

*Προεκλαμψία: Υπερτασική ή αιμοδυναμική διαταραχή;

Κ. Θωμόπουλος **Ο. Παπαζάχου**
Ν. Παναγοπούλου **Ι. Δήμα**
Μ. Καριώρη **Η. Ανδριανοπούλου**
Θ. Μακρής

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η προεκλαμψία ορίζεται ως υπέρταση κατά τη διάρκεια της κύησης και βλάβες σε όργανα-στόχους στη γυναίκα ή εκδήλωση κακής υγείας του κυήματος. Η πρώιμη προεκλαμψία είναι αποτέλεσμα μείωσης της αιμάτωσης του κυήματος που απορρέει από προβληματική ανάπτυξη του πλακούντα που συνεπικουρείται ή καθοδηγεί διαταραχή της αιμοδυναμικής στην κύηση. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι οι κυήσεις υψηλού κινδύνου υπερτασικών διαταραχών συμπεριλαμβανομένης της προεκλαμψίας παρουσιάζουν μη ικανοποιητική αύξηση της καρδιακής παροχής στο πρώτο τρίμηνο της κύησης και ανεπαρκή μείωση των περιφερικών αντιστάσεων στην ίδια χρονική περίοδο, φαινόμενα που συνεχίζουν να καταγράφονται με την πρόοδο της κύησης. Η μελέτη των αιμοδυναμικών παραμέτρων της κύησης φαίνεται να αποτελεί μια νέα κλινική προσέγγιση για την καλύτερη πρόβλεψη της προεκλαμψίας, ενώ ίσως να συμπληρώσει τη σωστή μέτρηση της αρτηριακής πίεσης για την πιο ολοκληρωμένη θεραπευτική προσέγγιση γυναικών υψηλού κινδύνου εκδήλωσης υπερτασικών διαταραχών.

Λέξεις-κλειδιά: κύηση, προεκλαμψία, αιμοδυναμική, υπέρταση κύησης, έκβαση

Οριοθετώντας το πρόβλημα

Οι υπερτασικές διαταραχές της κύησης αφορούν σε γυναίκες με προϋπάρχουσα υπέρταση ή γυναίκες που ήταν νορμοτασικές πριν την κύηση. Όταν η υπέρταση στην κύηση συνοδεύεται από βλάβες σε όργανα-στόχους της γυναίκας συμπεριλαμβανομένης της πρωτεϊνουρίας ή με διαταραχές ανάπτυξης του εμβρύου τότε εδραιώνεται ο ορισμός της προεκλαμψίας.¹ Κατά κύριο λόγο, οι βιβλιογραφικές αναφορές για την προεκλαμψία επικεντρώνονται στην πρώιμη προεκλαμψία (35% του συνόλου των περιστατικών προεκλαμψίας), δηλαδή αυτή που αναπτύσσεται πριν την 37^η εβδομάδα της κύησης. Αντιθέτως, η προεκλαμψία μετά την 37^η εβδομάδα (όψιμη, 65% των περιπτώσεων) έχει μελετηθεί λιγότερο.²

Η προεκλαμψία αποτελεί συχνή διαταραχή που συνοδεύει το 2%-4% των κυήσεων, χαρακτηρίζεται

απρόβλεπτη και είναι κλινικά σημαντική. Η σοβαρότητά της γίνεται αντιληπτή με δεδομένο ότι κάθε χρόνο 50.000 γυναίκες πεθαίνουν με προεκλαμψία, ενώ η θνησιμότητα των εμβryών ή των νεογνών των γυναικών με προεκλαμψία φτάνει το νούμερο 500.000 ετησίως.^{3,4} Σαφέστατα, η επίπτωση της προεκλαμψίας είναι πολύ μεγαλύτερη σε χώρες χαμηλού-ενδιάμεσου εισοδήματος ή αφορά περισσότερο σε γυναίκες χαμηλότερου κοινωνικού ή μορφωτικού επιπέδου.²

Για την πρόβλεψη της όψιμης προεκλαμψίας, έχει μελετηθεί ένας βιοχημικός δείκτης (fms-like tyrosine kinase 1) που έχει σημαντική προβλεπτική αξία όταν μετρηθεί από την 35^η μέχρι την 37^η εβδομάδα της κύησης.⁵ Σε γυναίκες με μεγάλη πιθανότητα ανάπτυξης προεκλαμψίας η χρήση του δείκτη αυτού είναι περιορισμένη γιατί στην περίοδο αυτή της κύησης, η κλινική απόφαση για επίσπευση του

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

✉ **Αλληλογραφία:** Κώστας Θωμόπουλος, Καρδιολογικό Τμήμα, ΓΝΜΑ «Ελένα Βενιζέλου» • Πλατεία Έλενας Βενιζέλου 2, ΤΚ. 11521, Αθήνα • Τηλ.: 2106402262 • E-mail: thokos@otenet.gr

Πίνακας 1. Παραδοσιακό μοντέλο πρόβλεψης πρώιμης προεκλαμψίας¹.

Μείζονα κριτήρια (τουλάχιστον 1 από τα παρακάτω)	Κριτήρια ενδιάμεσου κινδύνου (τουλάχιστον 2 από τα παρακάτω)
Υπερτασικές διαταραχές σε προηγούμενη κύηση	Πρώτη κύηση
Χρόνια νεφρική νόσος	Ηλικία 40+
Αυτοάνοσα νοσήματα	Προηγούμενη κύηση προ 10 ή περισσότερα έτη
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 ή 2	Δείκτης μάζας σώματος 35+
Χρόνια (προϋπάρχουσα) υπέρταση	Οικογενειακό ιστορικό προεκλαμψίας
Σύλληψη μέσω μεθόδου υποβοηθούμενης αναπαραγωγής	Δίδυμη ή πολύδυμη κύηση

τοκετού υπερέρχει κάθε προβλεπτικού μοντέλου. Επίσης, ο δείκτης αυτός προβλέπει την ανάπτυξη προεκλαμψίας την εβδομάδα που έπεται της μέτρησης και όχι σε μεγαλύτερο χρονικό ορίζοντα.¹ Αντιθέτως, η πρόβλεψη της πρώιμης προεκλαμψίας από το τέλος του πρώτου ή δεύτερου τριμήνου της κύησης είναι κλινικά σημαντική και ερευνητικά θελκτική.²

Τα μοντέλα πρόβλεψης της πρώιμης προεκλαμψίας από το τέλος του πρώτου ή του δεύτερου τριμήνου της κύησης χρησιμοποιούν δείκτες που σχετίζονται με παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης υπερτασικών διαταραχών της μητέρας, βιοχημικούς δείκτες και τέλος υπερηχογραφικούς δείκτες που εκτιμούν την ανάπτυξη του κυήματος. Όταν χρησιμοποιηθούν μόνο οι κλινικοί παράγοντες κινδύνου της μητέρας (παραδοσιακό μοντέλο πρόβλεψης, **Πίνακας 1**) τότε η ευαισθησία για την πρόβλεψη της πρώιμης προεκλαμψίας είναι περίπου 40%.⁶ Αντιθέτως, όταν χρησιμοποιηθεί το σύνθετο μοντέλο πρόβλεψης (FMF, Fetal Medicine Foundation) τότε η ευαισθησία πρόβλεψης της πολύ πρώιμης προεκλαμψίας (< 34 εβδομάδες) είναι 90%, ενώ για την πρώιμη προεκλαμψία (< 37 εβδομάδες) αγγίζει το 75% (**Πίνακας 2**).⁷

Στην παθογένεση της πρώιμης προεκλαμψίας, έχει καταδειχθεί μειωμένη τροφοδοσία αίματος (αιμάτωση) του κυήματος λόγω κακής ανάπτυξης του πλακούντα.² Το πρόβλημα δηλαδή είναι ότι οι αγγειακές αντιστάσεις σε επίπεδο κυήματος παραμένουν αυξημένες με αποτέλεσμα να υπάρχει δυσχερής ανάπτυξη του εμβρύου και τροποποίηση της αιμοδυναμικής της κύησης. Από την άλλη πλευρά η δυσμενής αιμοδυναμική της κύησης μπορεί να οφείλεται σε πρώιμη γήρανση των αγγείων της μητέρας λόγω πολ-

Πίνακας 2. Μοντέλο πρόβλεψης πρώιμης προεκλαμψίας σύμφωνα με το μοντέλο της Fetal Medicine Foundation (FMF)⁷.

ΜΗΤΕΡΑ – ΚΛΙΝΙΚΑ Γενικά χαρακτηριστικά	ΜΗΤΕΡΑ – ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ Μέτρηση αρτηριακής πίεσης	ΕΜΒΡΥΟ
1. Ηλικία		
2. Ύψος – Βάρος		
3. Φυλή	Μέση αρτηριακή πίεση	Ένα ή περισσότερα έμβρυα
4. Κάπνισμα κατά την κύηση		
5. Οικογενειακό ιστορικό προεκλαμψίας		
6. Τρόπος σύλληψης		
Ιατρικό ιστορικό	Μέτρηση αντιστάσεων μητριάων (doppler)	Μέτρηση μήκους εμβρύου (echo)
1. χρόνια υπέρταση		
2. Διαβήτης τύπου 1		
3. Διαβήτης τύπου 2	Μέσος όρος σφυγμικού δείκτη μητριάων αρτηριών	Μήκος σώματος (Crown-rump length)
4. ΣΕΛ		
5. Αντι-φωσφολιπ. σύνδρομο		
Μαιευτικό ιστορικό	Εργαστηριακός έλεγχος	
όχι προηγούμενη κύηση 24 εβδομάδων ή μεγαλύτερη	1. PLGF ορού 2. PAPP-A ορού	

Όλες οι μετρήσεις προσαρμόζονται στη χρονική περίοδο της κύησης που γίνεται η εξέταση. Σε υψηλού κινδύνου κύηση η πρόβλεψη του μοντέλου μπορεί να ανανεώνεται σε διαφορετικές χρονικές στιγμές της κύησης. PIGF, placental growth factor. PAPP-A, pregnancy associated plasma protein A

λαπλών παραγόντων κινδύνου όπως η προϋπάρχουσα υπέρταση, ο προϋπάρχων σακχαρώδης διαβήτης, η μεγαλύτερη ηλικία της γυναίκας ή η ύπαρξη υπο-κλινικής καρδιακής δυσλειτουργίας.

Η δυσμενής αιμοδυναμική της μητέρας ως αίτιο προεκλαμψίας

Η μελέτη ASPRE (Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention)⁸ τυχαιοποίησε γυναίκες υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη υπερτασικών διαταραχών στην κύηση σε ασπιρίνη 150 mg (1 φορά κάθε βράδυ) λαμβανόμενη από τη 12^η-13^η μέχρι την 35^η εβδομάδα έναντι εικονικού φαρμάκου, με σκοπό να διερευνηθεί το εάν η ασπιρίνη μπορεί να αποτρέψει την εκδήλωση πρώιμης προεκλαμψίας. Πράγματι οι γυναίκες που έλαβαν ασπιρίνη (n=798) είχαν μείωση κατά 62% (26%-80%) της εκδήλωσης πρώιμης προεκλαμψίας σε σχέση με τις γυναίκες που έλαβαν το εικονικό φάρμακο (n=822).⁸ Κατά την περίοδο στρατολόγησης των γυναικών της μελέτης ASPRE οι γυναίκες χαμηλού κινδύνου εκδήλωσης υπερτασικών διαταραχών αποκλείστηκαν από την τυχαιοποίηση. Σε υπομελέτη της ASPRE⁹ έγινε εκτίμηση των αιμοδυναμικών προσαρμογών της κύησης στις γυναίκες που τυχαιοποιήθηκαν σε 6 κέντρα του Ηνωμένου Βασιλείου και χρησιμοποιήθηκε ειδικό σύστημα βιοαντίδρασης (bioreactance) που μετρά αιμοδυναμικές παραμέτρους (καρδιακή παροχή, όγκος παλμού, περιφερικές αντιστάσεις). Στην υπομελέτη αυτή συμπεριελήφθησαν 220 γυναίκες υψηλού κινδύνου που τυχαιοποιήθηκαν στο εικονικό φάρμακο, 208 γυναίκες υψηλού κινδύνου που τυχαιοποιήθηκαν στην ασπιρίνη και 1362 γυναίκες οι οποίες δεν τυχαιοποιήθηκαν γιατί ήταν χαμηλού κινδύνου. Όλες οι γυναίκες υποβλήθηκαν σε αιμοδυναμική εκτίμηση σε 4 διαφορετικές επισκέψεις κατά την κύηση. Το πρώτο εύρημα ήταν ότι οι γυναίκες υψηλού κινδύνου ανάπτυξης υπερτασικών διαταραχών στην κύηση που τυχαιοποιήθηκαν είτε σε ασπιρίνη ή σε εικονικό φάρμακο σε σχέση με τις γυναίκες χαμηλού κινδύνου είχαν αυξημένη καρδιακή παροχή και όγκο παλμού και συγχρόνως χαμηλότερες περιφερικές αντιστάσεις και μέση αρτηριακή πίεση. Επιπρόσθετα, οι γυναίκες υψηλού κινδύνου που έλαβαν ασπιρίνη ή εικονικό φάρμακο είχαν παρόμοιες δυσμενείς αιμοδυναμικές προσαρμογές που δείχνει ότι ο προστατευτικός ρόλος της ασπιρίνης είναι ανεξάρτητος από την αιμοδυναμική της κύησης και μάλλον οφείλεται σε βελτίωση φλεγμονωδών διεργασιών. Αυτή η πολύ σημαντική υπομελέτη της ASPRE⁹ καταδεικνύει ότι η αιμοδυνα-

μική στην κύηση έχει καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη προεκλαμψίας. Άρα εγείρεται η υπόθεση ότι μελετώντας τις αιμοδυναμικές παραμέτρους των κυήσεων μπορούμε να προβλέψουμε ποιες γυναίκες θα εκδηλώσουν πρώιμη προεκλαμψία και ποιες όχι.

Σε μια άλλη πρόσφατη μελέτη¹⁰ έλαβαν μέρος γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας σε προηγούμενη κύηση. Αυτές οι γυναίκες υποβλήθηκαν σε διαδοχική μέτρηση των αιμοδυναμικών τους παραμέτρων από την 12^η μέχρι την 30^η εβδομάδα της κύησης (4 μετρήσεις με διαφορά 4 εβδομάδων μεταξύ τους). Μεταξύ των μελετώμενων αιμοδυναμικών παραμέτρων ήταν η καρδιακή παροχή, οι περιφερικές αντιστάσεις, η καρδιακή συχνότητα, η αρτηριακή πίεση, ο σφυγμικός δείκτης (pulsatility index) της μητριαίας αρτηρίας, ενώ στο μοντέλο χρησιμοποιήθηκαν επίσης η αιμοσφαιρίνη και η ιωδονεκτίνη. Οι γυναίκες χωρίστηκαν σε δυο ομάδες. Η πρώτη ομάδα έλαβε φαρμακευτική αγωγή με βάση τις τιμές της αρτηριακής πίεσης και η επιλογή του φαρμάκου ήταν κλινικά καθοδηγούμενη. Η δεύτερη ομάδα ελάμβανε αγωγή με βάση τις αιμοδυναμικές-αιματολογικές παραμέτρους. Πιο συγκεκριμένα, όταν 2 ή περισσότερες από τις μεταβλητές αυτές ήταν εκτός ορίων για την περίοδο της κύησης που καταγράφησαν, τότε γινόταν χρήση αντιυπερτασικών φαρμάκων. Η επιλογή του φαρμάκου στην «αιμοδυναμική ομάδα» των γυναικών δεν ήταν τυχαία, αλλά καθοριζόταν από τα επίπεδα της καρδιακής συχνότητας και των συνολικών περιφερικών αντιστάσεων. Σε συνθήκες αυξημένης καρδιακής συχνότητας και χαμηλών αγγειακών αντιστάσεων επιλεγόταν λαμπεταλόλη. Αντιθέτως, σε συνθήκες υψηλών περιφερικών αντιστάσεων και χαμηλής καρδιακής συχνότητας επιλεγόταν νεφεδιπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης, ενώ στις ενδιάμεσες καταστάσεις επιλεγόταν η μεθύλ-ντόπα. Οι γυναίκες που έλαβαν φαρμακευτική αγωγή με βάση τα αιμοδυναμικά κριτήρια είχαν 53% (12%-75%) λιγότερα περιστατικά προεκλαμψίας σε σχέση με τις γυναίκες που αντιμετωπίστηκαν με γνώμονα μόνο τα κλινικά κριτήρια. Συμπερασματικά, η μελέτη αυτή¹⁰ επεκτείνει τον ορίζοντα του κλινικού προβληματισμού για το πώς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται οι υπερτασικές διαταραχές στην κύηση και παρέχει τη διάσταση ότι η απλή μέτρηση της αρτηριακής πίεσης αποτελεί ένα μόνο χαρακτηριστικό που από μόνο του δεν αρκεί για να αποτυπώσει επιπρόσθετες μεταβλητές με παθολογικό πρόσημο όπως, για παράδειγμα, η καρδιακή παροχή και οι περιφερικές αντιστάσεις στην κύηση.

Μελλοντικές προεκτάσεις

Οι γιατροί που αντιμετωπίζουν γυναίκες στην κύηση θα πρέπει να μετρούν σωστά την αρτηριακή πίεση με έγκυρα πιεσόμετρα για την κύηση. Επίσης, θα πρέπει να γνωρίζουν ότι σε περίπτωση προεκλαμψίας τα έγκυρα πιεσόμετρα είναι ακόμη λιγότερα από αυτά που έχουν δοκιμαστεί με επιτυχία στην ανεπίπλεκτη κύηση. Όταν δεν διαθέτουν έγκυρο πιεσόμετρο και βρίσκονται μπροστά σε μια γυναίκα με προεκλαμψία, συνήθως η μετρούμενη πίεση υποεκτιμά τα πραγματικά επίπεδα. Σε κέντρα παρακολούθησης μεγάλου όγκου γυναικών στην κύηση, τουλάχιστον πιλοτικά ή σε επίπεδο κλινικής μελέτης θα πρέπει να μετρούνται οι αιμοδυναμικές παράμετροι και οι μεταβολές τους κατά την πρόοδο της κύησης. Γυναίκες σε κίνδυνο για ανάπτυξη πρώιμης προεκλαμψίας είναι αυτές με μικρή αύξηση της καρδιακής παροχής στο πρώτο τρίμηνο της κύησης και αυτές με απουσία μείωσης των περιφερικών αντιστάσεων στο τέλος του πρώτου και κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της κύησης. Πώς μπορεί να γίνει η αναίμακτη μέτρηση των αιμοδυναμικών παραμέτρων στην κύηση; Δυο τρόποι υπάρχουν: 1) μέθοδος βιοαντίδρασης που είναι αυτοματοποιημένη με κατάλληλες συσκευές μέτρησης και καταγραφής των αιμοδυναμικών παραμέτρων στην κύηση,^{9,11} 2) υπερηχογραφικές μετρήσεις για την εκτίμηση της καρδιακής παροχής [(διάμετρος χώρου εξόδου αριστερής κοιλίας/2)² × VTI × καρδιακή συχνότητα], ενώ οι περιφερικές αντιστάσεις υπολογίζονται από τον τύπο: (μέση αρτηριακή πίεση × 80) / καρδιακή παροχή.^{10,11}

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Τίθεται η υπόθεση ότι οι ανεπαρκείς καρδιαγγειακές προσαρμογές στην κύηση ενδεχόμενα έχουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη προεκλαμψίας. Επιπρόσθετα, δεν θα πρέπει να αγνοείται το γεγονός ότι η προβληματική λειτουργία του πλακούντα επίσης συμβάλλει στην ανάπτυξη προεκλαμψίας και ίσως στην ανεπαρκή αιμοδυναμική της κύησης με μηχανισμούς που στο παρόν παραμένουν τουλάχιστον εν μέρει άγνωστοι. Πράγματι, στις φυσιολογικές κύσεις η διείσδυση των σπειροειδών μητριαίων αρτηριών στην τροφοβλάστη τις μετατρέπει σε ευρέα μη συσταλτά αγγεία υψηλής παροχής που συμβάλλουν στην αύξηση αιματικής ροής στον πλακούντα δρώντας κατά αυτόν τον τρόπο ως μια σημαντική αρτηριο-φλεβική παράκαμψη. Υπάρχουν βέβαια και ορμονικοί παράγοντες, όπως η περίσσεια προγεστερόνης, που συνεπικουρούν στη γενικότερη αγγειοδιαστολή και τη μείωση των περιφε-

ρικών αντιστάσεων, της μέσης αρτηριακής πίεσης και στην αύξηση της καρδιακής παροχής. Προφανώς όταν οι τοπικές προσαρμογές, σε επίπεδο κύησης, είναι ανεπαρκείς τότε οι αιμοδυναμικές προσαρμογές καθίστανται επίσης ελαττωματικές. Περισσότερη έρευνα, μελετώντας τις αιμοδυναμικές προσαρμογές στην κύηση σε συνάρτηση με τις υπερτασικές εκβάσεις, είναι απαραίτητη.

SUMMARY

C. Thomopoulos, O. Papazachou, N. Panagopoulou, I. Dima, M. Kariori, I. Andrianopoulou, T. Makris
Preeclampsia: a hypertensive or hemodynamic disorder?

Arterial Hypertension 2023; 32: 147-151.

Hypertension during pregnancy accompanied by maternal organ damage or poor fetal health defines preeclampsia. Pre-term preeclampsia stems from inadequate blood supply to a placenta with inadequate spiral artery modification and poor villous development. Placental maladaptation may contribute to hemodynamic disorders in pregnant women. Recent studies demonstrated that women at risk of hypertensive disorders during pregnancy are characterized by low cardiac output elevation and absent drop in peripheral vascular resistance during the first trimester of pregnancy, while these phenomena perpetuate in the remaining course of the pregnancy. The study of hemodynamic parameters may refine the prediction of pre-term preeclampsia. In addition, it may assist the adequate blood pressure measurements for the optimal therapeutic approach of women at higher risk.

Key-words: pregnancy, preeclampsia, hemodynamic adaptations, hypertension, outcome

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens* 2018; 13: 291-310.
2. Magee LA, Nicolaides KH, von Dadelszen P. Preeclampsia. *N Engl J Med* 2022; 386(19): 1817-32.
3. GBD 2015 Maternal Mortality Collaborators. Global, regional, and national levels of maternal mortality, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388: 1775-812.
4. GBD 2015 Child Mortality Collaborators. Global, regional, national, and selected subnational levels of stillbirths, neonatal, infant, and under-5 mortality, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388: 1725-74.
5. Döbert M, Wright A, Varouxaki AN, et al. STATIN trial:

- predictive performance of competing-risks model in screening for pre-eclampsia at 35-37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2022 Jan; 59(1): 69-75.
6. Scott G et al. *Am J Obstetr Gynecol* 2022; 226(2): Suppl: S122-36.
 7. <https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/first-trimester>.
 8. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med* 2017; 377: 613-22.
 9. Ling HZ, Jara PG, Bisquera A, Poon LC, Nicolaides KH, Kametas NA. Maternal cardiac function in women at high risk for pre-eclampsia treated with 150 mg aspirin or placebo: an observational study. *BJOG* 2020; 127(8): 1018-25.
 10. Mulder EG, Ghossein-Doha C, Cauffman E, et al. Preventing Recurrent Preeclampsia by Tailored Treatment of Nonphysiologic Hemodynamic Adjustments to Pregnancy. *Hypertension* 2021; 77(6): 2045-53.
 11. Doherty A, El-Khuffash A, Monteith C, et al. Comparison of bioimpedance and echocardiographic non-invasive cardiac output monitoring and myocardial function assessment in primigravida women. *Br J Anaesth* 2017; 118(4): 527-32.