



## \*Μεταβολές κεντρικής και περιφερικής αρτηριακής πίεσης και αιμοδυναμικών παραμέτρων σε φυσιολογική κύηση

**Ε. Φυλάκη  
Μ. Ποικιλίδου  
Π. Ζεμπεκάκης**

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην ολοκλήρωση μιας κύησης, χωρίς επιπλοκές για τη μητέρα ή το έμβρυο, παίζει η προσαρμογή του μητρικού καρδιαγγειακού συστήματος στις αυξημένες απαιτήσεις της εγκυμοσύνης. Η αρτηριακή πίεση, ο όγκος παλμού, η καρδιακή παροχή, η καρδιακή συχνότητα, η ενδοτικότητα των κεντρικών και περιφερικών αρτηριών είναι οι κυριότεροι από τους μη επεμβατικά προσδιοριζόμενους δείκτες της καρδιαγγειακής λειτουργίας, των οποίων οι μεταβολές αντικατοπτρίζουν την προσαρμογή αυτή, τόσο του καρδιακού μυός, όσο και του αγγειακού δένδρου, στις νέες συνθήκες. Η συνθέστερα παρατηρούμενη από τις παραπάνω μεταβολές είναι αυτή της αρτηριακής πίεσης, κυρίως λόγω της καθιέρωσης της μέτρησής της ως ρουτίνα στα πλαίσια του προγεννητικού ελέγχου. Τόσο η συστολική, όσο και η διαστολική πίεση μειώνονται κατά τη διάρκεια της κύησης, αγγίζοντας τα κατώτερα επίπεδά τους στο μέσο αυτής. Είναι ζωτικής σημασίας η γνώση των μεταβολών που προαναφέρθηκαν, ώστε να μην αποδίδονται εσφαλμένα σε παθολογική κατάσταση, αλλά και να αναγνωρίζονται εγκαίρως τυχόν παρεκκλίσεις από τα νέα φυσιολογικά όρια, γεγονός που θα οδηγήσει σε περαιτέρω διερεύνηση και αντιμετώπιση πιθανών νοσηρών καταστάσεων που υποκρύπτονται. Σκοπός, λοιπόν, της παρούσας ανασκόπησης είναι η αναφορά των φυσιολογικών αυτών μεταβολών, σε συνδυασμό με μια προσπάθεια κατανόησης της φυσιολογίας των.

 **Λέξεις-κλειδιά:** Καρδιαγγειακό σύστημα, αρτηριακή πίεση, φυσιολογική κύηση

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Είναι γνωστό πως η κύηση είναι μια κατάσταση αυξημένων απαιτήσεων όσον αφορά το καρδιαγγειακό σύστημα, προκειμένου να εξασφαλιστεί η φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου, αλλά και η ομοιοστασία του οργανισμού της μητέρας, λόγος για τον οποίο χαρακτηρίζεται από κάποιους συγγραφείς ως “stress-test”<sup>1</sup>. Ως εκ τούτου, όλες οι αλλαγές που παρατηρούνται σκοπό έχουν την επαρκή αιμάτωση του πλακούντα, αρχικά, καθώς και των ζωτικών οργάνων της μητέρας, δηλαδή του εγκεφάλου, της καρδιάς και των νεφρών. Πέρα

από την αξιοσημείωτη αγγειοδιαστολή που εξυπηρετεί την επίτευξη του παραπάνω στόχου, χαρακτηριστική της κύησης είναι και η παρατηρούμενη νεο-αγγειογένεση, που οδηγεί σε αύξηση της συνολικής αγγειακής διαμέτρου.

Η μέτρηση της περιφερικής αρτηριακής πίεσης (βραχιόνιος αρτηρία) έχει καθιερωθεί πλέον στα πλαίσια του προγεννητικού ελέγχου, κρίνοντας απαραίτητη τη γνώση των μεταβολών που αυτή υφίσταται κατά τη διάρκεια της κύησης. Τόσο η συστολική, όσο και η διαστολική πίεση, σε μεγαλύτερο ίσως βαθμό, εμφανίζουν σταδιακή πτώση ήδη

\* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

Κέντρο Αριστείας στην Υπέρταση, Α' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

✉ **Αλληλογραφία:** Ειρήνη Φυλάκη, Α' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Στίλβωνος Κυριακίδου 1, Θεσσαλονίκη  
546 36 • Τηλ: 2310 999620 • Κιν: 6936 609209 • E-mail: flakiei@gmail.com

από τις πρώτες εβδομάδες της κύησης έως και το 2ο τρίμηνο, που ακολουθείται από ανοδική τάση προς το τέλος της κύησης.

Είναι απαραίτητο να αναφερθεί πως όλες οι μεταβολές που παρατηρούνται είναι πλήρως αναστρέψιμες μετά τον τοκετό, σε άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα, στο σύνολό τους, ωστόσο, εντός των πρώτων 6 μηνών που έπονται αυτού.

Στόχος της παρούσας ανασκόπησης είναι η αναφορά της πλειονότητας των μεταβολών που συντελούνται στο καρδιαγγειακό σύστημα κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής κύησης, με μια παράλληλη προσπάθεια κατανόησης των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που τις διέπουν. Προς διευκόλυνση του αναγνώστη, θα γίνει αρχικά μια σύντομη αναφορά στις μεθόδους που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της λειτουργίας του καρδιαγγειακού συστήματος.

## ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ

Είναι ευρύτερα αποδεκτός ο περιορισμός που θέτει η κύηση στη χρήση επεμβατικών τεχνικών<sup>1</sup> για τον προσδιορισμό των δεικτών εκείνων της καρδιαγγειακής λειτουργίας που θα οδηγήσουν στην έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση των επιπλοκών που μπορεί να θέσουν σε κίνδυνο τη ζωή της μητέρας και του εμβρύου. Για τον λόγο αυτόν είναι επιτακτική η ανάγκη ανάπτυξης νέων αλλά και η συνεχής βελτίωση των ήδη εφαρμοζόμενων μη επεμβατικών τεχνικών.

### Ακρόαση

Είναι γενικά γνωστό πως η εγκυμοσύνη είναι μια κατάσταση υπερδυναμικής κυκλοφορίας, συνεπώς, κατά την ακρόαση της καρδιάς, ευκρινώς ακουστά (στο 90% των εγκύων) είναι ένα συστολικό φύσημα εξώθησης σε όλο το προκάρδιο<sup>2</sup>, καθώς και διαστολικό φύσημα σπανιότερα (20%)<sup>3</sup>. Έντονος επίσης είναι ο πρώτος καρδιακός τόνος (S1), με σαφή διαχωρισμό αυτού (λόγω πρόωρης σύγκλεισης της μιτροειδούς αρτηρίας)<sup>3</sup>, ενώ είναι δυνατό να απαντάται και τρίτος καρδιακός τόνος (S3)<sup>2</sup>, στο 80% των περιπτώσεων<sup>3</sup>.

### Ηλεκτροκαρδιογράφημα

Η πλέον απλή, συνήθης και γρήγορη μέθοδος εκτίμησης της ηλεκτρικής δραστηριότητας του καρδιακού μυός. Η εξέταση επηρεάζεται από τη μετατόπιση της καρδιάς λόγω της διόγκωσης της μήτρας,

λόγος για τον οποίο ενίοτε διαπιστώνεται στροφή του άξονα του QRS προς τα αριστερά<sup>2,3</sup>. Είναι επίσης πιθανό να παρατηρηθούν διαταραχές επαναπόλωσης (μικρό κύμα Q και αρνητικό κύμα T στην III, αναστροφή του ST διαστήματος και αρνητικοποίηση του κύματος T στις κατώτερες και πλάγιες αγωγές), ενώ μπορεί να καταγραφεί και μικρός αριθμός έκτακτων κολπικών και κοιλιακών συστολών<sup>2</sup>.

### 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης

Η μέθοδος αυτή, που έχει αναπτυχθεί τις τελευταίες τέσσερις δεκαετίες, έχει αποδειχθεί εξίσου χρήσιμη κατά την κύηση, όπως και στον γενικό πληθυσμό. Συμβάλλει στην απάντηση ερωτημάτων που προκύπτουν κατά τη διαφοροδιαγνωστική διαδικασία («υπέρταση λευκής μπλούζας», «συγγαλυμμένη υπέρταση») αλλά και στον προσδιορισμό της πλέον κατάλληλης δοσολογίας, όταν είναι απαραίτητη η χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής. Είναι σχετικά απλή, με την εφαρμογή μιας απλής περιχειρίδας στο μη επικρατούν άνω άκρο, και τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης σε τακτά χρονικά διαστήματα για 24-25 ώρες, ενώ η εγκυμονούσα συνεχίζει τις καθημερινές της δραστηριότητες<sup>4,5</sup>. Από ορισμένους συγγραφείς αναφέρεται πως υπερτερεί της μέτρησης της αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο σε ένα στιγμιότυπο όσον αφορά την έκβαση της κύησης<sup>6</sup>.

### Θερμοδιάλυση

Από τη δεκαετία του 1970 που εισήχθη για 1η φορά στην κλινική πράξη και για πολλά χρόνια έπειτα θεωρήθηκε η μέθοδος εκλογής («gold standard»)<sup>7</sup> για την εκτίμηση της καρδιαγγειακής λειτουργίας, ενώ αποτέλεσε και τη μέθοδο αναφοράς στις μελέτες εγκυρότητας των νεότερων μη επεμβατικών τεχνικών<sup>8,9</sup>. Γίνεται με τη βοήθεια ενός καθετήρα Swan-Ganz, ο οποίος τοποθετείται μέσω των δεξιών κοιλοτήτων στην πνευμονική αρτηρία. Λόγω του επεμβατικού χαρακτήρα της μεθόδου αυτής, η χρήση της περιορίστηκε σε ακραίες καταστάσεις, όπως η σοβαρή αρτηριακή υπέρταση, μη ανταποκρινόμενη στη μέγιστη δοσολογία της χορηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής, το οξύ πνευμονικό οίδημα και η εμμένουσα ολιγουρία<sup>10</sup>.

### Υπερηχογράφημα καρδιάς (M-mode, B-mode, Doppler, Δοιοσοφάγειο)

Το διάθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς αποτε-

λεί τη μέθοδο εκλογής για την εκτίμηση των διαστάσεων και της συσταλτικότητας των καρδιακών κοιλοτήτων, αλλά και της δομικής ακεραιότητας και φυσιολογικής λειτουργίας των καρδιακών βαλβίδων<sup>11</sup>. Οι *Cornette et al.* αναφέρουν άριστη συσχέτιση μεταξύ του διαθωρακικού υπερηχογραφήματος και του καθετηριασμού της πνευμονικής αρτηρίας όσον αφορά τον υπολογισμό της καρδιακής παροχής<sup>9</sup>. Σημαντικό ρόλο στην ασφαλή εξαγωγή αποτελεσμάτων έχει η θέση του σώματος της μητέρας κατά τη διενέργεια της εξέτασης (επιθυμητή η αριστερή πλάγια θέση).

Σύμφωνα με μια μικρή μελέτη των *Stoddard et al.*, το διοισοφάγειο υπερηχογράφημα καρδιάς μπορεί να εφαρμοστεί με σχετική ασφάλεια σε εγκυμονούσες ασθενείς, με ενδείξεις όμοιες με αυτές για τον γενικό πληθυσμό (πιθανή λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα που οδηγεί σε ανάγκη αντικατάστασης προσθετικής βαλβίδας, εκτίμηση βαρύτητας αορτικής στένωσης, εκτίμηση προσθετικής βαλβίδας για πιθανή ύπαρξη θρόμβου, πιθανή συγγενής καρδιοπάθεια), στις εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις που το διαθωρακικό υπερηχογράφημα δεν είναι διαγνωστικό<sup>12</sup>. Πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο ενέχει η χορήγηση νάρκωσης, παρά η ίδια η εξέταση, όπως αναφέρεται στη βιβλιογραφία.

### Μαγνητική τομογραφία καρδιάς

Η όλο και συχνότερα χρησιμοποιούμενη αυτή τεχνική φαίνεται πως έχει θέση και στην εγκυμοσύνη, στις περιπτώσεις εκείνες όπου η υπερηχογραφική μελέτη της καρδιάς αφήνει ερωτηματικά ως προς τη διάγνωση ή υποεκτιμά βασικές καρδιαγγειακές παραμέτρους (όγκος παλμού, καρδιακή παροχή, μάζα αριστερής κοιλίας)<sup>13</sup>. Ενδείκνυται κυρίως σε σύνθετη καρδιακή νόσο ή παθολογία της αορτής<sup>14</sup>. Φαίνεται πως πληροί τα κριτήρια ασφαλείας στο 3ο τρίμηνο της κύησης, ωστόσο σύνεση προτείνεται από ορισμένους συγγραφείς όσον αφορά τη χρήση της στο 1ο τρίμηνο<sup>15,16</sup>.

### Τονομετρία (Applanation Tonometry)

Είναι η πλέον χρησιμοποιούμενη μέθοδος εκτίμησης της αρτηριακής σκληρίας, ενώ μέσω μαθηματικών συναρτήσεων είναι εφικτός ο υπολογισμός και των κεντρικών αιμοδυναμικών παραμέτρων<sup>17-19</sup>. Διενεργείται με τη βοήθεια είτε ενός «ανιχνευτή» (probe), δίκην γραφίδας, είτε μέσω περιχειρίδας που εφαρμόζεται γύρω από τον βραχίονα ή το κα-

τώτερο τμήμα του αντιβραχίου. Πρόκειται για μια αναίμακτη μέθοδο, οικονομική και αναπαραγωγίμη, με υψηλή προγνωστική αξία<sup>20</sup>, που ολοκληρώνεται σε μικρό χρονικό διάστημα, χωρίς να προκαλεί δυσφορία στην εγκυμονούσα. Μέσω αυτής εκτιμώνται τρεις κύριες παράμετροι, η κεντρική αορτική πίεση (Central Blood Pressure, CBP), η ταχύτητα διάδοσης του σφυγμικού κύματος (Pulse Wave Velocity, PWV)<sup>21</sup> και ο κεντρικός αυξητικός δείκτης (Augmentation Index, AIx)<sup>22</sup>.

### 24ωρη καταγραφή PWV

Πρόκειται για μια αναίμακτη και απλή μέθοδο καταγραφής της ταχύτητας σφυγμικού κύματος, και κατ' επέκταση της αρτηριακής σκληρίας σε κεντρικό επίπεδο, καθ' όλο το 24ωρο. Μια απλή περιχειρίδα εφαρμόζεται στον μη επικρατούντα βραχίονα, όπως και στην 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης, η οποία συνοδεύεται από ένα μικρό καταγραφικό, που φέρει η εξεταζόμενη μαζί της συνεχίζοντας τις καθημερινές της δραστηριότητες. Παρ' ότι δεν έχει πραγματοποιηθεί έως τώρα μελέτη εγκυρότητας (validation study) για τη χρήση της συσκευής κατά τη διάρκεια της κύησης, χρησιμοποιήθηκε σε μια μικρή μελέτη, με ικανοποιητικά αποτελέσματα<sup>23</sup>.

### Θωρακική ρεογραφία (Impedance Cardiography)

Πρόκειται για μια εξεταστική μέθοδο της οποίας η εγκυρότητα έχει πιστοποιηθεί σε φυσιολογική κύηση έναντι της τεχνικής της θερμοδιάλυσης<sup>7</sup>, και κερδίζει ολοένα και περισσότερο έδαφος τα τελευταία χρόνια<sup>24,25</sup>. Διενεργείται με την εφαρμογή τεσσάρων ζευγών ηλεκτροδίων, ισο-κατατακτικών στον τράχηλο και στο επίπεδο των κατώτερων πλευρών<sup>26</sup>, χωρίς να αναφέρονται επιπλοκές για τη μητέρα ή το έμβρυο<sup>27</sup>, μετρώντας ουσιαστικά την αγγειακή ευενδοτότητα, η οποία εξαρτάται από την αλλαγή των ελαστικών χαρακτηριστικών των μεγάλων αρτηριών (σκληρία) και τον βαθμό αγγειοσπασίας των μικρότερων (αντίσταση)<sup>28</sup>. Ωστόσο, πρέπει να αναφερθεί πως τα αποτελέσματα της μεθόδου βρίσκονται σε άμεση εξάρτηση με τον ενδοθωρακικό όγκο υγρών και τη διαμόρφωση του θωρακικού κλωβού, παράγοντες που φυσιολογικά επηρεάζονται στην εγκυμοσύνη<sup>10</sup>, όπως και με τη θέση του σώματος κατά τη διάρκεια της εξέτασης. Για τον λόγο αυτόν δίστανται οι απόψεις για την ακρίβεια και την επαναληψιμότητα των μετρήσεων

του όγκου παλμού (Stroke Volume, SV) και της καρδιακής παροχής (Cardiac Output, CO)<sup>29-32</sup>.

### Εξεταστικές συνθήκες

Από ορισμένους συγγραφείς προτείνεται η διενέργεια διαγνωστικών εξετάσεων υπό θερμοκρασία δωματίου 22°C-24°C, σε ημικαθιστή ή αριστερή πλάγια θέση (όχι ύπτια), ώστε να αποφευχθούν επεισόδια υπότασης, λόγω της πίεσης της κάτω κοιλίας φλέβας από την εγκυμονούσα μήτρα<sup>33,34</sup>. Υπενθυμίζεται πως η καρδιακή συχνότητα και η καρδιακή παροχή φαίνεται πως εμφανίζουν αυξημένες τιμές τις απογευματινές ώρες, ενώ παρατηρούνται χαμηλότερες τιμές της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της νύχτας (φυσιολογικό “dipping”), της τάξης του 10-20%<sup>35,36</sup>. Αντίθετα, σύμφωνα με τους *Osman et al.*, δεν υπάρχει, τουλάχιστον στο 3ο τρίμηνο της κύησης, στατιστικά σημαντική διαφορά των μετρήσεων των παραμέτρων που εκφράζουν την αρτηριακή σκληρία σε διαφορετικές χρονικές στιγμές της ημέρας<sup>37</sup>.

### ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗΣ ΣΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ

Η εγκυμοσύνη, όπως έχει ήδη αναφερθεί, είναι μια κατάσταση αυξημένων απαιτήσεων από το καρδιαγγειακό σύστημα της μητέρας, το οποίο υποβάλλεται σε αναδιαμόρφωση (“remodeling”), τόσο σε κεντρικό επίπεδο, όσο και στην περιφέρεια, προκειμένου να ανταποκριθεί σε αυτές. Η φυσιολογική κύηση σχετίζεται με αύξηση της καρδιακής παροχής και του ενδαγγειακού όγκου, όπως επίσης με αγγειοδιαστολή (η οποία αρχίζει νωρίς, ήδη από την 5η εβδομάδα κύησης<sup>38,39</sup>) και σημαντική μείωση των αγγειακών αντιστάσεων.

### Αρτηριακή πίεση

Παρά την αύξηση της καρδιακής παροχής που παρατηρείται στην εγκυμοσύνη, η αρτηριακή πίεση εμφανίζει πτωτική τάση κατά τη διάρκεια αυτής, δεδομένης της μεγαλύτερης αναλογικά αγγειοδιαστολής που παρατηρείται<sup>35</sup>. Η πτώση της ξεκινά ήδη από την αρχή της κύησης (6η-8η εβδομάδα), ενώ αγγίζει τα χαμηλότερα επίπεδά της (μείωση 5-10 mmHg) στο μέσο της κύησης<sup>1,10,40,41</sup>. Έχει φανεί πως η διαστολική πίεση (ΔΑΠ) επηρεάζεται περισσότερο από τη συστολική (ΣΑΠ)<sup>1</sup>, ενώ στόχος είναι η διατήρηση της μέσης πίεσης σε επίπεδα

65-70 mmHg, ώστε να εξασφαλίζεται η ικανοποιητική αιμάτωση των ιστών και του πλακούντα<sup>35</sup>. Αξίζει να αναφερθεί πως σε δίδυμη κύηση παρατηρείται αναλογικά μικρότερη πτώση της διαστολικής πίεσης κατά τη διάρκεια της νύχτας (“dipping”) απ’ ό,τι σε μονήρη κύηση<sup>42</sup>. Στο 3ο τρίμηνο παρατηρείται σταδιακή αύξηση της αρτηριακής πίεσης, επιστρέφοντας στα προ-κύησης επίπεδα μετά τον τοκετό<sup>1,7,40</sup>. Είναι ενδιαφέρον πως σε μια προοπτική μελέτη των *Mahendru et al.*, από τις μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης, τη 16η εβδομάδα μετά τον τοκετό, προέκυψαν τιμές όμοιες με αυτές που βρέθηκαν κατά το 1ο τρίμηνο της κύησης, χαμηλότερες από αυτές προ-σύλληψης<sup>43</sup>. Μόνο σε περιπτώσεις που ο Δείκτης Μάζας Σώματος (Body Mass Index, BMI) υπερβαίνει το 25, έχει βρεθεί πως η πτώση στις τιμές της αρτηριακής πίεσης είναι μικρότερη<sup>44</sup>. Ωστόσο, εύλογα δημιουργείται η απορία για τον μηχανισμό πτώσης της αρτηριακής πίεσης, ενώ παρατηρείται αυξημένη ενεργότητα του ΣΡΑΑ και αυξημένη συγκέντρωση αγγειοτενσίνης II στον ορό (2-4 φορές υψηλότερη)<sup>35</sup>. Σύμφωνα με ορισμένους συγγραφείς αυτό οφείλεται είτε σε μειωμένη ευαισθησία του ενδοθηλίου στην αγγειοτενσίνη II, είτε σε μείωση του χρόνου ημίσειας ζωής της (T<sub>1/2</sub>)<sup>34,35,40</sup>. Η μειωμένη ανταπόκριση των ενδοθηλιακών κυττάρων στη δράση εξωγενούς χορηγούμενης αγγειοτενσίνης II φάνηκε ήδη από τη 10η εβδομάδα της κύησης<sup>45</sup>.

### Μεταβολές της καρδιακής λειτουργίας

Οι αλλαγές, όπως προαναφέρθηκε, ξεκινούν από πολύ νωρίς κατά τη διάρκεια της κύησης. Αρχικά παρατηρείται περιφερική αγγειοδιαστολή, κάτω από την επίδραση παραγόντων όπως η ρηλαξίνη<sup>1</sup>, τα οιστρογόνα, η προγεστερόνη, οι προσταγλανδίνες, το μονοξείδιο του αζώτου (NO), και το αρτηριοφλεβώδες shunt του πλακούντα<sup>1,2,10,35</sup>. Με τον τρόπο αυτόν επιτυγχάνεται μείωση των περιφερικών αντιστάσεων κατά 35-40% στο μέσο της κύησης<sup>46</sup>. Στη συνέχεια παρατηρείται σταθεροποίηση αυτής, ενώ προς το τέλος της κύησης αυξάνεται ελαφρώς, επιστρέφοντας στα προ-σύλληψης επίπεδα περίπου 2 εβδομάδες μετά τον τοκετό<sup>1</sup>. Οι *Duvekot et al.* αναφέρουν πως η αγγειοδιαστολή ξεκινά από την ωχρινική φάση του καταμήνιου κύκλου, και πάλι υπό την επίδραση της ρηλαξίνης<sup>35</sup>, και διατηρείται με την εμφύτευση του ζυγωτού<sup>10</sup>.

Οι παραπάνω αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες

ασκούν τη δράση τους ομότιμα στο αρτηριακό και στο φλεβικό σκέλος του αγγειακού δέντρου, στο οποίο «εγκλωβίζεται» το 85% περίπου του δραστηκού όγκου πλάσματος<sup>2</sup>. Ως εκ τούτου, παρατηρείται μια κατάσταση «αγγειακής υποπλήρωσης», συνέπεια της οποίας είναι η ενεργοποίηση του συστήματος Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης-Αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ), καθώς και η διέγερση της έκκρισης βαζοπρεσίνης (ADH), που αμφότερα οδηγούν σε κατακράτηση νατρίου (~1.000 mg ημερησίως) και ύδατος, με τη συνολική αύξηση των υγρών του οργανισμού να ανέρχεται περί τα 8 lt<sup>1,34,35,47</sup>. Πρέπει επίσης να αναφερθεί πως η παραγωγή ρενίνης και από τον πλακούντα, οδηγεί σε περαιτέρω αύξηση των επιπέδων της στο αίμα (τετραπλάσια από το φυσιολογικό)<sup>35</sup>.

Ο όγκος παλμού (Stroke Volume, SV) εμφανίζει επίσης σταδιακή αύξηση (15-25% την 8η εβδομάδα)<sup>35</sup> έως το τέλος του 2ου τριμήνου, διατηρώντας σταθερά επίπεδα ή εμφανίζοντας μικρή πτώση μετά την 24η εβδομάδα<sup>1,7,10,40</sup>. Η αύξηση αυτή αποδίδεται τόσο στην αύξηση της μάζας του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας (Left Ventricular Mass, LVM), όσο και του τελοδιαστολικού όγκου<sup>2,35</sup>. Αντίθετα, η καρδιακή συχνότητα (Heart Rate, HR) εμφανίζει συνεχή αυξητική τάση από τις πρώτες εβδομάδες της κύησης (5η) μέχρι και το πέρας αυτής, με συνολική αύξηση περί τους 10-20 παλμούς/λεπτό (20-25%) την 32η εβδομάδα<sup>2,34,40</sup>. Στην τάση αυτή συμβάλλει η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΝ) και των ταυροεπιδοχέων, άμεση συνέπεια της προαναφερθείσας «αγγειακής υποπλήρωσης», όπως και η φυσιολογική «εξ αραιώσεως» αναιμία της κύησης<sup>1,2,34,35,40,48</sup>.

Άμεση συνέπεια των μεταβολών του όγκου παλμού και της καρδιακής συχνότητας είναι η αύξηση της καρδιακής παροχής (Cardiac Output, CO). Η αύξησή της ανέρχεται περίπου στο 45% (4-6 lt/min)<sup>35</sup> την 24η εβδομάδα (15% επιπλέον σε δίδυμη κύηση)<sup>1,10</sup>, με το ήμισυ αυτής να έχει ήδη λάβει χώρα έως την 8η εβδομάδα<sup>1,2,34,37,46</sup>. Αρχικά, αυτή αποδίδεται στον αυξημένο όγκο παλμού, ενώ στα μετέπειτα στάδια της κύησης ο κύριος παράγοντας διαμόρφωσής της είναι η καρδιακή συχνότητα<sup>1</sup>. Στην αύξηση της καρδιακής παροχής συμβάλλει επίσης η μείωση των περιφερικών αντιστάσεων<sup>37</sup>. Μετά την 35η εβδομάδα η καρδιακή παροχή σταδιακά μειώνεται, προσεγγίζοντας τα

προ-κύησης επίπεδα περίπου 2 εβδομάδες μετά τον τοκετό<sup>10</sup>.

Όλες οι μεταβολές που αναφέρθηκαν παραπάνω οδηγούν, όπως είναι αναμενόμενο, σε αναδιαμόρφωση (“remodelling”) της καρδιακής αντλίας. Η υπερηχογραφική μελέτη της καρδιάς αναδεικνύει ήπια διάταση και των τεσσάρων κοιλοτήτων<sup>49</sup>, με τις τελοδιαστολικές διαστάσεις της αριστερής κοιλίας να αυξάνονται καθ’ όλη τη διάρκεια της κύησης (~10%)<sup>50</sup>, λόγω αυξημένου προφορτίου<sup>10,51-53</sup>. Για τον ίδιο λόγο εμφανίζει αύξηση της διαμέτρου του (~10%)<sup>51</sup> και ο αριστερός κόλπος, με σταθεροποίηση αυτής περί την 30ή εβδομάδα<sup>10</sup>. Παρατηρείται ακόμη αύξηση των τελοδιαστολικών διαστάσεων της αριστερής κοιλίας (~8%)<sup>50-53</sup>, στην οποία συμβάλλουν η σταθερή ή ενίοτε αυξημένη (υπό την επίδραση των οιστρογόνων)<sup>10</sup> συσταλτικότητα του μυοκαρδίου, όπως και η αυξημένη καρδιακή συχνότητα<sup>10</sup>. Με τον τρόπο αυτόν διατηρείται σταθερό το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (Ejection Fraction, EF)<sup>1,40</sup>, το οποίο είναι δυνατό να υποεκτιμηθεί από το υπερηχογράφημα, οπότε και μπορεί να υπολογιστεί μέσω της μαγνητικής τομογραφίας<sup>1,10</sup>. Προκειμένου να ανταποκριθεί στα νέα δεδομένα, ο καρδιακός μυς εμφανίζει υπερτροφία<sup>1,10</sup>, ομοιάζουσα με αυτή των αθλητών<sup>10</sup>, χωρίς στοιχεία ίνωσης σε μελέτες που έγιναν σε ποντίκια<sup>54</sup>. Παρατηρείται, λοιπόν, αύξηση της μάζας του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας κατά 52% (αντιστοιχεί σε αύξηση του πάχους τοιχώματος κατά 28%), ενώ για τη δεξιά κοιλία το ποσοστό είναι μικρότερο και ανέρχεται στο 40%<sup>1,55</sup>. Η υπερτροφία αυτή είναι καλοήθης [λόγος πάχους τοιχώματος αριστερής κοιλίας προς τον τελοδιαστολικό όγκο (RWT) <0,43]<sup>38,56</sup> και υποστρέφει πλήρως μετά τον τοκετό<sup>54</sup>. Εκκρεμεί, ωστόσο, η καθιέρωση ορισμένου εύρους φυσιολογικών τιμών όσον αφορά τη φυσιολογική κύηση, αφού τα παραπάνω ευρήματα προέκυψαν από τη μελέτη δειγμάτων πληθυσμού σε μεμονωμένα εξεταστικά κέντρα.

### Νεφροί και ισοζύγιο ύδατος

Η αγγειοδιαστολή των νεφρικών αγγείων σε συνδυασμό με την αύξηση του όγκου πλάσματος (ήδη από την 6η-8η εβδομάδα της κύησης, αγγίζει συνήθως το 45% στο 3ο τρίμηνο, δηλαδή περίπου 1.200-1.600 ml)<sup>1,2,34</sup> αυξάνουν τη νεφρική ροή αίματος κατά 50%<sup>1</sup> και προκαλούν αύξηση του ρυθμού

σπειραματικής διήθησης (Glomerular Filtration Rate, GFR) κατά 45% (6η-8η εβδομάδα)<sup>1,34</sup>. Η αύξηση αυτή διατηρείται έως και μία εβδομάδα μετά τον τοκετό, και οδηγεί σε αυξημένη απέκκριση νατρίου<sup>34</sup>. Επιπλέον, ενώ παρατηρείται αυξημένη επαναρρόφιση άλατος, η επαναρρόφιση ύδατος είναι σημαντικά μεγαλύτερη, λόγος για τον οποίο τελικά οδηγούμαστε στη φυσιολογική υπερογκαιμική υπονατρίαμια της κύησης<sup>1,40</sup>.

### Αγγειακό δέντρο

Πρώτος αποδέκτης του αυξημένου ενδαγγειακού όγκου, μετά την άντλησή του από την καρδιά, είναι η αορτή. Ως γνωστόν, πρόκειται για μια ελαστική αρτηρία, που η αγγειοδιαστολή η οποία προκαλείται από την εγκυμοσύνη αυξάνει την ευενδοτότητά της, γεγονός που συμβάλλει στη λειτουργία της ως «ρυθμιστικός θάλαμος», σύμφωνα με το μοντέλο Windkessel<sup>57,58</sup>. Με τον μηχανισμό αυτόν, πτώση επίσης εμφανίζει και η κεντρική αορτική πίεση, φτάνοντας στο ναδίρ μεταξύ της 22ης και 24ης εβδομάδας<sup>18,59,60</sup>. Σε μια ομάδα κλινικών δοκιμών βρέθηκε πως η κεντρική αορτική πίεση υπερέχει της αρτηριακής πίεσης που μετράται στην περιφέρεια (βραχιόνιος αρτηρία) όσον αφορά την πρόγνωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων και την εκτίμηση ανταπόκρισης στην εκάστοτε φαρμακευτική αγωγή<sup>18,61-65</sup>. Άξιο λόγου επίσης είναι το εύρημα των *Fujime et al.* πως μετά το κατώφλι των 35 ετών, αναφορικά με την ηλικία της μητέρας, παρατηρούνται υψηλότερες τιμές κεντρικής αορτικής πίεσης, απ' ό,τι σε γυναίκες μικρότερης ηλικίας με φυσιολογική κύηση<sup>18</sup>.

Προχωρώντας προς την περιφέρεια, η διάμετρος των αγγείων μειώνεται σταδιακά και χαρακτηρίζονται πλέον ως μυϊκού τύπου, αφού στο τοίχωμά τους παρατηρούνται περισσότερα λεία μυϊκά κύτταρα απ' ό,τι ίνες ελαστίνης. Για την καλύτερη εκτίμηση της προσαρμογής του αγγειακού δέντρου στις νέες συνθήκες είναι προτιμότερη η εκτίμηση και της αρτηριακής σκληρίας πέραν αυτής της αρτηριακής πίεσης<sup>66</sup>. Κλασική μέθοδος εκτίμησης της είναι η ενδοθηλιο-εξαρτώμενη διαστολή (Flow-Mediated Dilation, FMD)<sup>67,68</sup>, η οποία παρ' ό,τι είναι εύκολα αναπαραγώγιμη, απαιτεί αρκετά λεπτά για την ολοκλήρωσή της<sup>38</sup>. Λαμβάνοντας αυτό υπόψη, συνθηθέστερα χρησιμοποιείται η τονομετρία επιπέδωσης.

Μέθοδος εκλογής ("gold standard"), ιδιαίτερα

για τις ελαστικού τύπου αρτηρίες<sup>33</sup>, θεωρείται σήμερα η καρωτιδο-μηριαία PWV (carotid-femoral PWV), η οποία προσδιορίζει την κυματομορφή του σφυγμικού κύματος στη μηριαία αρτηρία και την κοινή καρωτίδα<sup>20</sup>. Πρόκειται ουσιαστικά για την ταχύτητα μετακίνησης του κύματος παλμού κατά μήκος του αγγειακού τοιχώματος, μεταξύ δύο προκαθορισμένων σημείων<sup>21,69</sup>. Οι φυσιολογικές τιμές της σε υγιή πληθυσμό, είναι 6,1 m/sec σε άτομα <30 ετών, και 6,6 m/sec από τα 30-39 έτη<sup>70</sup>. Λόγω των τεχνικών δυσκολιών που προκύπτουν από τη διογκωμένη μήτρα, έχει προταθεί η εκτίμηση της καρωτιδο-κερκιδικής PWV (carotid-radial PWV)<sup>71</sup>. Σε φυσιολογική κύηση ανευρίσκεται σαφώς μειωμένη<sup>22,72,73</sup>, φτάνοντας στο ναδίρ περί τη 17η εβδομάδα<sup>46,71,74</sup>. Οι *Khalil et al.* αναφέρουν πως επηρεάζεται από την ηλικία και το βάρος σώματος της μητέρας<sup>41</sup>, ενώ περιορισμό στη μέτρησή της θέτουν η παχυσαρκία και η περιφερική αγγειακή νόσος, καθώς δεν είναι εφικτός ο προσδιορισμός της πίεσης κύματος στη μηριαία αρτηρία<sup>75</sup>.

Ο AIX είναι ένας ευαίσθητος δείκτης της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, κυρίως για τις μυϊκού τύπου αρτηρίες<sup>33,72</sup>. Και σε αυτή την περίπτωση προσδιορίζεται η κυματομορφή του σφυγμικού κύματος στην κερκιδική αρτηρία, και μέσω μαθηματικής συνάρτησης λαμβάνεται η αντίστοιχη κυματομορφή στην αορτή<sup>20</sup>. Το σφυγμικό κύμα αποτελεί συνδυασμό του προσπίπτοντος κύματος και των ανακλώμενων από την περιφέρεια κυμάτων. Με την αύξηση της αρτηριακής σκληρίας, τα ανακλώμενα κύματα επιστρέφουν κατά τη διάρκεια της συστολής, αυξάνοντας την κεντρική συστολική πίεση. Ο αυξητικός δείκτης εκφράζεται ως ποσοστό της αύξησης της συστολικής πίεσης ως προς την πίεση παλμού<sup>69,76</sup>. Μειώνεται σταθερά έως και την 28η εβδομάδα, ενώ στη συνέχεια εμφανίζει αυξητική τάση<sup>18,33,46,55,72,73</sup>. Επηρεάζεται κυρίως από το ύψος, όσον αφορά τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά της μητέρας, ωστόσο βασικός περιορισμός στην εκτίμηση του συγκεκριμένου δείκτη αποτελεί η αρνητική του συσχέτιση με την καρδιακή συχνότητα<sup>33,46</sup>, λόγος για τον οποίο είναι απαραίτητη η στάθμισή του για καρδιακή συχνότητα ίση με 75 σφύξεις/λεπτό (AIX 75).

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η κύηση είναι χωρίς αμφιβολία μια κατάσταση υψηλών απαιτήσεων για το καρδιαγγειακό σύ-

σημα της γυναίκας που εγκυμονεί προκειμένου να διασφαλιστεί η ασφάλής, τόσο για τη μητέρα, όσο και για το έμβρυο, ολοκλήρωσή της. Αν αυτό τελικά δεν συμβεί, δύο ερμηνείες μπορούν να δοθούν: είτε οι αυξημένες ανάγκες της κύησης έφεραν στην επιφάνεια υποκείμενο παθολογικό καρδιαγγειακό υπόστρωμα που προϋπήρχε<sup>41</sup>, είτε εκ νέου βλάβες του ενδοθηλίου του αγγειακού δέντρου προκαλούνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, σε κατά τα άλλα υγιείς γυναίκες, γεγονός που πιθανώς θα αυξήσει μακροπρόθεσμα τον καρδιαγγειακό κίνδυνο<sup>38</sup>.

Δεδομένης της θετικής συσχέτισης της ηλικίας της επιτόκου με την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων, σε μια κοινωνία συνεχώς αυξανόμενης ηλικίας των πρωτοτόκων γυναικών, κρίνεται απαραίτητη η γνώση των αλλαγών που επιτελούνται. Με τον τρόπο αυτόν, οι δείκτες καρδιαγγειακής λειτουργίας μπορούν επιτυχώς να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικοί παράγοντες επικείμενων επιπλοκών που αφορούν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, συμβάλλοντας ίσως μελλοντικά στη μείωση της περιγεννητικής θνητότητας και θνησιμότητας. Η συνεχής ανάπτυξη νέων, μη επεμβατικών τεχνικών, όπως η τονομετρία επιπέδωσης, αλλά και η συσχέτιση γνωστών ήδη μορίων, όπως οι κυτοκίνες, με τη λειτουργία του ενδοθηλίου, διευκολύνει το έργο των κλινικών ιατρών όλων των ειδικοτήτων που ασχολούνται με την παθολογία της κύησης.

Οι μεταβολές της κεντρικής και αρτηριακής πίεσης που αναφέρθηκαν παραπάνω συνοψίζονται στον πίνακα 1.

**Πίνακας 1. Μεταβολή των αιμοδυναμικών παραμέτρων σε φυσιολογική κύηση**

Αιμοδυναμικές παράμετροι	METABΟΛΗ
Αρτηριακή πίεση (βραχιόνιος)	Μείωση
Αρτηριακή πίεση (αορτική)	Μείωση
Καρδιακή συχνότητα, HR	Αύξηση
Όγκος παλμού, SV	Αύξηση
Καρδιακή παροχή, CO	Αύξηση
Αγγειακές αντιστάσεις, SVR	Μείωση
Κλάσμα εξώθησης, EF	Χωρίς Μεταβολή
PWV	Μείωση
AIx / AIx75	Μείωση

## SUMMARY

Fylaki E, Pikilidou M, Zebekakis P

### Changes in central and peripheral blood pressure and hemodynamic parameters in normal pregnancy

*Arterial Hypertension 2019; 28: 175-184.*

A particularly important role in completing a pregnancy, without complications for the mother or the fetus, plays the adaptation of the maternal cardiovascular system to the increased pregnancy requirements. Blood pressure, pulse volume, cardiac output, heart rate, central and peripheral artery compliance are only some of the non-invasively determined indicators of cardiovascular function, whose changes reflect this adaptation, of both cardiac muscle and vascular tree, in the new conditions. The most commonly observed of these changes is this of blood pressure, mainly due to its routine measurement in the context of prenatal control. Both systolic and diastolic blood pressure decreases during pregnancy, reaching their lowest levels in the midpregnancy. It is vital to be aware of these changes, so that they are not mistakenly attributable to a pathological condition, but also to recognize in time any deviations from the new physiological confines, which will lead to further investigation and treatment of possible underlying disease. The purpose of this review is to report these physiological changes, with an attempt to understand the involved physiology.

Key-words: Cardiovascular system, blood pressure, normal pregnancy.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation* 2014; 130: 1003-1008.
2. Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J AFRICA* 2016; 27: 89-94.
3. Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular Management in Pregnancy. *Circulation* 2014; 130: 273-282.
4. Πανατζής Ν, Κυριακίδης Γ. Η 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης. *Αρτηριακή υπέρταση* 2008; 17: 15-28.
5. Antza C, Kotronis G, Papakatsika S, Stambouli S, Kotsis V. Μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και της αρτηριακής σκληρότητας. *Hell J Atheroscler* 2015; 6: 36-41.
6. Bellomo G, et al. Prognostic value of 24-hour blood pressure in pregnancy. *J Am Med Assoc* 1999; 282: 1447-1452.
7. Volman M, et al. Haemodynamic changes in the second half of pregnancy: a longitudinal, noninvasive study

- with thoracic electrical bioimpedance. *BJOG* 2007; 114: 576-581.
8. Wagne JY, et al. Radial artery applanation tonometry for continuous noninvasive cardiac output measurement: A comparison with intermittent pulmonary artery thermodilution in patients after cardiothoracic surgery. *Crit Care Med* 2015; 43: 1423-1428.
  9. Cornette J, et al. Validation of maternal cardiac output assessed by transthoracic echocardiography against pulmonary artery catheterization in severely ill pregnant women: prospective comparative study and systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 25-31.
  10. Duvekot JJ, Peeters LLH. Maternal Cardiovascular Hemodynamic Adaptation in Pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1994; 49: 1-14.
  11. Keser N. Echocardiography in pregnant women. *Anatol J Cardiol / Anadolu Kardiyol Derg* 2006; 6: 169-173, 5p.
  12. Stoddard MF, Longaker RA, Vuocolo LM, Dawkins PR. Transesophageal echocardiography in the pregnant patient. *Am Hear J* 1992; 124(3): 785-787, 3.
  13. Ducas RA, et al. Cardiovascular magnetic resonance in pregnancy: Insights from the cardiac hemodynamic imaging and remodeling in pregnancy (CHIRP) study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014; 16: 1-9.
  14. Romagano M, et al. Is there a role for cardiac magnetic resonance imaging during pregnancy? *J Matern Neonatal Med* 2018; 7058: 1-6.
  15. Patenaude Y, et al. The Use of Magnetic Resonance Imaging in the Obstetric Patient. *J Obstet Gynaecol Canada* 2014; 36: 349-355.
  16. Board T. Principles for the Protection of Patients and Volunteers during Clinical Magnetic Resonance Diagnostic Procedures. *Ann NY Acad Sci* 1992; 649: 372-375.
  17. Παπαϊωάννου Θ, Μώρης Δ, Πρωτογέρου Α, Στεφανάδης Χ. Central blood pressure: Non-invasive methods and technology for its estimation. *Arch Hell Med* 2011; 3: 351-364.
  18. Fujime M, et al. Central aortic blood pressure and augmentation index during normal pregnancy. *Hypertens Res* 2012; 35: 633-638.
  19. Tomiyama H, Yamashina A. Non-Invasive Vascular Function Tests: *Circ J* 2010; 74: 24-33.
  20. Κολλάρη Ε, και συν. Η αρτηριακή σκληρία ως παθοφυσιολογικός και προγνωστικός παράγοντας στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. 2014. [www.atherosclerosis.gr](http://www.atherosclerosis.gr).
  21. Pereira T, Correia C, Cardoso J. Novel methods for pulse wave velocity measurement. *J Med Biol Eng* 2015; 35: 555-565.
  22. Torrado J, et al. Normal Pregnancy Is Associated with Changes in Central Hemodynamics and Enhanced Recirculation, but Not Resting, Endothelial Function. *Int J Reprod Med* 2015; 250951.
  23. Oylumlu M, et al. A simple method for the assessment of arterial stiffness in pre-eclamptic patients. *Clin Exp Hypertens* 2014; 36: 531-537.
  24. Morris R, et al. Maternal hemodynamics by impedance cardiography for normal pregnancy before and after vaginal or cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: S104.
  25. Tomsin K, Mesens T, Molenberghs G, Gyselaers W. Impedance cardiography in uncomplicated pregnancy and pre-eclampsia: A reliability study. *J Obstet Gynaecol (Lahore)* 2012; 32: 630-634.
  26. Sanidas E, et al. Thoracic Fluid Content and Impedance Cardiography: A Novel and Promising Noninvasive Method for Assessing the Hemodynamic Effects of Diuretics in Hypertensive Patients. *Hell J Cardiol* 2009; 50: 465-471.
  27. Andreas M, et al. Bioimpedance cardiography in pregnancy: A longitudinal cohort study on hemodynamic pattern and outcome. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016; 16: 1-9.
  28. Tihtonen KMH, Kõöbi T, Uotila JT. Arterial stiffness in preeclamptic and chronic hypertensive pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 128: 180-186.
  29. Myhrman P, Granerus G, Karlsson K, Lundgren Y. Cardiac output in normal pregnancy measured by impedance cardiography. *Scand J Clin Lab Invest* 1982; 42: 513-520.
  30. Moertl MG, et al. Hemodynamic evaluation in pregnancy: Limitations of impedance cardiography. *Physiol Meas* 2012; 33: 1015-1026.
  31. McIntyre JPR, et al. Validation of thoracic impedance cardiography by echocardiography in healthy late pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015; 15: 1-9.
  32. Burlingame J, Ohana P, Aaronoff M, Seto T. Noninvasive cardiac monitoring in pregnancy: Impedance cardiography versus echocardiography. *J Perinatol* 2013; 33: 675-680.
  33. Foo FL, McEniery CM, Lees C, Khalil A. Assessment of arterial function in pregnancy: recommendations of the International Working Group on Maternal Haemodynamics: Arterial function. *Ultrasound Obs Gynecol* 2017; 3: 324-331.
  34. Sibai BM, Frangieh A. Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tennessee, Memphis, U. Maternal adaptation to pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1995; 7: 420-426.
  35. Ngene NC, Moodley J. Physiology of blood pressure relevant to managing hypertension in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 1-10.
  36. Baumann M, Dan L, Nürnberger J, Heemann U, Witzke O. Association of ambulatory arterial stiffness index and brachial pulse pressure is restricted to dippers. *J Hypertens* 2008; 26: 210-214.
  37. Osman MW, et al. Diurnal variation and repeatability of arterial stiffness and cardiac output measurements in the third trimester of uncomplicated pregnancy. *J Hypertens* 2017; 12: 2436-2442.
  38. Ghossein-Doha C, Khalil A, Lees CC. Maternal hemodynamics: a 2017 update. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 10-14.
  39. Duvekot JJ, Cheriex EC, Pieters FAA, Menheere PPCA, Peeters LLH. Early pregnancy changes in hemodynamics and volume homeostasis are consecutive adjustments triggered by a primary fall in systemic



- vascular tone. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1382-1392.
40. Thornburg KL, Lindajacobson S, Giraud GD, Morton MJ. Hemodynamic Changes in Pregnancy. *Seminars in Perinatology* 2000; 24.
  41. Khalil A, Akolekar R, Syngelaki A, Elkhouli M, Nicolaides KH. Maternal hemodynamics at 11-13 weeks' gestation and risk of pre-eclampsia. *Ultrasound Obs Gynecol* 2012; 40: 28-34.
  42. Karkkainen H. The Ambulatory Arterial Stiffness Index and Carotid Stiffness in Pregnancy. 2013.
  43. Mahendru AA, Everett TR, Wilkinson IB, Lees CC, McEnery CM. A longitudinal study of maternal cardiovascular function from preconception to the postpartum period. *J Hypertens* 2014; 32: 849-856.
  44. Grindheim G, Estensen M-E, Langesaeter E, Rosseland LA, Toska K. Changes in blood pressure during healthy pregnancy. *J Hypertens* 2012; 30: 342-350.
  45. Gant NF, Daley GL, Chand S, Whalley PJ, MacDonald PC. A study of angiotensin II pressor response throughout primigravida pregnancy. *J Clin Invest* 1973; 52: 2682-2689.
  46. Osman MW, et al. Longitudinal study to assess changes in arterial stiffness and cardiac output parameters among low-risk pregnant women. *Pregnancy Hypertens* 2017; 10: 256-261.
  47. Cheung KL, Lafayette RA. Renal Physiology of Pregnancy. *Adv. Chronic Kidney Dis* 2013; 20: 209-214.
  48. Sifakis S, Pharmakides G. Anemia in pregnancy. *Ann NY Acad Sci* 2000; 900: 125-136.
  49. Tso GJ, et al. Normal Echocardiographic Measurements in Uncomplicated Pregnancy, a Single Center Experience. *J Cardiovasc Dis Res* 2014; 5: 3-8.
  50. Cong J, et al. Maternal cardiac remodeling and dysfunction in preeclampsia: a three-dimensional speckle-tracking echocardiography study. *Int J Cardiovasc Imaging* 2015; 31: 1361-1368.
  51. Umazume T, et al. Morphofunctional cardiac changes in pregnant women: associations with biomarkers. *Open Hear* 2018; 5: e000850.
  52. Adeyeye VO, et al. Echocardiographic assessment of cardiac changes during normal pregnancy among Nigerians. *Clin Med Insights Cardiol* 2016, 10: 157-162.
  53. Rubler S, Damani PM, Pinto ER. Cardiac size and performance during pregnancy estimated with echocardiography. *Am J Cardiol* 1977; 40: 534-540.
  54. Umar S, et al. Cardiac structural and hemodynamic changes associated with physiological heart hypertrophy of pregnancy are reversed postpartum. *J Appl Physiol* 2012; 113: 1253-1259.
  55. Nichols WW. Clinical Measurement of Arterial Stiffness Obtained From Noninvasive Pressure Waveforms. *AJH* 2005; 18: 3S-10S.
  56. Dai W, et al. Changes in cardiac structure and function in a modified rat model of myocardial hypertrophy. *Cardiovasc. J Afr* 2016; 27: 134-142.
  57. Estensen M-E, et al. Increased Arterial Stiffness in Preeclamptic Pregnancy at Term and Early and Late Postpartum: A Combined Echocardiographic and Tonometric Study. *Am J Hypertens* 2013; 26: 549.
  58. Kaya M, Balasubramanian V, Patel A, Ge Y, Li J. A novel compliance-pressure loop approach to quantify arterial compliance in systole and in diastole. *Comput Biol Med* 2018; 99: 98-106.
  59. Macedo ML, Luminoso D, Savvidou MD, McEnery CM, Nicolaides KH. Maternal wave reflections and arterial stiffness in normal pregnancy as assessed by applanation tonometry. *Hypertension* 2008; 51: 1047-1051.
  60. Khalil A, Jauniaux E, Cooper D, Harrington K. Pulse wave analysis in normal pregnancy: A prospective longitudinal study. *PLoS One* 2009; 4: 1-7.
  61. Williams B, 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: 1213-1225.
  62. Hashimoto J, Imai Y, O'Rourke MF. Monitoring of Antihypertensive Therapy for Reduction in Left Ventricular Mass. *Am J Hypertens* 2007; 20: 1229-1233.
  63. Chirinos JA, et al. Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. *Hypertension* 2005; 45: 980-985.
  64. Roman MJ, 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.
  65. Agabiti-Rosei E, et al. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: A consensus document. *Hypertension* 2007; 50: 154-160.
  66. Elvan-Tas A, et al. Arterial Stiffness and Fetal Growth in Normotensive Pregnancy. *AJH* 2005; 18: 337-341.
  67. Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial Function Testing as a Biomarker of Vascular Disease. *Circulation* 2003; 108: 2054-2059.
  68. Matsuzawa Y, Kwon TG, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prognostic value of flow-mediated vasodilation in brachial artery and fingertip artery for cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2015; 4.
  69. Γκαλιαγκούση Ε, Δούμα Σ, Ζαμπούλης Χ. Αορτική ανελαστικότητα: παθογένεια, διάγνωση και προγνωστική αξία στα καρδιαγγειακά νοσήματα και στην ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση. *Αρτηριακή Υπέρταση* 2008; 17: 38-45.
  70. Mattace-Raso FUS, et al. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'Establishing normal and reference values'. *Eur Heart J* 2010; 31: 2338-2350.
  71. Oyama-Kato M, 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: 464-469.
  72. Iacobaeus C, et al. A longitudinal study of vascular structure and function during normal pregnancy. *Ultrasound Obs Gynecol* 2017; 1: 46-53.

73. Robb AO, et al. Influence of the Menstrual Cycle, Pregnancy, and Preeclampsia on Arterial Stiffness. *Hypertension* 2009; 53: 952-958.
74. Kaluba L, Vwalika B, Jere M, Goma FM. Carotid-radial Pulse Wave form and Velocity in Normotensive and Hypertensive Pregnant Women at University Teaching Hospital (UTH), Lusaka, Zambia. *Cardiol Angiol An Int J* 2015; 3: 107-114.
75. Zhong J, et al. Inflammatory Markers for Arterial Stiffness in Cardiovascular Diseases. *Front Immunol* 2017; 8: 1058.
76. Karasavidou D, Spanos G, Kalaitzidis RK. Arterial stiffness and hypertension. *Ελληνική Νεφρολογία* 2012; 24: 37-45.