali tętna (np. Alx, AP, AoPP, PPAmplic.) obrazujące nie tylko zmiany w wolemii czy rzucie serca, ale także zmiany strukturalne ścian naczyń i serca, które rozwinęły się podczas trwania ciąży i które wymagały więcej czasu niż 6 tygodni, aby powrócić do stanu sprzed ciąży. Zmiany te prawdopodobnie utrzymują się tym dłużej im bardziej przeciąga się okres ciszy hormonalnej po urodzeniu dziecka.
8. Złożona i zmieniająca się z czasem trwania ciąży fizjologia układu sercowo-naczyniowego u ciężarnej wymaga opracowania odrębnych norm dla w/w parametrów u kobiet ciężarnych z uwzględnieniem zaawansowania ciąży, które byłyby odniesieniem dla pomiarów wykonywanych u kobiet z NT w ciąży, a ich monitorowanie pozwoliłyby na wyodrębnienie grupy kobiet podwyższonego ryzyka wystąpienia powikłań NT w ciąży. Wyżej przedstawione wyniki stanowią próbę opracowania profilu wartości prawidłowych dla populacji zdrowych kobiet w ciąży niepowikłanej.
9. We wszystkich badanych grupach kobiet AoSP było istotnie niższe niż SBP. Różnica ta była największa u kobiet w pierwszej połowie ciąży (ok. 16 mmHg), później stopniowo malała, istotnie w III trymestrze względem wcześniejszych etapów ciąży, z najmniejszymi wartościami

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

w okresie popołożowym (ok. 9 mmHg). Różnice pomiędzy BP centralnym i obwodowym były mniejsze w grupie ciężarnych z nieleczonym NT niż w ciąży niepowikłanej, a w grupie zdrowych kobiet niebędących w ciąży wyniosły średnio 14,9 mmHg.

10. Wartości AP i Alx u kobiet w ciąży powikłanej NT były istotnie wyższe, nawet mimo skutecznej kontroli wartości BP, od stwierdzanych w adekwatnych trymestrach ciąży niepowikłanej.
11. W ciąży niepowikłanej zarówno obwodowe, jak i centralne ciśnienie tętna malały, natomiast amplifikacja ciśnienia tętna stopniowo rosła ulegając redukcji dopiero po porodzie. U kobiet z NT w ciąży amplifikacja tętna była mniejsza w porównaniu z pacjentkami normotensyjnymi. Parametr ten może okazać się przydatny jako nowy hemodynamiczny marker ryzyka powikłań w ciąży.
12. Zastosowanie leczenia metyldopą u kobiet z NT w ciąży obniżyło istotnie wartości SBP i AoSP, mimo fizjologicznej tendencji do wzrostu BP wraz z zaawansowaniem ciąży, pozwalając na dobrą kontrolę hipotensyjną u znacznej większości badanych kobiet, aczkolwiek nie doprowadziło do obniżenia wartości tych parametrów do wartości tak niskich jakie zwykle obserwuje się w poszczególnych trymestrach ciąży niepowikłanej.
13. Leczenie metyldopą przez 6 tygodni pozostało bez istotnego wpływu na wartości PWV, AP i Alx będące parametrami oceniającymi sztywność aorty i dużych tętnic.
14. Dodanie metoprololu do metyldopy jako leku II rzutu w leczeniu NT w ciąży wydaje się mieć addytywny korzystny wpływ hipotensyjny na wartości ciśnienia obwodowego i centralnego. Ocena wpływu tego leku na parametry hemodynamiczne wymaga dalszych badań na większej grupie chorych.
15. Wpływ leków hipotensyjnych na ciśnienie centralne i PWV u kobiet z NT w ciąży oraz weryfikacja użyteczności parametrów analizy fali tętna we wczesnej ocenie ryzyka wystąpienia poważnych powikłań dla matki i dziecka wymaga dalszych badań na większej populacji ciężarnych z NT, optymalnie od okresu prekoncepcyjnego oraz w dobrej współpracy z ośrodkami ginekologii i położnictwa.

*„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”*

## 8. Summary

**INTRODUCTION:** Arterial hypertension (AH) is a problem in 7-10% pregnancies and results with increased risk of perinatal complications including death of mother or child. There are two main types of AH in pregnancy – pregnancy induced (PIH) and chronic (cAH), with a threat of possible complications such as preeclampsia (PE) in both. In the course of normal, uncomplicated pregnancy several changes emerge in physiology of cardiovascular system such as increase in intravascular volume, heart rate and cardiac output or fall in total vascular resistance and arterial blood pressure (BP). Values of BP measured over brachial artery decrease up to midpregnancy with following gradual rise until delivery afterwards up to prepregnancy levels or even higher. In case of pregnancy complicated with AH, especially in PIH with PE, hemodynamic profile is different – vasoconstriction, volume depletion and increased reactivity of mother’s vascular system to pressor factors are present. There is a need for diagnostic tool which would allow to identify women with increased risk of PE, allow for its early recognition and appropriate monitoring of antihypertensive treatment. Presented work aims in widening knowledge on the subject of vascular hemodynamics in pregnancy hypertension and influence of pharmacotherapy on chosen central parameters – aortic systolic pressure (AoSP), augmentation pressure (Aix) or pulse wave velocity (PWV), which significance for assessment of cardiovascular risk in general population has been reported lately. In such a particular group as pregnant women, there is still lack of data on profile of central blood pressure and markers of vascular compliance, both in normal pregnancy and complicated with hypertension, or possible influence of antihypertensives allowed in gestation on those parameters.

**AIM:** The aim of the study was to assess changes in central blood pressure, pulse wave velocity and chosen parameters of pulse wave analysis in healthy gravid women, compare those values with achieved in nonpregnant women in their reproductive age, as well as assess influence of methyldopa in monotherapy or in association with other antihypertensives on mentioned above parameters in hypertensive pregnant population.

**MATERIAL AND METHODS:** Initially 100 women were enrolled in the study – 30 with AH (group C-NT), 45 with normal BP values thorough pregnancy (group C-K) and 25 healthy, singularly examined, young nonpregnant female controls (group Z-K). Pregnant women were recruited from Obstetrics and Gynecology outpatient clinics across Poznań from May 2007 until March 2011. All examinations for the study were performed in Department of Hypertensiology, Angiology and Internal Medicine of Poznań University of Medical Studies after gaining approval by the local ethic committee. In group C-K women were checked every month up to delivery and once postpartum, at least 6 weeks from delivery. To be included in the statistical analysis for each pregnant woman data from at least 5 control visits (from maximum 10 planned according to the schedule) had to be available. In group C-NT women were given methyldopa in monotherapy (3-4 x 250-500/day), or if it was not sufficient – in combination with metoprolol (2-3 x 25-50 mg/day) or nifedipine (3 x 5-10 mg) with control visits every 4-6 weeks to assess influence of treatment on hemodynamic parameters. On

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

each occasion values of following features were regularly assessed: mean office BP from at least 3 measurements over brachial artery (SBP, DBP), 24-hour profile of BP with ABPM, and with applanation tonometry method (SphygmoCor PVx®): central blood pressure (systolic-AoSP, diastolic-AoDP, aortic pulse pressure-AoPP), pulse wave velocity (PWV) and parameters of pulse wave analysis (augmentation pressure-AP; augmentation index-AIx; augmentation index corrected for HR 75 bpm-AIx-75HR; pulse pressure amplification-PPAmplific.; subendocardial viability ratio-SEVR). Additionally, during the first visit routine laboratory parameters and echocardiography were performed to exclude patients with secondary forms of AH and assess problem of LVH particularly in group C-NT.

**RESULTS:** Finally, data for 86 women were achieved (25 in group C-NT, 36 in group C-K and 25 in group Z-K) and underwent further statistical analysis. In total 263 control visits were performed in group C-K (mean – 7.3/one pregnant woman) and 105 in group C-NT altogether with follow-up visits (mean 4.2/one patient). Profile of assessed parameters in group C-K was the source of information about physiology of cardiovascular system of healthy pregnant woman, as well as reference values for comparison with values achieved in pregnancy complicated with AH. For statistical purposes group C-NT was divided according to used pharmacotherapy in subgroups: C-NT-D(+) – women treated with methyldopa (Dopegyt) (n=25); C-NT-D(-) – pregnant women in whom hemodynamic parameters were measured also before treatment with methyldopa (n=17); C-NT-DiM(+) – women treated with methyldopa (Dopegyt) and metoprolol (Metocard) (n=4). In two subjects drug of the second choice was nifedypine – according to the protocol, but it has to be withdrawn and replaced with metoprolol due to symptomatic tachycardia. In 17 women from group C-NT cAH was finally recognized, while PIH in 8 patients. PIH appeared in 30.75 week of gestation (25-33 week). There was no statistically significant difference in age, height, body mass and educational level between three studied groups ( $p>0.05$ ). Differences in laboratory findings between pregnant women (groups C-K and C-NT) and nonpregnant subjects (group Z-K) results in majority from physiological changes due to pregnancy itself. In pregnant women with AH (group C-NT) there were higher values of total cholesterol, triglycerides and level of aspartate transaminase than in healthy pregnancy. Echocardiographic data showed no relevant difference between groups C-K and C-NT in left ventricular mass index, but left ventricular mass was higher in group C-NT ( $p=0.03$ ). Treatment with methyldopa led in group C-NT-D(-) to significant decrease in SBP (9.06 mmHg,  $p=0.02$ ), as well as SBP variability (17.49%,  $p=0.005$ ) with increase in HR (6.18 bpm,  $p=0.006$ ). Also DBP load was lower in 24-h ABPM (-21.12%,  $p=0.02$ ). Usage of methyldopa significantly reduced central BP – both systolic and diastolic (AoSP per 8.47 mmHg = 6.97%,  $p=0.015$ ; AoDP per 9.59 mmHg = 10.9%,  $p=0.03$ ), as well as SEVR (per 8.95%,  $p=0.006$ ). Decrease in PWV, AP and AIx-75HR were not significant. Number of women who needed metoprolol in addition to methyldopa to achieve good control of BP was too small (n=4) in this population with mild-to-moderate AH in pregnancy to draw conclusions on its influence on assessed parameters. Analysis of data from control visits in group C-NT when SBP/DBP < 140/90 mmHg and group C-K every month revealed that even though good control of BP was achieved still thorough pregnancy SBP and DBP (both in office and in ABPM – day, night and 24-h), as well as AoSP, AoDP were not similar to values present in control pregnant group (C-K) ( $p<0.05$ ). Only values of PWV and variability of SBP, DBP and HR in ABPM were close between these two groups in appropriate trimesters ( $p>0.05$ ). In group C-NT-D(+) similar values to normal in group C-K were found

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

for AoPP, AP, Alx, PPAmplic. in I and II trimester, as well as HR and ED in I and III trimester, for Alx-75HR only in I trimester and 24h-HR and night-HR only in III trimester ( $p>0.05$ ).

**CONCLUSIONS:**

1. Profile of peripheral BP in uncomplicated pregnancy established in examined population was similar to reported in earlier studies – with gradual fall in I and II trimester and rise in the III, except from not described before temporary rise in SBP and DBP observed in first week of pregnancy.
2. Difference between SBP measured in the office and mean day SBP in ABPM was rising with the gestation period, while for DBP it was decreasing. Increasing with time of gestation hypertensive reaction to physical effort and volume overload can be the explanation of this phenomenon.
3. In uncomplicated pregnancy BP variability was less pronounced in pregnancy than postpartum, probably as a result of generally lower 24-h mean BP values in pregnancy. Interpretation of data on the incidence of dipper profile of night BP fall postpartum is difficult due to increased activity during the night necessitated by the care for the newborn.
4. Central BP was rising shortly in I trimester of normal pregnancy and then falling down until 17-24 week of gestation, with following gradual rise from 25 week until delivery and further increase of its values postpartum. AoSP and AoPP changed significantly from one trimester to another and postpartum, while in case of AoDP only between II and III trimester there was a relevant difference.
5. Values of AP and Alx-75HR decreased significantly in healthy pregnancy – around 50% compared with nonpregnant women, and their profile was generally similar to profile of central BP in pregnancy with exception in III trimester when AP decreased while AoSP rose gradually. Postpartum AP, Alx and Alx-75HR rose abruptly - 2-3 times compared with pregnancy values and were higher also compared with values found in nonpregnant controls.
6. Pulse wave velocity in non-complicated with AH pregnancy was rising gradually thorough pregnancy, most increase was found between II and III trimester, while postpartum value of this parameter decreased compared with pregnancy findings.
7. Basic hemodynamic parameters such as HR, peripheral and central BP went back much faster to the norm after delivery than more detailed indices characterizing shape of the pulse wave (i.e. Alx, AP, AoPP, PPAmplic.) which describe not only volume overload or cardiac output but also structural changes of the walls of heart and vessels which developed thorough pregnancy and need more time than 6 weeks postpartum to go back to the norm.
8. Complex and changing physiology of the cardiovascular system of a pregnant woman demands separate norms for PWA and PWV parameters taking into consideration time of

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

gestation, which would become the point of reference to compare with values found in pregnancy hypertension, and their monitoring would allow to isolate women with increased risk of complications. Results for uncomplicated pregnancy presented above are an attempt to establish such reference values.

9. In all studied groups AoSP was significantly lower than SBP. This difference was most marked in first half of pregnancy (around 16 mmHg), than decreased gradually, significantly in the III trimester compared with the II, and was the smallest but still relevant in postpartum period (9 mmHg). Differences between central and peripheral BP were smaller in women with pregnancy hypertension than in uncomplicated pregnancy, while in nonpregnant subjects reached 14,9 mmHg.
10. Values of AP and Alx in women with pregnancy hypertension were significantly higher than found in appropriate trimesters of healthy pregnancy, even though good BP control was achieved.
11. In uncomplicated pregnancy both peripheral and central pulse pressure decreased, while pulse pressure amplification rose gradually until delivery with fall during postpartum. In women with pregnancy hypertension pulse pressure amplification was smaller compared with normotensive pregnant women. This parameter can become useful as a new hemodynamic marker of possible complications in pregnancy.
12. Methyldopa significantly decreased SBP and AoSP in pregnant women with AH, nevertheless the physiological trend for gradual rise in values of BP present in every pregnancy from midpregnancy up to delivery, and allowed to achieve good BP control in majority of women, although achieved values were not as low as in normal, uncomplicated pregnancy.
13. Treatment with methyldopa for 6 weeks did not changed significantly values of PWV, AP and Alx – measures of large vessels' compliance.
14. Adding metoprolol to methyldopa as a second choice drug seems to have a beneficial additive hypotensive effect on BP values – both peripheral and central. Further studies on larger population are necessary to assess effectiveness of such combination
15. Influence of antihypertensive drugs on central BP and PWV in pregnancy AH as well as evaluation of usefulness of PWA parameters in early detection of hypertensive complications demands further studies on larger population, preferably with initial assessment before conception and altogether in close cooperation with gynecology and perinatology centers.

*„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”*

## Spis tabel i rycin

### **RYCINY**

Rycina 1.

Podział nadciśnienia tętniczego w ciąży w zależności od momentu pojawienia się nadciśnienia tętniczego, obecności białkomoczu i utrzymywania się nadciśnienia popołożowo.

Rycina 2.

Fizjologiczne zmiany wartości ciśnienia krwi podczas ciąży.

Rycina 3.

Możliwości zastosowania leków hipotensyjnych w zależności od okresu ciąży.

Rycina 4.

Zmiana kształtu fali tętna w zależności od miejsca jej oceny i wieku.

Rycina 5.

Analiza krzywej fali tętna metodą tonometrii aplanacyjnej aparatem SphygmoCor®.

Rycina 6.

Wstępny dobór chorych i przyczyny wykluczenia z badania w trakcie jego trwania.

Rycina 7.

Ogólny schemat protokołu badania.

Rycina 8.

Ogólny schemat badania dla grupy z interwencją terapeutyczną.

Rycina 9.

Przykładowy wynik analizy fali tętna w aorcie (PWA) – SphygmoCor® model PVx.

Rycina 10.

Przykładowy wynik oceny prędkości fali tętna (PWV) – SphygmoCor® model PVx.

Rycina 11.

Profil wartości ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP), rozkurczowego (DBP) i ciśnienia tętna (PP) w ciąży niepowikłanej nadciśnieniem tętniczym (pomiar ambulatoryjny na tętnicy ramiennej).

Rycina 12.

Profil częstości pracy serca (HR) w ciąży niepowikłanej nadciśnieniem tętniczym.

Rycina 13.

SBP w 24-godzinym ABPM u kobiet w ciąży niepowikłanej (grupa C-K).



**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

Rycina 14.

DBP w 24-godzinnym ABPM u kobiet w ciąży niepowikłanej (grupa C-K).

Rycina 15.

HR w 24-godzinnym ABPM u kobiet w ciąży niepowikłanej (grupa C-K).

Rycina 16.

Porównanie wyników SBP i DBP w grupie C-K w zależności od metody pomiaru – w gabinecie lekarskim (SBP) lub z ABPM (średnie z doby, z aktywności dziennej i podczas snu).

Rycina 17.

Dobowa zmienność SBP, DBP oraz HR w przebiegu ciąży niepowikłanej nadciśnieniem tętniczym - na podstawie comiesięcznego 24-h monitorowania ABPM.

Rycina 18.

Ładunek ciśnienia tętniczego na podstawie ABPM u kobiet w ciąży niepowikłanej nadciśnieniem tętniczym (grupa C-K).

Rycina 19.

Występowanie fizjologicznego spadku ciśnienia krwi w godzinach nocnych w zależności od zaawansowania ciąży u kobiet z ciążą niepowikłaną nadciśnieniem tętniczym.

Rycina 20.

Ciśnienie centralne w aorcie u kobiet w ciąży niepowikłanej nadciśnieniem tętniczym (grupa C-K).

Rycina 21.

Profil wartości ciśnienia wzmocnienia (AP) oraz wskaźnika wzmocnienia (Aix) u kobiet w ciąży niepowikłanej nadciśnieniem tętniczym (grupa C-K).

Rycina 22.

Profil wartości End-SP i PPAmplic. u kobiet w ciąży niepowikłanej nadciśnieniem tętniczym (grupa C-K).

Rycina 23.

Profil wartości parametrów SPTI i DPTI oraz ich pochodnej – wskaźnika wypełnienia tętnic wieńcowych (SEVR) u kobiet w ciąży niepowikłanej nadciśnieniem tętniczym (grupa C-K).

Rycina 24.

Profil wartości czasu trwania wyrzutu (ED) u kobiet w ciąży niepowikłanej nadciśnieniem tętniczym (grupa C-K).

Rycina 25.

Profil prędkości fali tętna (PWV) u kobiet w ciąży niepowikłanej.

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

Rycina 26.

Porównanie profili wartości ciśnienia centralnego i obwodowego u kobiet w ciąży niepowikłanej nadciśnieniem tętniczym (grupa C-K).

Rycina 27.

Porównanie profilu ciśnienia tętna obwodowego i centralnego u kobiet w ciąży niepowikłanej nadciśnieniem tętniczym (grupa C-K).

Rycina 28.

Względna różnica pomiędzy ciśnieniem centralnym a obwodowym u kobiet w ciąży fizjologicznej (grupa C-K) i powikłanej nadciśnieniem tętniczym (grupa C-NT) przed włączeniem leczenia hipotensyjnego – w zależności od trymestru oraz popołożowo.

Rycina 29.

Bezwzględna różnica pomiędzy ciśnieniem centralnym a obwodowym u kobiet w ciąży fizjologicznej (grupa C-K) i powikłanej nadciśnieniem tętniczym (grupa C-NT) przed włączeniem leczenia hipotensyjnego – w zależności od trymestru oraz popołożowo.

Rycina 30.

Porównanie wartości SBP i AoSP w grupie kontrolnej zdrowych kobiet nieciążarnych (Z-K).

Rycina 31.

Zmiana kształtu fali tętna nad tętnicą promieniową i w aorcie wraz z rozwojem ciąży na przykładzie jednej z pacjentek z grupy C-K (wizyty od W1 do W9).

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

**TABELE**

Tabela 1.

Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego w zależności od wartości BP (wg PTNT 2011).

Tabela 2.

Powikłania nadciśnienia tętniczego w ciąży.

Tabela 3.

Próg wartości prawidłowych ciśnienia tętniczego w poszczególnych okresach ciąży w pomiarach metodą ABPM (wg wytycznych ESH z 2003 roku).

Tabela 4.

Wartości progowe ciśnienia tętniczego (mmHg) dla populacji ogólnej służące rozpoznaniu nadciśnienia tętniczego w różnych rodzajach pomiarów (wg PTNT 2011).

Tabela 5.

Algorytm postępowania u kobiet z nadciśnieniem tętniczym (NT) w ciąży.

Tabela 6.

Porównanie wpływu leków hipotensyjnych na parametry sztywności tętnic.

Tabela 7.

Schemat badania dla kobiet w ciąży niepowikłanej nadciśnieniem tętniczym.

Tabela 8.

Charakterystyka ogólna badanych grup – wywiad i parametry antropometryczne.

Tabela 9.

Wyniki badań laboratoryjnych wykonanych podczas wizyty kwalifikacyjnej.

Tabela 10.

Charakterystyka ogólna grupy C-NT z uwzględnieniem rodzaju nadciśnienia w ciąży.

Tabela 11.

Wartości podstawowe (średnia, SD, zakres i mediana) dla ocenianych parametrów ciśnienia obwodowego u kobiet ciężarnych bez nadciśnienia tętniczego (grupa C-K).

Tabela 12.A.

Wartości podstawowe (średnia, SD, zakres i mediana) dla ocenianych parametrów PWA u ciężarnych bez nadciśnienia tętniczego (grupa C-K).

Tabela 12.B.

Wartości podstawowe (średnia, SD, zakres i mediana) dla ocenianych parametrów PWA u ciężarnych bez nadciśnienia tętniczego (grupa C-K).

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

Tabela 13.A.

Wartości podstawowe (średnia, SD, zakres i mediana) dla analizowanych wybranych parametrów ABPM u kobiet ciężarnych bez nadciśnienia tętniczego (grupa C-K).

Tabela 13.B.

Wartości podstawowe (średnia, SD, zakres i mediana) dla analizowanych wybranych parametrów ABPM u kobiet ciężarnych bez nadciśnienia tętniczego (grupa C-K).

Tabela 14.

Ocena istotności statystycznej różnic pomiędzy ciśnieniem skurczowym mierzonym w aorcie i obwodowo (nad tętnicą ramienną).

Tabela 15.

Wartości p w teście U Manna-Whitney'a dla różnic pomiędzy grupami Z-K i C-K (z uwzględnieniem czasu trwania ciąży) w wartościach SBP i DBP.

Tabela 16.

Porównanie parametrów ciśnienia centralnego w grupach C-K i Z-K.

Tabela 17.

Wpływ 6-tygodniowej terapii metyldopą na analizowane parametry w grupie C-NT-D(-).

Tabela 18.

Wpływ leczenia skojarzonego metyldopą (Dopegytem) i metoprololem (Metocardem) na analizowane parametry w grupie C-NT-DiM(+) w porównaniu z monoterapią Dopegytem – ocena po 6 tygodniach leczenia.

Tabela 19.

Porównanie wartości analizowanych parametrów ciśnienia i fali tętna pomiędzy grupą C-K i wynikami z tych wizyt pacjentek z grupy C-NT-D(+), podczas których uzyskano dobrą kontrolę ciśnienia tętniczego mierzonego nad tętnicą ramienną (BP < 140/90 mmHg).

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

## **Piśmiennictwo**

1. Widecka K, Grodzicki T, Narkiewicz K, Tykarski A, Dziwura J. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym - 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego . Nadciśnienie Tętnicze 2011;5:55-82.
2. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007;25:1105-87.
3. Magee LA, Helewa M, Moutquin JM, von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. J Obstet Gynaecol Can 2008;30:S1-48.
4. Roberts JM, Pearson GD, Cutler JA, Lindheimer MD. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. Hypertens Pregnancy 2003;22:109-27.
5. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000;183:S1-S22.
6. ACOG Practice Bulletin. Chronic hypertension in pregnancy. ACOG Committee on Practice Bulletins. Obstet Gynecol 2001;98:suppl 177-85.
7. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. Int J Gynaecol Obstet 2002;77:67-75.
8. Health NCCFWsaCs. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. 2011 Royal College of Obstetricians and Gynecologists 2010.
9. Redman CW. Hypertension in pregnancy: the NICE guidelines. Heart 2011;97:1967-9.
10. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens 2009;27:2121-58.
11. Zhang J, Villar J, Sun W, et al. Blood pressure dynamics during pregnancy and spontaneous preterm birth. Am J Obstet Gynecol 2007;197:162 e1-6.
12. Roberts CL, Algert CS, Morris JM, Ford JB, Henderson-Smart DJ. Hypertensive disorders in pregnancy: a population-based study. Med J Aust 2005;182:332-5.
13. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. Semin Perinatol 2009;33:130-7.
14. Moodley J. Maternal deaths due to hypertensive disorders in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2008;22:559-67.
15. Mugo M, Govindarajan G, Kurukulasuriya LR, Sowers JR, McFarlane SI. Hypertension in pregnancy. Curr Hypertens Rep 2005;7:348-54.
16. Magee LA, Ornstein MP, von Dadelszen P. Fortnightly review: management of hypertension in pregnancy. BMJ 1999;318:1332-6.
17. Lawler J, Osman M, Shelton JA, Yeh J. Population-based analysis of hypertensive disorders in pregnancy. Hypertens Pregnancy 2007;26:67-76.
18. Vanek M, Sheiner E, Levy A, Mazor M. Chronic hypertension and the risk for adverse pregnancy outcome after superimposed pre-eclampsia. Int J Gynaecol Obstet 2004;86:7-11.
19. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. Am Heart J 2008;156:918-30.
20. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. BMC Pregnancy Childbirth 2009;9:8.
21. Miha D, Costin N, Miha CM, Seicean A, Ciortea R. HELLP syndrome - a multisystemic disorder. J Gastrointest Liver Dis 2007;16:419-24.

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

22. Liu CM, Cheng PJ, Chang SD. Maternal complications and perinatal outcomes associated with gestational hypertension and severe preeclampsia in Taiwanese women. *J Formos Med Assoc* 2008;107:129-38.
23. Harskamp RE, Zeeman GG. Preeclampsia: at risk for remote cardiovascular disease. *Am J Med Sci* 2007;334:291-5.
24. Catov JM, Newman AB, Roberts JM, et al. Preterm delivery and later maternal cardiovascular disease risk. *Epidemiology* 2007;18:733-9.
25. Habli M, Levine RJ, Qian C, Sibai B. Neonatal outcomes in pregnancies with preeclampsia or gestational hypertension and in normotensive pregnancies that delivered at 35, 36, or 37 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:406 e1-7.
26. Hermes W, Franx A, van Pampus MG, et al. 10-Year cardiovascular event risks for women who experienced hypertensive disorders in late pregnancy: the HyRAS study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2010;10:28.
27. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;335:974.
28. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *BMJ* 2003;326:845.
29. Suzuki H, Watanabe Y, Arima H, Kobayashi K, Ohno Y, Kanno Y. Short- and long-term prognosis of blood pressure and kidney disease in women with a past history of preeclampsia. *Clin Exp Nephrol* 2008;12:102-9.
30. Roberts JM, Gammill HS. Preeclampsia: recent insights. *Hypertension* 2005;46:1243-9.
31. Damron DP, Bouchard BA, Shapiro RE, Schonberg AL, Bernstein IM. Platelet activation, sympathetic tone, and plasma volume in nulligravid women of reproductive age. *Obstet Gynecol* 2004;103:931-6.
32. Roberts JM, Pearson G, Cutler J, Lindheimer M. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertension* 2003;41:437-45.
33. Hubel CA, Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rogers GM, McLaughlin MK. Lipid peroxidation in pregnancy: new perspectives on preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1025-34.
34. Goldman-Wohl D, Yagel S. Regulation of trophoblast invasion: from normal implantation to pre-eclampsia. *Mol Cell Endocrinol* 2002;187:233-8.
35. Redman CW. Current topic: pre-eclampsia and the placenta. *Placenta* 1991;12:301-8.
36. Redman CW, Bonnar J, Beilin L. Early platelet consumption in pre-eclampsia. *Br Med J* 1978;1:467-9.
37. Janes SL, Kyle PM, Redman C, Goodall AH. Flow cytometric detection of activated platelets in pregnant women prior to the development of pre-eclampsia. *Thromb Haemost* 1995;74:1059-63.
38. Bussolino F, Benedetto C, Massobrio M, Camussi G. Maternal vascular prostacyclin activity in pre-eclampsia. *Lancet* 1980;2:702.
39. Masotti G, Galanti G, Poggesi L, Abbate R, Neri Serneri GG. Differential inhibition of prostacyclin production and platelet aggregation by aspirin. *Lancet* 1979;2:1213-7.
40. von Dadelszen P, Magee LA, Lee SK, et al. Activated protein C in normal human pregnancy and pregnancies complicated by severe preeclampsia: a therapeutic opportunity? *Crit Care Med* 2002;30:1883-92.
41. Bdolah Y, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Angiogenic imbalance in the pathophysiology of preeclampsia: newer insights. *Semin Nephrol* 2004;24:548-56.
42. Li DK, Wi S. Changing paternity and the risk of preeclampsia/eclampsia in the subsequent pregnancy. *Am J Epidemiol* 2000;151:57-62.

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

43. Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia. *Lancet* 2001;357:209-15.
44. Lopez-Jaramillo P, Garcia RG, Lopez M. Preventing pregnancy-induced hypertension: are there regional differences for this global problem? *J Hypertens* 2005;23:1121-9.
45. Czajkowski K. Nadciśnienie ciążowe. In: Januszewicz A, Januszewicz W, E. S-S, eds. *Nadciśnienie tętnicze*. Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna; 2004:717-28.
46. Leyva F, Coats A. Nadciśnienie tętnicze u kobiet - ciąża, doustna antykoncepcja i menopauza. In: *Nadciśnienie tętnicze i choroby współistniejące*. Gdańsk: Wydawnictwo Via Medica; 2001:149-67.
47. Lubaszewski W. Nadciśnienie tętnicze w przebiegu ciąży. In: Kawecka-Jaszcz K, Grodzicki T, eds. *Nadciśnienie tętnicze u kobiet*. Bielsko-Biała: Wydawnictwo Alpha-medica Press; 2002:44-55.
48. Barton JR, Sibai BM. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2008;112:359-72.
49. Bainbridge SA, Roberts JM. Uric acid as a pathogenic factor in preeclampsia. *Placenta* 2008;29 Suppl A:S67-72.
50. Roberts JM, Lain KY. Recent Insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. *Placenta* 2002;23:359-72.
51. Oleszczuk J, Leszczyńska-Gorzela B. Nadciśnienie tętnicze. In: Bręborowicz G, ed. *Położnictwo i ginekologia*. Warszawa: PZWL; 2005:194-207.
52. August P, Lenz T, Ales KL, et al. Longitudinal study of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive pregnant women: deviations related to the development of superimposed preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1612-21.
53. Higgins JR, de Swiet M. Blood-pressure measurement and classification in pregnancy. *Lancet* 2001;357:131-5.
54. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2003;24:761-81.
55. Proceedings of the 8th International Consensus Conference on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Sendai, Japan, 28-30 October 2001. *Blood Press Monit* 2001;6:273-373.
56. Churchill D, Perry IJ, Beevers DG. Ambulatory blood pressure in pregnancy and fetal growth. *Lancet* 1997;349:7-10.
57. Penny JA, Halligan AW, Shennan AH, et al. Automated, ambulatory, or conventional blood pressure measurement in pregnancy: which is the better predictor of severe hypertension? *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:521-6.
58. Davis GK, Mackenzie C, Brown MA, et al. Predicting transformation from gestational hypertension to preeclampsia in clinical practice: a possible role for 24 hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertens Pregnancy* 2007;26:77-87.
59. Halligan A, O'Brien E, O'Malley K, et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure measurement in a primigravid population. *J Hypertens* 1993;11:869-73.
60. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003;21:821-48.
61. Magee LA, Ramsay G, von Dadelszen P. What is the role of out-of-office BP measurement in hypertensive pregnancy? *Hypertens Pregnancy* 2008;27:95-101.
62. Moutquin JM, Garner PR, Burrows RF, et al. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 2. Nonpharmacologic management and prevention of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* 1997;157:907-19.
63. Sibai BM. Antihypertensive drugs during pregnancy. *Semin Perinatol* 2001;25:159-64.
64. Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol* 2005;105:402-10.

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

65. Wagner SJ, Barac S, Garovic VD. Hypertensive pregnancy disorders: current concepts. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007;9:560-6.
66. Ferrer RL, Sibai BM, Mulrow CD, Chiquette E, Stevens KR, Cornell J. Management of mild chronic hypertension during pregnancy: a review. *Obstet Gynecol* 2000;96:849-60.
67. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD002252.
68. Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100:369-77.
69. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005;365:785-99.
70. Sibai BM. Preeclampsia as a cause of preterm and late preterm (near-term) births. *Semin Perinatol* 2006;30:16-9.
71. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;102:181-92.
72. Sibai BM. Management of pre-eclampsia remote from term. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;42 Suppl:S96-101.
73. von Dadelszen P, Magee LA. Antihypertensive medications in management of gestational hypertension-preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 2005;48:441-59.
74. Nabhan AF, Elsedawy MM. Tight control of mild-moderate pre-existing or non-proteinuric gestational hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD006907.
75. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. *Nadciśnienie Tętnicze* 2008;12:317-42.
76. Easterling TR, Carr DB, Brateng D, Diederichs C, Schmucker B. Treatment of hypertension in pregnancy: effect of atenolol on maternal disease, preterm delivery, and fetal growth. *Obstet Gynecol* 2001;98:427-33.
77. Duley L. Pre-eclampsia, eclampsia, and hypertension. *Clin Evid (Online)* 2011;2011.
78. Hebert MF, Carr DB, Anderson GD, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atenolol during pregnancy and postpartum. *J Clin Pharmacol* 2005;45:25-33.
79. Easterling TR, Brateng D, Schmucker B, Brown Z, Millard SP. Prevention of preeclampsia: a randomized trial of atenolol in hyperdynamic patients before onset of hypertension. *Obstet Gynecol* 1999;93:725-33.
80. Hurst AK, Shotan A, Hoffman K, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of atenolol during and after pregnancy. *Pharmacotherapy* 1998;18:840-6.
81. Montan S, Ingemarsson I, Marsal K, Sjöberg NO. Randomised controlled trial of atenolol and pindolol in human pregnancy: effects on fetal haemodynamics. *BMJ* 1992;304:946-9.
82. Fabregues G, Alvarez L, Varas Juri P, et al. Effectiveness of atenolol in the treatment of hypertension during pregnancy. *Hypertension* 1992;19:1129-31.
83. Cruickshank DJ, Campbell DM. Atenolol in essential hypertension during pregnancy. *BMJ* 1990;301:1103.
84. Rubin PC, Butters L, Low RA, Reid JL. Atenolol in the treatment of essential hypertension during pregnancy. *Br J Clin Pharmacol* 1982;14:279-81.
85. Thorley KJ, McAinsh J, Cruickshank JM. Atenolol in the treatment of pregnancy-induced hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1981;12:725-30.
86. Allen J, Maigaard S, Forman A, et al. Acute effects of nitrendipine in pregnancy-induced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:222-6.
87. Broughton Pipkin F, Chinnery E. The effect of a calcium antagonist, nitrendipine, on the responses of isolated strips of human, chorionic plate artery to prostaglandins E2 and E1. *Br J Pharmacol* 1985;86:705-9.



**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

88. Broughton Pipkin F, Lawrence MR. The effect of nitrendipine (NIT) on maternal and fetal blood pressure, uterine blood flow, and blood gas status in pregnant sheep. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988;12 Suppl 6:S123-5.
89. Colina-Chourio JA, Godoy N, Oliveros-Palacios M, Villarroel MN, Arocha I. Successful pregnancy in a severe hypertensive patient treated with nitrendipine. Case report. *Invest Clin* 1992;33:61-7.
90. Lawrence MR, Broughton Pipkin F. Some observations on the effects of a calcium channel blocker, nitrendipine, in early human pregnancy. *Br J Clin Pharmacol* 1987;23:683-92.
91. Maigaard S, Forman A, Brogaard-Hansen KP, Andersson KE. Inhibitory effects of nitrendipine on myometrial and vascular smooth muscle in human pregnant uterus and placenta. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1986;59:1-10.
92. Laivuori HM, Laakso M, Tikkanen MJ, Cacciatore B, Ylikorkala RO, Kaaja RJ. Short-term metabolic effects of isradipine and metoprolol in pre-eclampsia. *J Hypertens* 1999;17:1189-94.
93. Feiks A, Grunberger W, Meisner W. Influence of isradipine on the maternal and fetal cardiovascular system in hypertensive disorders in pregnancy. *Am J Hypertens* 1991;4:200S-2S.
94. Lunell NO, Bondesson U, Grunewald C, Ingemarsson I, Nisell H, Wide-Swensson D. Transplacental passage of isradipine in the treatment of pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens* 1993;6:110S-1S.
95. Lunell NO, Garoff L, Grunewald C, et al. Isradipine, a new calcium antagonist: effects on maternal and fetal hemodynamics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;18 Suppl 3:S37-40.
96. Lunell NO, Grunewald C, Nisell H. Effect of isradipine on responses to standardized physical stress tests in hypertension of pregnancy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;19 Suppl 3:S99-101.
97. Maharaj B, Khedun SM, Moodley J, Madhanpall N, van der Byl K. Intravenous isradipine in the management of severe hypertension in pregnant and nonpregnant patients. A pilot study. *Am J Hypertens* 1994;7:61S-3S.
98. Skajaa K, Svane D, Andersson KE, Forman A. Effects of magnesium and isradipine on contractile activation induced by the thromboxane A<sub>2</sub> analog U46619 in human uteroplacental arteries in term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1323-33.
99. Wide-Swensson D, Montan S, Arulkumaran S, Ingemarsson I, Ratnam SS. Effect of methyldopa and isradipine on fetal heart rate pattern assessed by computerized cardiotocography in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1581-5.
100. Wide-Swensson DH, Ingemarsson I, Lunell NO, et al. Calcium channel blockade (isradipine) in treatment of hypertension in pregnancy: a randomized placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:872-8.
101. Casele HL, Windley KC, Prieto JA, Gratton R, Laifer SA. Felodipine use in pregnancy. Report of three cases. *J Reprod Med* 1997;42:378-81.
102. Dooley M, Goa KL. Urapidil. A reappraisal of its use in the management of hypertension. *Drugs* 1998;56:929-55.
103. Vanhaesebrouck S, Hanssens M, Allegaert K. Neonatal transient respiratory depression after maternal urapidil infusion for hypertension. *Eur J Pediatr* 2009;168:221-3.
104. Podjarny E, Benchetrit S, Katz B, Green J, Bernheim J. Effect of methyldopa on renal function in rats with L-NAME-induced hypertension in pregnancy. *Nephron* 2001;88:354-9.
105. Khalil A, Harrington K, Muttukrishna S, Jauniaux E. Effect of antihypertensive therapy with alpha-methyldopa on uterine artery Doppler in pregnancies with hypertensive disorders. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35:688-94.

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

106. Khalil A, Muttukrishna S, Harrington K, Jauniaux E. Effect of antihypertensive therapy with alpha methyl dopa on levels of angiogenic factors in pregnancies with hypertensive disorders. *PLoS One* 2008;3:e2766.
107. Montan S. Drugs used in hypertensive diseases in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004;16:111-5.
108. el-Qarmalawi AM, Morsy AH, al-Fadly A, Obeid A, Hashem M. Labetalol vs. methyl dopa in the treatment of pregnancy-induced hypertension. *Int J Gynaecol Obstet* 1995;49:125-30.
109. Scardo JA, Vermillion ST, Newman RB, Chauhan SP, Hogg BB. A randomized, double-blind, hemodynamic evaluation of nifedipine and labetalol in preeclamptic hypertensive emergencies. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:862-6.
110. Magee LA, Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD002863.
111. Rubin PC. Beta blockers in pregnancy. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1984;169:86-9.
112. Sandstrom B. Adrenergic beta-receptor blockers in hypertension of pregnancy. *Clin Exp Hypertens B* 1982;1:127-41.
113. Rey E, LeLorier J, Burgess E, Lange IR, Leduc L. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 3. Pharmacologic treatment of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* 1997;157:1245-54.
114. Jannet D, Carbonne B, Sebban E, Milliez J. Nicardipine versus metoprolol in the treatment of hypertension during pregnancy: a randomized comparative trial. *Obstet Gynecol* 1994;84:354-9.
115. Oumachigui A, Verghese M, Balachander J. A comparative evaluation of metoprolol and methyl dopa in the management of pregnancy induced hypertension. *Indian Heart J* 1992;44:39-41.
116. Hogstedt S, Lindeberg S, Axelsson O, et al. A prospective controlled trial of metoprolol-hydralazine treatment in hypertension during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985;64:505-10.
117. Brown MA, Buddle ML, Farrell T, Davis GK. Efficacy and safety of nifedipine tablets for the acute treatment of severe hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1046-50.
118. Brown MA, McCowan LM, North RA, Walters BN. Withdrawal of nifedipine capsules: jeopardizing the treatment of acute severe hypertension in pregnancy? *Australasian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy. Med J Aust* 1997;166:640-3.
119. Belfort M, Akovic K, Anthony J, Saade G, Kirshon B, Moise K, Jr. The effect of acute volume expansion and vasodilatation with verapamil on uterine and umbilical artery Doppler indices in severe preeclampsia. *J Clin Ultrasound* 1994;22:317-25.
120. Belfort MA, Anthony J, Buccimazza A, Davey DA. Hemodynamic changes associated with intravenous infusion of the calcium antagonist verapamil in the treatment of severe gestational proteinuric hypertension. *Obstet Gynecol* 1990;75:970-4.
121. Belfort MA, Moore PJ. Verapamil in the treatment of severe postpartum hypertension. *S Afr Med J* 1988;74:265-7.
122. Byerly WG, Hartmann A, Foster DE, Tannenbaum AK. Verapamil in the treatment of maternal paroxysmal supraventricular tachycardia. *Ann Emerg Med* 1991;20:552-4.
123. Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ* 2003;327:955-60.
124. Collins R, Yusuf S, Peto R. Overview of randomised trials of diuretics in pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:17-23.
125. Sorensen HJ, Mortensen EL, Reinisch JM, Mednick SA. Do hypertension and diuretic treatment in pregnancy increase the risk of schizophrenia in offspring? *Am J Psychiatry* 2003;160:464-8.

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

126. Ray JG, Vermeulen MJ, Koren G. Taking ACE inhibitors during early pregnancy: is it safe? *Can Fam Physician* 2007;53:1439-40.
127. Rosenthal T, Oparil S. The effect of antihypertensive drugs on the fetus. *J Hum Hypertens* 2002;16:293-8.
128. Brent RL, Beckman DA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, an embryopathic class of drugs with unique properties: information for clinical teratology counselors. *Teratology* 1991;43:543-6.
129. Hanssens M, Keirse MJ, Vankelecom F, Van Assche FA. Fetal and neonatal effects of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991;78:128-35.
130. Januszewicz A. Nadciśnienie tętnicze - zarys patogenezy, diagnostyki i leczenia. Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna; 2005.
131. Coomarasamy A, Honest H, Papaioannou S, Gee H, Khan KS. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2003;101:1319-32.
132. Ruano R, Fontes RS, Zugaib M. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin - a systematic review and meta-analysis of the main randomized controlled trials. *Clinics (Sao Paulo)* 2005;60:407-14.
133. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007;369:1791-8.
134. Nielsen GL, Sorensen HT, Larsen H, Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ* 2001;322:266-70.
135. Duley L, Henderson-Smart DJ, Knight M, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD004659.
136. Hermida RC, Ayala DE, Iglesias M, et al. Time-dependent effects of low-dose aspirin administration on blood pressure in pregnant women. *Hypertension* 1997;30:589-95.
137. Hermida RC, Ayala DE, Fernandez JR, et al. Administration time-dependent effects of aspirin in women at differing risk for preeclampsia. *Hypertension* 1999;34:1016-23.
138. Levine RJ, Esterlitz JR, Raymond EG, et al. Trial of Calcium for Preeclampsia Prevention (CPEP): rationale, design, and methods. *Control Clin Trials* 1996;17:442-69.
139. Sibai BM. Calcium supplementation during pregnancy reduces risk of high blood pressure, pre-eclampsia and premature birth compared with placebo? *Evid Based Med* 2011;16:40-1.
140. Hofmeyr GJ, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD001059.
141. Atallah AN, Hofmeyr GJ, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD001059.
142. Xu H, Perez-Cuevas R, Xiong X, et al. An international trial of antioxidants in the prevention of preeclampsia (INTAPP). *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:239 e1- e10.
143. Roberts JM, Myatt L, Spong CY, et al. Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. *N Engl J Med* 2010;362:1282-91.
144. Beazley D, Ahokas R, Livingston J, Griggs M, Sibai BM. Vitamin C and E supplementation in women at high risk for preeclampsia: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:520-1.
145. Spinnato JA, 2nd, Freire S, Pinto e Silva JL, et al. Antioxidant supplementation and premature rupture of the membranes: a planned secondary analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:433 e1-8.

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

146. London GM, Guerin AP. Influence of arterial pulse and reflected waves on blood pressure and cardiac function. *Am Heart J* 1999;138:220-4.
147. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27:2588-605.
148. London GM, Guerin A. Influence of arterial pulse and reflective waves on systolic blood pressure and cardiac function. *J Hypertens Suppl* 1999;17:S3-6.
149. Parker KH, Jones CJ. Forward and backward running waves in the arteries: analysis using the method of characteristics. *J Biomech Eng* 1990;112:322-6.
150. O'Rourke MF, Adji A. Central pressure and pulse wave amplification in the upper limb. *Hypertension* 2010;55:e1-2; author reply e3.
151. O'Rourke MF. Clinical assessment of arterial stiffness. *Am J Hypertens* 2007;20:839.
152. Benetos A, Waeber B, Izzo J, et al. Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications. *Am J Hypertens* 2002;15:1101-8.
153. Protogerou AD, Papaioannou TG, Blacher J, Papamichael CM, Lekakis JP, Safar ME. Central blood pressures: do we need them in the management of cardiovascular disease? Is it a feasible therapeutic target? *J Hypertens* 2007;25:265-72.
154. Kelly R, Hayward C, Avolio A, O'Rourke M. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation* 1989;80:1652-9.
155. O'Rourke MF, Hayward CS. Arterial stiffness, gender and heart rate. *J Hypertens* 2003;21:487-90.
156. A Clinical Guide - Pulse Wave Analysis. AtCor Medical Pty Ltd. (Accessed at
157. Weber T, O'Rourke MF, Ammer M, Kvas E, Punzengruber C, Eber B. Arterial stiffness and arterial wave reflections are associated with systolic and diastolic function in patients with normal ejection fraction. *Am J Hypertens* 2008;21:1194-202.
158. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1318-27.
159. Weber T, Auer J, O'Rourke M F, et al. Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005;26:2657-63.
160. Hashimoto J, Imai Y, O'Rourke MF. Indices of pulse wave analysis are better predictors of left ventricular mass reduction than cuff pressure. *Am J Hypertens* 2007;20:378-84.
161. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension* 2007;50:197-203.
162. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;113:1213-25.
163. Postel-Vinay N. Mierzenie ciśnienia krwi. In: *Stulecie nadciśnienia tętniczego 1896-1996*. Gdańsk: Via Medica; 1998:9-30.
164. O'Rourke MF, Gallagher DE. Pulse wave analysis. *J Hypertens Suppl* 1996;14:S147-57.
165. Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen IM, et al. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *J Hypertens* 1998;16:2079-84.
166. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension* 2001;38:932-7.
167. Cavalcante JL, Lima JA, Redheuil A, Al-Mallah MH. Aortic stiffness: current understanding and future directions. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1511-22.

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

168. Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, et al. Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens* 2002;15:445-52.
169. Karamanoglu M, O'Rourke MF, Avolio AP, Kelly RP. An analysis of the relationship between central aortic and peripheral upper limb pressure waves in man. *Eur Heart J* 1993;14:160-7.
170. Nichols WW, Singh BM. Augmentation index as a measure of peripheral vascular disease state. *Curr Opin Cardiol* 2002;17:543-51.
171. Laurent S. How to estimate central pressure augmentation? *J Hypertens* 2007;25:1343-5.
172. Izzo JL, Jr. Pulse contour analysis and augmentation index: it's time to move beyond cuff blood pressure measurement. *Am J Hypertens* 2005;18:1S-2S.
173. O'Rourke MF. Arterial pressure waveforms in hypertension. *Minerva Med* 2003;94:229-50.
174. Laurent P, Albaladejo P, Blacher J, Rudnichi A, Smulyan H, Safar ME. Heart rate and pulse pressure amplification in hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 2003;16:363-70.
175. Davies JJ, Struthers AD. Pulse wave analysis and pulse wave velocity: a critical review of their strengths and weaknesses. *J Hypertens* 2003;21:463-72.
176. Covic A, Haydar AA, Bhamra-Ariza P, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. Aortic pulse wave velocity and arterial wave reflections predict the extent and severity of coronary artery disease in chronic kidney disease patients. *J Nephrol* 2005;18:388-96.
177. McLeod AL, Uren NG, Wilkinson IB, et al. Non-invasive measures of pulse wave velocity correlate with coronary arterial plaque load in humans. *J Hypertens* 2004;22:363-8.
178. Safar ME, Blacher J, Pannier B, et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002;39:735-8.
179. Chirinos JA, Townsend R. Pulse pressure amplification as a predictor of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:744; author reply -5.
180. Agabiti-Rosei E, Mancia G, O'Rourke MF, et al. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document. *Hypertension* 2007;50:154-60.
181. Palatini P, Casiglia E, Gasowski J, et al. Arterial stiffness, central hemodynamics, and cardiovascular risk in hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:725-39.
182. O'Rourke M. Accurate measurement of arterial pressure. *J Hum Hypertens* 2003;17:445-7.
183. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
184. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, Safar ME. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension* 2001;38:922-6.
185. Dhakam Z, McEniery CM, Yasmin, Cockcroft JR, Brown MJ, Wilkinson IB. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *Am J Hypertens* 2006;19:214-9.
186. Polonia J, Barbosa L, Silva JA, Bertoquini S. Different patterns of peripheral versus central blood pressure in hypertensive patients treated with beta-blockers either with or without vasodilator properties or with angiotensin receptor blockers. *Blood Press Monit* 2010;15:235-9.
187. Hirata K, Vlachopoulos C, Adji A, O'Rourke MF. Benefits from angiotensin-converting enzyme inhibitor 'beyond blood pressure lowering': beyond blood pressure or beyond the brachial artery? *J Hypertens* 2005;23:551-6.
188. Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004;17:118-23.

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

189. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
190. Davies J, Carr E, Band M, Morris A, Struthers A. Do losartan and atenolol have differential effects on BNP and central haemodynamic parameters? *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2005;6:151-3.
191. Tropeano AI, Boutouyrie P, Pannier B, et al. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. *Hypertension* 2006;48:80-6.
192. Laurent BCJ, ed. *Central aortic blood pressure*: Elsevier; 2008.
193. Ong KT, Delorme S, Pannier B, et al. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients. *J Hypertens* 2011;29:1034-42.
194. Asmar R, Topouchian J, Pannier B, Benetos A, Safar M. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior study. Scientific, Quality Control, Coordination and Investigation Committees of the Complior Study. *J Hypertens* 2001;19:813-8.
195. Abbas AE, Lester SJ, Connolly H. Pregnancy and the cardiovascular system. *Int J Cardiol* 2005;98:179-89.
196. Valensise H, Novelli GP, Vasapollo B, et al. Maternal cardiac systolic and diastolic function: relationship with uteroplacental resistances. A Doppler and echocardiographic longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:487-97.
197. Spaanderman ME, Willekes C, Hoeks AP, Ekharth TH, Peeters LL. The effect of pregnancy on the compliance of large arteries and veins in healthy parous control subjects and women with a history of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1278-86.
198. Desai DK, Moodley J, Naidoo DP. Echocardiographic assessment of cardiovascular hemodynamics in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;104:20-9.
199. Tihtonen K, Koobi T, Huhtala H, Uotila J. Hemodynamic adaptation during pregnancy in chronic hypertension. *Hypertens Pregnancy* 2007;26:315-28.
200. Robson SC, Hunter S, Boys RJ, Dunlop W. Serial study of factors influencing changes in cardiac output during human pregnancy. *Am J Physiol* 1989;256:H1060-5.
201. MacGillivray I, Rose GA, Rowe B. Blood pressure survey in pregnancy. *Clin Sci* 1969;37:395-407.
202. Hunter S, Robson SC. Adaptation of the maternal heart in pregnancy. *Br Heart J* 1992;68:540-3.
203. Poppas A, Shroff SG, Korcarz CE, et al. Serial assessment of the cardiovascular system in normal pregnancy. Role of arterial compliance and pulsatile arterial load. *Circulation* 1997;95:2407-15.
204. Farhat MY, Lavigne MC, Ramwell PW. The vascular protective effects of estrogen. *FASEB J* 1996;10:615-24.
205. Beldekas JC, Smith B, Gerstenfeld LC, Sonenshein GE, Franzblau C. Effects of 17 beta-estradiol on the biosynthesis of collagen in cultured bovine aortic smooth muscle cells. *Biochemistry* 1981;20:2162-7.
206. Hart MV, Hosenpud JD, Hohimer AR, Morton MJ. Hemodynamics during pregnancy and sex steroid administration in guinea pigs. *Am J Physiol* 1985;249:R179-85.
207. Slater AJ, Gude N, Clarke IJ, Walters WA. Haemodynamic changes and left ventricular performance during high-dose oestrogen administration to male transsexuals. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:532-8.

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

208. Hays PM, Cruikshank DP, Dunn LJ. Plasma volume determination in normal and preeclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:958-66.
209. Visser W, Wallenburg HC. Central hemodynamic observations in untreated preeclamptic patients. *Hypertension* 1991;17:1072-7.
210. Thadhani R, Ecker JL, Kettyle E, Sandler L, Frigoletto FD. Pulse pressure and risk of preeclampsia: a prospective study. *Obstet Gynecol* 2001;97:515-20.
211. Fukushima T. Hemodynamic patterns of women with chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1584-92.
212. Oyama-Kato M, Ohmichi M, Takahashi K, et al. Change in pulse wave velocity throughout normal pregnancy and its value in predicting pregnancy-induced hypertension: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:464-9.
213. Tihonen KM, Koobi T, Uotila JT. Arterial stiffness in preeclamptic and chronic hypertensive pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;128:180-6.
214. Ronnback M, Lampinen K, Groop PH, Kaaja R. Pulse wave reflection in currently and previously preeclamptic women. *Hypertens Pregnancy* 2005;24:171-80.
215. Spasojevic M, Smith SA, Morris JM, Gallery ED. Peripheral arterial pulse wave analysis in women with pre-eclampsia and gestational hypertension. *BJOG* 2005;112:1475-8.
216. Elvan-Taspinar A, Franx A, Bots ML, Bruinse HW, Koomans HA. Central hemodynamics of hypertensive disorders in pregnancy. *Am J Hypertens* 2004;17:941-6.
217. Delachaux A, Waeber B, Liaudet L, Hohlfeld P, Feihl F. Profound impact of uncomplicated pregnancy on diastolic, but not systolic pulse contour of aortic pressure. *J Hypertens* 2006;24:1641-8.
218. Smith SA, Morris JM, Gallery ED. Methods of assessment of the arterial pulse wave in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:472-6.
219. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego 2003. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. *Nadciśnienie Tętnicze* 2003;7 (suppl. A):A1-A21.
220. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450-8.
221. Rossi A, Cornette J, Johnson MR, et al. Quantitative cardiovascular magnetic resonance in pregnant women: cross-sectional analysis of physiological parameters throughout pregnancy and the impact of the supine position. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011;13:31.
222. Lees MM, Scott DB, Kerr MG, Taylor SH. The circulatory effects of recumbent postural change in late pregnancy. *Clin Sci* 1967;32:453-65.
223. Milsom I, Forssman L. Factors influencing aortocaval compression in late pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:764-71.
224. Armstrong S, Fernando R, Columb M, Jones T. Cardiac index in term pregnant women in the sitting, lateral, and supine positions: an observational, crossover study. *Anesth Analg* 2011;113:318-22.
225. Robson SC, Hunter S, Moore M, Dunlop W. Haemodynamic changes during the puerperium: a Doppler and M-mode echocardiographic study. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:1028-39.
226. Milman N. Iron and pregnancy--a delicate balance. *Ann Hematol* 2006;85:559-65.
227. Breyman C. [Current aspects of diagnosis and therapy of iron deficiency anemia in pregnancy]. *Praxis (Bern 1994)* 2001;90:1283-91.
228. van Buul EJ, Steegers EA, Jongsma HW, Eskes TK, Thomas CM, Hein PR. Haematological and biochemical profile of uncomplicated pregnancy in nulliparous women; a longitudinal study. *Neth J Med* 1995;46:73-85.
229. De Flamingh JP, van der Merwe JV. A serum biochemical profile of normal pregnancy. *S Afr Med J* 1984;65:552-5.

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

230. Casey TP, Main BW. Factors influencing the normal erythrocyte sedimentation rate, including pregnancy. *N Z Med J* 1969;69:155-6.
231. Branch DW. Physiologic adaptations of pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1992;28:120-2.
232. Grindheim G, Estensen ME, Langesaeter E, Rosseland LA, Toska K. Changes in blood pressure during healthy pregnancy: a longitudinal cohort study. *J Hypertens* 2012;30:342-50.
233. Ayala DE, Hermida RC, Cornelissen G, Brockway B, Halberg F. Heart rate and blood pressure chronomes during and after pregnancy. *Chronobiologia* 1994;21:215-25.
234. Siamopoulos KC, Papanikolaou S, Elisaf M, Theodorou J, Pappas H, Papanikolaou N. Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive pregnant women. *J Hum Hypertens* 1996; 10 Suppl 3:S51-4.
235. Liro M, Gasowski J, Wydra D, Grodzicki T, Emerich J, Narkiewicz K. Twenty-four-hour and conventional blood pressure components and risk of preterm delivery or neonatal complications in gestational hypertension. *Blood Press* 2009;18:36-43.
236. Brown MA, Buddle ML, Cario GM, Whitworth JA. Ambulatory blood pressure monitoring during pregnancy. Comparison with mercury sphygmomanometry. *Am J Hypertens* 1993;6:745-9.
237. Brown MA, Roberts LM, Mackenzie C, Mangos G, Davis GK. A prospective randomized study of automated versus mercury blood pressure recordings in hypertensive pregnancy (PRAM Study). *Hypertens Pregnancy* 2012;31:107-19.
238. Pickering TG. Reflections in hypertension. How should blood pressure be measured during pregnancy? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005;7:46-9.
239. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR. Time-qualified reference values for ambulatory blood pressure monitoring in pregnancy. *Hypertension* 2001;38:746-52.
240. Hermida RC, Ayala DE. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in pregnancy. *J Hypertens* 2010;28:1110-1; author reply 1-3.
241. Hermida RC, Ayala DE, Iglesias M. Differences in circadian pattern of ambulatory pulse pressure between healthy and complicated pregnancies. *Hypertension* 2004;44:316-21.
242. Wykretowicz M, Krauze T, Guzik P, et al. Arterial stiffness, central hemodynamics and wave reflection in normal pregnancy and control nonpregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011.
243. Avni B, Frenkel G, Shahar L, Golik A, Sherman D, Dishy V. Aortic stiffness in normal and hypertensive pregnancy. *Blood Press* 2010;19:11-5.
244. Macedo ML, Luminoso D, Savvidou MD, McEniery CM, Nicolaidis KH. Maternal wave reflections and arterial stiffness in normal pregnancy as assessed by applanation tonometry. *Hypertension* 2008;51:1047-51.
245. Kaihura C, Savvidou MD, Anderson JM, McEniery CM, Nicolaidis KH. Maternal arterial stiffness in pregnancies affected by preeclampsia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;297:H759-64.
246. Khalil A, Jauniaux E, Cooper D, Harrington K. Pulse wave analysis in normal pregnancy: a prospective longitudinal study. *PLoS One* 2009;4:e6134.
247. Lampinen KH, Ronnback M, Groop PH, Kaaja RJ. A relationship between insulin sensitivity and vasodilation in women with a history of preeclamptic pregnancy. *Hypertension* 2008;52:394-401.
248. Wykretowicz M, Krauze T, Guzik P, et al. Arterial stiffness, central hemodynamics and wave reflection in normal pregnancy and control nonpregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;159:49-52.
249. Fujime M, Tomimatsu T, Okaue Y, et al. Central aortic blood pressure and augmentation index during normal pregnancy. *Hypertens Res* 2012.
250. Khalil AA, Cooper DJ, Harrington KF. Pulse wave analysis: a preliminary study of a novel technique for the prediction of pre-eclampsia. *BJOG* 2009;116:268-76; discussion 76-7.



**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**

251. Elvan-Taspinar A, Franx A, Bots ML, Koomans HA, Bruinse HW. Arterial stiffness and fetal growth in normotensive pregnancy. *Am J Hypertens* 2005;18:337-41.
252. Robb AO, Mills NL, Din JN, et al. Influence of the menstrual cycle, pregnancy, and preeclampsia on arterial stiffness. *Hypertension* 2009;53:952-8.
253. Yasmin, Brown MJ. Similarities and differences between augmentation index and pulse wave velocity in the assessment of arterial stiffness. *QJM* 1999;92:595-600.
254. Wilkinson IB, Mohammad NH, Tyrrell S, et al. Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness. *Am J Hypertens* 2002;15:24-30.
255. Protogerou AD, Safar ME. Dissociation between central augmentation index and carotid-femoral pulse-wave velocity: when and why? *Am J Hypertens* 2007;20:648-9.
256. Protogerou AD, Blacher J, Mavrikakis M, Lekakis J, Safar ME. Increased pulse pressure amplification in treated hypertensive subjects with metabolic syndrome. *Am J Hypertens* 2007;20:127-33.
257. Vermillion ST, Scardo JA, Newman RB, Chauhan SP. A randomized, double-blind trial of oral nifedipine and intravenous labetalol in hypertensive emergencies of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:858-61.
258. Khalil A, Jauniaux E, Harrington K. Antihypertensive therapy and central hemodynamics in women with hypertensive disorders in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009;113:646-54.
259. Khalil A, Jauniaux E, Harrington K, Muttukrishna S. Placental production and maternal serum and urine levels of inhibin A and activin A are modified by antihypertensive therapy in hypertensive disorders of pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70:924-31.
260. Bottari SP, Vokaer A, Kaivez E, Lescrainier JP, Vauquelin GP. Differential regulation of alpha-adrenergic receptor subclasses by gonadal steroids in human myometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:937-41.
261. Falkay G, Kovacs L. Expression of two alpha 2-adrenergic receptor subtypes in human placenta: evidence from direct binding studies. *Placenta* 1994;15:661-8.
262. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD002252.
263. Kampus P, Serg M, Kals J, et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. *Hypertension* 2011;57:1122-8.
264. Heffernan KS, Suryadevara R, Patvardhan EA, Mooney P, Karas RH, Kuvin JT. Effect of atenolol vs metoprolol succinate on vascular function in patients with hypertension. *Clin Cardiol* 2011; 34:39-44.
265. Megnien JL, Simon A, Valensi P, Flaud P, Merli I, Levenson J. Comparative effects of diabetes mellitus and hypertension on physical properties of human large arteries. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1562-8.
266. Laurent S, Caviezel B, Beck L, et al. Carotid artery distensibility and distending pressure in hypertensive humans. *Hypertension* 1994;23:878-83.
267. Borghi C, Cicero AF, Degli Esposti D, et al. Hemodynamic and neurohumoral profile in patients with different types of hypertension in pregnancy. *Intern Emerg Med* 2011;6:227-34.
268. Khalil A, Cowans NJ, Spencer K, Goichman S, Meiri H, Harrington K. First-trimester markers for the prediction of pre-eclampsia in women with a-priori high risk. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35:671-9.
269. Benetos A, Thomas F, Joly L, et al. Pulse pressure amplification a mechanical biomarker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1032-7.
270. Papaioannou TG, Protogerou AD, Stefanadis C. What to anticipate from pulse pressure amplification. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1038-40.

**„Ciśnienie centralne i podatność aorty u kobiet w ciąży bez i z nadciśnieniem tętniczym  
oraz wpływ leków hipotensyjnych na te parametry”**