



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΕΘΝΙΚΗΣ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ
ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ
ΙΔΡΥΜΑ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΤΗΣ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑΣ: ΜΟΥΜΙΝ ΑΪΣΕ
ΕΠΟΠΤΕΥΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: Dr. ΗΛΙΑΣ ΚΑΤΣΙΚΗΣ

ΘΕΜΑ : ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΥΗΣΗΣ

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ 2018

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ

Για την επίτευξη της πτυχιακής μου εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους καθηγητές του ΑΤΕΙ Θεσσαλονίκης καθώς και τις μαίες του νοσοκομείου όπου έκανα την πρακτική μου άσκηση, οι οποίοι με έκαναν να βελτιωθώ και να αγαπήσω τη μαιευτική. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή για την πολύτιμη καθοδήγηση του.

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ :

ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΥΗΣΗΣ



Περιεχόμενα

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	4
ABSTRACT.....	5
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	6

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ^ο	7
ΚΥΗΣΗ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	7
1.1 ΓΕΝΙΚΑ.....	7
1.2 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΚΑΤΑΤΑΣΣΟΥΝ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΩΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	7
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ^ο	10
ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΥΗΣΗΣ.....	10
2.1 ΓΕΝΙΚΑ ΠΕΡΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΚΥΗΣΗΣ.....	10
2.2 ΟΡΙΣΜΟΙ.....	11
2.3 ΧΡΟΝΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ.....	13
2.3.1 Επιδημιολογία.....	15
2.4 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ.....	16
2.5 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ.....	18
2.6 ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	20
2.7 ΠΡΟΛΗΨΗ.....	23
2.7.1 Πρόληψη της προεκλαμψίας.....	24
2.7.2 Αντιαιμοπεταλικοί παράγοντες (χαμηλή δόση ασπιρίνης) για την πρόληψη της προεκλαμψίας.....	24
2.8 ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ.....	25
2.9 ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΧΡΕΑΖΟΝΤΑΙ ΣΕ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ.....	28
2.9.1 Μέτρηση της αρτηριακής πίεσης.....	30
2.10 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΧΩΡΙΣ ΦΑΡΜΑΚΑ.....	37
2.11 ΦΑΡΜΑΚΑ.....	37
2.12 ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	41
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ^ο	43
ΓΕΝΙΚΑ ΠΕΡΙ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑΣ.....	43
3.1 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ.....	48
3.1.1 Γενετικοί παράγοντες.....	48
3.2 ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ.....	50
3.3 ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	57
3.4 ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑΣ.....	59
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ^ο	61
ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ HELLP.....	61
4.1 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ.....	61
4.2 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ.....	62

4.3 ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	63
4.3.1 Διαγνωστικά κριτήρια.....	64
4.3.2 Διαφορική διάγνωση.....	66
4.4 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ.....	68
4.5 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ HELLP.....	69
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5ο.....	72
ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΚΛΑΜΨΙΑΣ.....	72
5.1 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ.....	72
5.2 ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	73
5.3 ΧΡΟΝΟΣ ΕΝΑΡΞΗΣ ΤΗΣ ΕΚΛΑΜΨΙΑΣ.....	74
5.4 ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΕΚΛΑΜΨΙΑΣ.....	75
5.5 ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΕΚΛΑΜΠΤΙΚΩΝ ΣΠΑΣΜΩΝ.....	77
5.6 Η ΕΚΛΑΜΨΙΑ ΣΤΙΣ ΑΝΑΠΤΥΣΣΟΜΕΝΕΣ ΧΩΡΕΣ.....	78
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6ο.....	79
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ - ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ-ΜΕΤΡΑ.....	79
6.1 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑΣ.....	79
6.1.1 Διατροφικός περιορισμός αλατιού για την πρόληψη της προεκλαμψίας.....	79
6.1.2 Συμπλήρωση ασβεστίου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης για την πρόληψη της προεκλαμψίας και των επιπλοκών της.....	79
6.1.3 Συμπλήρωση βιταμίνης D.....	81
6.1.4 Αντιοξειδωτικά για την πρόληψη της προεκλαμψίας και των επιπλοκών της.....	82
6.2 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΕΚΚΛΑΜΨΙΑΣ.....	83
6.3 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ HELLP.....	83
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	86
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	87

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η πτυχιακή εργασία με τίτλο ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΥΗΣΗΣ, παρουσιάζει μέσα από άρθρα της διεθνούς και ελληνικής βιβλιογραφίας, όλες εκείνες τις καταστάσεις που φέρουν σε επικίνδυνη θέση μητέρα και έμβρυο, στην περίπτωση που η μητέρα εμφανίσει υπέρταση.

Ειδικότερα, παρουσιάζονται οι ορισμοί της χρόνιας υπέρτασης, της προεκλαμψίας, της εκλαμψίας και του συνδρόμου HELLP και αναλύονται τα συμπτώματα, η παθοφυσιολογία τους αλλά και οι τρόποι αντιμετώπισής τους.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: υπέρταση, εκλαμψία, προεκλαμψία, σύνδρομο HELLP

ABSTRACT

The diploma thesis, titled Hypertension of Pregnancy, presents through articles of international and Greek literature all those situations which place a mother and a fetus in a dangerous position, in case the mother shows hypertension.

In particular, the definitions of chronic hypertension, pre-eclampsia, eclampsia and HELLP syndrome are presented and their symptoms, their path physiology and the ways to deal with them are analyzed.

KEY WORDS: hypertension, eclampsia, preeclampsia, HELLP syndrome

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παρούσα εργασία αποτελείται από έξι κεφάλαια, μέσα από τη σύγχρονη ελληνική και ξένη βιβλιογραφία.

Ειδικότερα, στο πρώτο κεφάλαιο γίνεται λόγος για την κύηση υψηλού κινδύνου και τους παράγοντες που την κατατάσσουν σε αυτήν την κατηγορία

Στο δεύτερο κεφάλαιο εμφανίζονται οι ορισμοί της υπέρτασης, η επιδημιολογία, η ταξινόμηση, η διάγνωση, η πρόληψη, οι τρόποι μείωσης της πίεσης, οι εξετάσεις που πρέπει να κάνει η εγκυμονούσα και η θεραπευτική αντιμετώπισή της μέσα από φάρμακα ή άλλους θεραπευτικούς τρόπους.

Στο τρίτο κεφάλαιο παρουσιάζεται ο ορισμός της προεκλαμψίας, με τους γενετικούς παράγοντες που βρέθηκε ότι προδιαθέτουν στην κατάσταση αυτή.

Στο τέταρτο κεφάλαιο το σύνδρομο HELLP, με την παθοφυσιολογία, τα συμπτώματα και τη διάγνωση.

Στο κεφάλαιο πέντε η εκλαμψία με την παθοφυσιολογία, τη διάγνωση και τον χρόνο έναρξης, συμπληρώνει την τρίτη πολύ επικίνδυνη κατάσταση που δημιουργείται από την υπέρταση της κύησης.

Στο κεφάλαιο έκτο που είναι και το τελευταίο, δίδεται η θεραπευτική αντιμετώπιση των παραπάνω προβλημάτων.

Η πτυχιακή εργασία κλείνει με τα συμπεράσματα και τη βιβλιογραφία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1°

ΚΥΗΣΗ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

1.1 ΓΕΝΙΚΑ

Κύηση υψηλού κινδύνου (High Risk Pregnancy) ονομάζεται εκείνη, κατά την οποία η μητέρα ή/ και το έμβρυο βρίσκονται σε μεγάλο κίνδυνο σε σχέση με τις κύσεις που έχουν φυσιολογική εξέλιξη. Ειδικότερα, ο κίνδυνος αναφέρεται στην πιθανότητα δυσμενών αποτελεσμάτων για την υγεία, όπως ο θάνατος μητέρας ή βρέφους ή η γέννηση βρέφους με προβλήματα υγείας. Αυτή η έννοια και η εφαρμογή της στις ιατρικές πρακτικές συνέβαλαν σημαντικά στην πρόληψη και τον έλεγχο των ασθενειών κατά την κύηση, γεγονός που έχει οδηγήσει σε μείωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας του εμβρύου, του νεογνού και της μητέρας. Στην προγεννητική φροντίδα, οι εγκυμοσύνες ταξινομούνται συνήθως ως «φυσιολογικές» ή «με υψηλό κίνδυνο». Στην τελευταία αυτή περίπτωση, η γυναίκα συνήθως διαβιβάζεται σε υπηρεσία παραπομπής για εξειδικευμένη παρακολούθηση (Oliveira, 2015).

1.2 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΚΑΤΑΤΑΣΣΟΥΝ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΩΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Οι εγκυμοσύνες υψηλού κινδύνου επηρεάζουν σημαντικό αριθμό γυναικών κάθε χρόνο. Περίπου το 22% όλων των εγκύων γυναικών χαρακτηρίζονται ως γυναίκες με υψηλό κίνδυνο εγκυμοσύνης (Simmons & Goldberg, 2011). Η «εγκυμοσύνη υψηλού κινδύνου» ορίζεται ως οποιαδήποτε εγκυμοσύνη, στην οποία υπάρχουν ενδείξεις για πραγματική ή πιθανή απειλή βλάβης στη ζωή ή στην υγεία της μητέρας ή / και του εμβρύου, λόγω μιας διαταραχής ή μιας κατάστασης που συμπίπτει ή είναι μοναδική στην εγκυμοσύνη. Οι γυναίκες που διέρχονται εγκυμοσύνες υψηλού κινδύνου ενδέχεται να απαιτούν πολύπλοκη φροντίδα που περιλαμβάνει τροποποιήσεις του τρόπου ζωής, φαρμακολογική και τεχνική υποστήριξη και ακόμη και νοσηλεία. Ως αποτέλεσμα, αυτές οι γυναίκες μπορεί να αισθάνονται ευαίσθησια επειδή έχουν εγκυμοσύνη υψηλού κινδύνου και έτσι είναι πιο εκτεθειμένες σε αγχωτικά συναισθήματα. Η έρευνα για τις κοινωνικές και ψυχολογικές πτυχές της εγκυμοσύνης υψηλού κινδύνου εστιάστηκε στις ανησυχίες,

των γυναικών με εγκυμοσύνες υψηλού κινδύνου κατά τη διάρκεια της προγενέστερης περιόδου. Μία πτυχή της έρευνας για το άγχος στην εγκυμοσύνη υψηλού κινδύνου είναι ότι έχει δείξει ότι η ετικέτα «υψηλού κινδύνου» προκαλεί πρόσθετο άγχος στις γυναίκες. Οι παροχοί υπηρεσιών υγείας συχνά θεωρούν η ετικέτα υψηλού κινδύνου εγκυμοσύνης αποτελεί ένδειξη ότι μια γυναίκα ή / και το αγέννητο βρέφος της κινδυνεύουν λόγω ιατρικής ή μαιευτικής κατάστασης. Μία ερμηνεία του άγχους είναι ότι όταν μια γυναίκα κατηγοριοποιηθεί ως υψηλού κινδύνου, οι ανησυχίες μπορεί να επικεντρωθούν περισσότερο στα φάρμακα και στις εξετάσεις και λιγότερο στην ίδια την γυναίκα. Μια άλλη ερμηνεία είναι ότι οι έγκυες γυναίκες που χαρακτηρίζονται ως υψηλού κινδύνου ενδέχεται να ανταποκριθούν στην ετικέτα λόγω κοινωνικών προσδοκιών (Rodrigues et al, 2016).

Οι γυναίκες με εγκυμοσύνη υψηλού κινδύνου συχνά υποβάλλονται σε επείγουσα νοσηλεία κι έχουν αρνητικές επιπτώσεις τόσο στις ίδιες όσο και στις οικογένειές τους (Maloni et al, 2005). Όταν η σοβαρότητα των επιπλοκών αυξάνεται, οι γυναίκες νοσηλεύονται για ιατρική παρακολούθηση και παρέμβαση, συμπεριλαμβανομένης της ανάπαυσης πριν τον τοκετό. Η ανάπαυση στο κρεβάτι κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι μερικές φορές απαραίτητη, για να βοηθήσει στην πρόληψη επιπλοκών, αλλά η καθήλωση στο κρεβάτι συνδέεται με πολλές φυσιολογικές και ψυχοκοινωνικές αλλαγές που αλλάζουν τις λειτουργίες κάθε κύριου συστήματος οργάνων (Maloni, 2011). Αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει ότι οι νοσηλευόμενες γυναίκες ήταν σημαντικά πιο καταθλιπτικές από τις γυναίκες σε άλλες ομάδες με τις οποίες συγκρίθηκαν (Rodrigues et al, 2016).

Όσον αφορά την αντίληψη του κινδύνου, τα ευρήματα της έρευνας δείχνουν ότι αν μια γυναίκα αντιληφθεί ότι ο κίνδυνος για τον εαυτό της και το βρέφος της είναι υψηλότερος από τον μέσο όρο, θα εμφανίσει αυξημένα επίπεδα αβεβαιότητας, υψηλότερη ψυχολογική δυσχέρεια και μειωμένη ευεξία. Ως εκ τούτου, όσο περισσότερο αντιλαμβάνεται το βρέφος ή τον εαυτό της ότι κινδυνεύει, τόσο πιο πιθανό είναι να εμφανίσει αυξημένο άγχος, ανεξάρτητα από το αν ο κίνδυνος είναι πραγματικός ή όχι (Simmons & Goldberg, 2011).

Κύριοι παράγοντες που η παρουσία τους κατά την κύηση, τη χαρακτηρίζει ως κύηση «υψηλού κινδύνου» είναι η ηλικία της γυναίκας (κάτω από 20 ή πάνω από τα 40 έτη), η πολυτοκία, η πολύδυμη κύηση, οικογενειακό ιστορικό, η παχυσαρκία,

σοβαρά παθολογικά και χειρουργικά προβλήματα κατά την κύηση, οι ανωμαλίες και φλεγμονές του ουρογεννητικού συστήματος, ειδικές λοιμώξεις αλλά και οποιαδήποτε εμπύρετη κατάσταση.

Επίσης, στους παθολογικούς παράγοντες περιλαμβάνεται ο σακχαρώδης διαβήτης, άλλες ενδοκρινικές παθήσεις, η αναιμία και η χρόνια υπέρταση. Στις επικίνδυνες λοιμώξεις περιλαμβάνονται ο κυτταρομεγαλοϊός, η τοξοπλάσμωση, η ερυθρά, η λιστερίωση, η σύφιλη, το AIDS κλπ.

Από το μαιευτικό ιστορικό, στους παράγοντες που χαρακτηρίζουν μια κύηση ως υψηλού κινδύνου είναι οι αυτόματες ή τεχνητές εκτρώσεις, οι πρόωροι τοκετοί, οι συγγενείς ανωμαλίες εμβρύων, οι ενδομητρικοί θάνατοι εμβρύων, οι νεογνικοί θάνατοι, οι προηγούμενες καισαρικές τομές ή άλλες επεμβάσεις στη μήτρα, οι παρατεταμένοι προηγούμενοι τοκετοί και οι τοκετοί με μαιευτική επέμβαση, καθώς και η μη παρακολούθηση στη διάρκεια της κύησης.

Κάθε ένας από τους προηγούμενους παράγοντες μπορεί να δρα με διαφορετικό τρόπο πάνω στον οργανισμό της μητέρας και να απειλεί την κύηση με διαφορετικό μηχανισμό. Στις κύσεις υψηλού κινδύνου, όσον αφορά τη μητέρα μπορεί να απειληθεί άμεσα η ζωή της και όσον αφορά το έμβρυο, η κύηση μπορεί να καταλήξει σε ενδομήτριο θάνατο του εμβρύου, αυτόματη έκτρωση, πρόωρο τοκετό, έμβρυο με υπολειπόμενο ή υπερβολικό βάρος, συγγενείς ανωμαλίες του εμβρύου, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας του νεογέννητου και γενικά σοβαρά προβλήματα από τα ζωτικά του συστήματα, με χαμηλό "Apgar Score". Είναι γνωστό επίσης ότι εγκυμοσύνες που παρουσίασαν αιμορραγία σε κάποιο στάδιο της κύησης έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας σε προχωρημένη κύηση και αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΥΗΣΗΣ

2.1 ΓΕΝΙΚΑ ΠΕΡΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

Υπερτασικές διαταραχές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συμβαίνουν σε γυναίκες με προϋπάρχουσα πρωτοπαθή ή δευτερογενή χρόνια υπέρταση και σε γυναίκες που αναπτύσσουν υπέρταση νέας κατάστασης κατά το δεύτερο ήμισυ της εγκυμοσύνης (NICE, 2010).

Οι υπερτασικές διαταραχές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης φέρουν κινδύνους για τη γυναίκα και το μωρό. Αν και το ποσοστό της εκλαμψίας στο Ηνωμένο Βασίλειο (UK) φαίνεται να έχει μειωθεί, η υπέρταση στην εγκυμοσύνη παραμένει μία από τις κύριες αιτίες θανάτου μητέρας στο Ηνωμένο Βασίλειο. Οι υπερτασικές διαταραχές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορούν επίσης να οδηγήσουν σε σημαντική μητρική νοσηρότητα. Μια μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο ανέφερε ότι το 1/3 της σοβαρής μητρικής νοσηρότητας ήταν συνέπεια των υπερτασικών συνθηκών. Άλλη μελέτη του Ηνωμένου Βασιλείου ανέφερε ότι 1 σε 20 (5%) γυναίκες με σοβαρή προεκλαμψία ή εκλαμψία μπήκαν σε εντατική θεραπεία. Πιο πρόσφατα, έχουν καταστεί σαφείς οι μακροπρόθεσμες συνέπειες για τις γυναίκες με διάγνωση υπέρτασης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ιδιαίτερα η χρόνια υπέρταση και η αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε όλη τη ζωή.

Οι υπερτασικές διαταραχές παρουσιάζουν επίσης κίνδυνο για το μωρό. Στην πιο πρόσφατη έκθεση περιγεννητικής θνησιμότητας του Ηνωμένου Βασιλείου, σε γυναίκες με προεκλαμψία, εμφανίσθηκαν 1 σε 20 (5%) θνησιγένειες σε βρέφη χωρίς συγγενείς ανωμαλίες. Η συμβολή της προεκλαμψίας στο συνολικό ποσοστό πρόωρου τοκετού είναι σημαντική. 1 σε 250 (0,4%) γυναίκες στην πρώτη εγκυμοσύνη τους θα γεννήσουν πριν από 34 εβδομάδες ως συνέπεια της προεκλαμψίας και το 8-10% όλων των πρόωρων γεννήσεων οφείλεται σε υπερτασικές διαταραχές. Οι μισές γυναίκες με σοβαρή προεκλαμψία γεννούν πρόωρα (NICE, 2010).

Τα πρόωρα βρέφη (κυρίως λόγω του περιορισμού της ανάπτυξης του εμβρύου που προέρχεται από την ασθένεια του πλακούντα) είναι κοινά, με το 20-25% των

πρόωρων γεννήσεων και το 14-19% των γεννήσεων στις γυναίκες με προεκλαμψία να είναι μικρότερο από το δέκατο εκατοστό του βάρους γέννησης για την κύηση.

Υπάρχει εθνική καθοδήγηση για τη φροντίδα γυναικών με σοβαρή προεκλαμψία ή εκλαμψία και για τη διαλογή υπερτασικών διαταραχών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2006). Ωστόσο, δεν υπήρξε καθοδήγηση σχετικά με την αξιολόγηση και τη φροντίδα των γυναικών και των μωρών τους μετά από διάγνωση υπέρτασης (συμπεριλαμβανομένης της χρήσης αντιυπερτασικής θεραπείας) ή σε φροντίδα μητρότητας για γυναίκες με χρόνια υπέρταση (NICE, 2010).

2.2 ΟΡΙΣΜΟΙ

Υπέρταση κύησης είναι η εμφάνιση αυξημένης αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (η διάγνωση: πρέπει η αρτηριακή πίεση να βρίσκεται αυξημένη σε τουλάχιστον δύο μετρήσεις με διαφορά > 6 ωρών) ή στις πρώτες 24 ώρες μετά τον τοκετό χωρίς άλλα σημάδια ή συμπτώματα προεκλαμψίας ή προϋπάρχουσας υπέρτασης. Η αρτηριακή πίεση πρέπει να επιστρέφει στα φυσιολογικά επίπεδα μέσα σε 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Η υπέρταση μπορεί να προϋπάρχει πριν από την εγκυμοσύνη, ή μπορεί να εντοπιστεί για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Επιπλέον, σε μερικές γυναίκες, η υπέρταση μπορεί να γίνει εμφανής μόνο κατά τη διάρκεια του τοκετού ή κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά τον τοκετό.

Η **ήπια υπέρταση** της κύησης που εμφανίζεται μετά την 35η εβδομάδα κύησης είναι συνήθως καλοήθης και αντιμετωπίζεται όπως η ήπια προεκλαμψία.

Η **σοβαρή υπέρταση** της κύησης θα πρέπει να αντιμετωπίζεται όπως η σοβαρή προεκλαμψία λόγω του αυξημένου κινδύνου για αποκόλληση πλακούντα, πρόωρο τοκετό και γέννηση μικρόσωμου για την ηλικία κύησης νεογνού.

Η **χρόνια υπέρταση** προϋπάρχει της εγκυμοσύνης και η γυναίκα λαμβάνει ήδη αντιυπερτασικό φάρμακο. Μπορεί να είναι πρωτογενής ή δευτερογενής αιτιολογίας.

Κριτήρια για Ήπια Υπέρταση Κύησης σε Υγιείς Έγκυες Γυναίκες:

- ≡ Συστολική αρτηριακή πίεση <160 mmHg και διαστολική αρτηριακή πίεση <110 mmHg
- ≡ Πρωτεϊνουρία <300 mg / 24 ώρες
- ≡ Αριθμός αιμοπεταλίων >100.000/ mm³
- ≡ Φυσιολογικά ένζυμα ήπατος
- ≡ Απόντα μητρικά συμπτώματα
- ≡ Απόντα και IUGR ολιγουδράμνια με υπερήχους

Προεκλαμψία ονομάζεται η εμφάνιση, μετά από 20 εβδομάδες, υπέρτασης που παρουσιάζεται με σημαντική πρωτεϊνουρία.

Η **Εκλαμψία** είναι μια σπαστική κατάσταση που σχετίζεται με την προεκλαμψία.

Το **Σύνδρομο HELLP** αιμόλυση με αυξημένα ηπατικά ένζυμα και χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων.

Η **Υπέρταση της Κύησης** παρουσιάζει νέα υπέρταση μετά από 20 εβδομάδες χωρίς σημαντική πρωτεϊνουρία.

Ήπια υπέρταση ονομάζεται η υπέρταση της διαστολική πίεση αίματος 90-99mmHg, με συστολική αρτηριακή πίεση 140-149mmHg.

Μέτρια υψηλή πίεση αίματος ορίζεται η υπερδιδιαστολική αρτηριακή πίεση 100-109mmHg, με συστολική αρτηριακή πίεση 150-159mmHg.

Η **Υψηλή Υπέρταση** εμφανίζει διαστολική πίεση του αίματος 110mmHg ή μεγαλύτερη, με συστολική αρτηριακή πίεση 160mmHg ή μεγαλύτερη (NICE, 2010).

2.3 ΧΡΟΝΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ

Η χρόνια υπέρταση, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ορίζεται από την Αμερικανική Ακαδημία Μαιευτικής και Γυναικολογίας (American College of Obstetrics and Gynecology - ACOG) ως αρτηριακή πίεση ≥ 140 mmHg συστολική και / ή 90 mmHg διαστολική πριν από την εγκυμοσύνη ή κατά την εγκυμοσύνη, για > 12 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Η χρόνια υπέρταση πρέπει να διακρίνεται από τις υπερτασικές επιπλοκές της εγκυμοσύνης, όπως η προεκλαμψία (αυξημένη αρτηριακή πίεση και πρωτεϊνουρία), συχνά συνοδεύεται από αύξηση της αρτηριακής πίεσης μόνο μετά από 20 εβδομάδες κύησης και συχνότερα στο μέσο έως το τέλος του τρίτου τριμήνου χωρίς στοιχεία ή ιστορικό υπέρτασης πριν από την εγκυμοσύνη, (Πίνακας 1) (Seely & Ecker, 2014):

Πίνακας 1

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ	ΚΡΙΤΗΡΙΑ
ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ	Μετά από 20 εβδομάδες κύησης, η SBP ≥ 140 mm Hg ή το DBP ≥ 90 mm Hg σε μια προηγούμενα νορμοτασική γυναίκα. Πρωτεϊνουρία (απέκκριση $\geq 0,3$ g πρωτεΐνης σε συλλογή ούρων 24 ωρών) ή με άλλες συστηματικές εκδηλώσεις
ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΥΗΣΗΣ	Αυξημένη πίεση αίματος (Blood Pressure) (SBP ≥ 140 mm Hg ή DBP ≥ 90 mm Hg) μετά από 20 εβδομάδες κύησης σε μια γυναίκα που είχε προηγουμένως νόσο
ΧΡΟΝΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗ	SBP ≥ 140 mm Hg και / ή DBP ≥ 90 mm Hg πριν από την εγκυμοσύνη ή πριν από 20 εβδομάδες κύησης
ΧΡΟΝΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΜΕ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ	Νέα εμφάνιση πρωτεϊνουρίας στη ρύθμιση της υπέρτασης πριν από 20 εβδομάδες κύησης Μια αύξηση στην πρωτεϊνουρία (εάν υπάρχει νωρίτερα) Μία αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Έναρξη του συνδρόμου HELLP
BP indicates blood pressure (Πίεση αίματος), DBP, diastolic blood pressure (Διαστολική πίεση αίματος); HELLP, hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets; and SBP, systolic blood pressure (Συστολική πίεση αίματος). ΠΗΓΗ: Seely Ellen W. and Ecker Jeffrey (2014). Chronic Hypertension in Pregnancy. Circulation.;129:1254–1261	

Η υπέρταση που διαρκεί για περισσότερο από 42 ημέρες μετά τον τοκετό κατατάσσεται επίσης ως χρόνια υπέρταση. Σύμφωνα με το Αμερικάνικο Κολλέγιο Μαιευτήρων – Γυναικολόγων, η υπερτασική νόσος της κύησης μπορεί να ταξινομηθεί σε 3 κατηγορίες ως εξής:

- ⇒ Υπέρταση που εμφανίζεται για 1η φορά στη διάρκεια της κύησης και μπορεί να εκδηλωθεί ως ήπια ή βαριά προεκλαμψία ή εκλαμψία
- ⇒ Χρόνια υπέρταση που υπάρχει πριν από την κύηση και επιπλέκεται με περαιτέρω αύξηση της πίεσης, προεκλαμψία ή εκλαμψία
- ⇒ Χρόνια υπέρταση που υπάρχει πριν από την κύηση χωρίς άλλες επιπλοκές .

Η συχνότητα χρόνιας υπέρτασης στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πιθανότατα διαφέρει ανάλογα με τη φυλή και την ηλικία της γυναίκας. Η συχνότητα αυξάνεται ιδιαίτερα σε παχύσαρκες γυναίκες και σε εκείνες που είναι μεγαλύτερες από 40 ετών.

Η χρόνια υπέρταση μπορεί να είναι πρωτοπαθής (ιδιοπαθής) ή δευτεροπαθής.

- **ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ** (Η αρτηριακή πίεση παράγεται από το γινόμενο της καρδιακής παροχής και της περιφερικής αγγειακής αντίστασης. Ποικίλοι παράγοντες επηρεάζουν τόσο την καρδιακή παροχή όσο και τις αγγειακές αντιστάσεις. Ευθύνεται για το 90% της χρόνιας υπέρτασης που παρατηρείται στη διάρκεια της κύησης.
- **ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ** (Οφείλεται σε υποκείμενη ανωμαλία που περιλαμβάνει τη νεφρική νόσο, ορισμένες ενδοκρινολογικές διαταραχές, αγγειακή νόσο του κολλαγόνου , στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αορτής.

Η έκβαση της κύησης σε ασθενείς με χρόνια υπέρταση, εξαρτάται από τη σοβαρότητα της υπέρτασης. Αυτές οι γυναίκες βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας και απαιτούν συχνή εκτίμηση στη διάρκεια της κύησης. Η αντιυπερτασική θεραπεία είναι απαραίτητη για τη μητέρα με σοβαρή υπέρταση για να ελαττωθεί ο κίνδυνος εγκεφαλικής αιμορραγίας ή υπερτασικής εγκεφαλοπάθειας.

Η επιθετική αντιμετώπιση της Αρτηριακής Υπέρτασης (ΑΥ) στην κύηση (π.χ. απότομη πτώση της αρτηριακής πίεσης, βεβιασμένη έναρξη φαρμακευτικής θεραπείας) μπορεί να οδηγήσει σε μητρικές ή εμβρυϊκές επιπλοκές (π.χ. ισχαιμία μυοκαρδίου, υποάρδευση του εμβρύου).

Απόλυτες ενδείξεις έναρξης αντιυπερτασικής αγωγής:

ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΥΗΣΗΣ / ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ

ΑΠ > 150/100 mmHg ή χαμηλότερες τιμές σε συμπτώματα που μπορούν να αποδοθούν στην ΑΥ (π.χ. κεφαλαλγία , οπτικές διαταραχές , θωρακικό άλγος) ή νεότερες γυναίκες που πριν την κύηση είχαν ΑΠ < 90/75 mmHg.

ΧΡΟΝΙΑ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Βλάβη σε όργανα- στόχους ΑΠ > 150/95-100 mmHg ή χαμηλότερες τιμές σε δευτεροπαθή ΑΥ , δυσλιπιδαιμία, μικροαγγειοπάθεια ,ΣΔ, ηλικία μητέρας > 40 ετών, περιγεννητικού θανάτου.

2.3.1 Επιδημιολογία

Η χρόνια υπέρταση εκτιμάται ότι είναι παρούσα στο ≈3% έως 5% των κυήσεων. Οι παράγοντες που συμβάλλουν στην αύξηση του επιπολασμού περιλαμβάνουν 2 κύριους παράγοντες κινδύνου για την υπέρταση, την παχυσαρκία και την μεγαλύτερη ηλικία, οι οποίοι παρουσιάζουν αυξανόμενο επιπολασμό κατά την εγκυμοσύνη. Αυτές οι μεταβολές έχουν οδηγήσει σε αυξημένο αριθμό γυναικών που θα χρειαστούν συμβουλές σχετικά με τους κινδύνους χρόνιας υπέρτασης κατά την εγκυμοσύνη και τη διαχείριση των αντιυπερτασικών φαρμάκων τους τόσο κατά την πρόωρη όσο και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Επειδή πολλές εγκυμοσύνες είναι απρογραμματίστες, στην περίπτωση της χρόνιας υπέρτασης θα πρέπει να λαμβάνουν τακτική συμβουλευτική ώστε να μπορούν να προβλέψουν τυχόν προβλήματα που μπορεί να προκύψουν κατά την εγκυμοσύνη και να βελτιστοποιήσουν την υγεία και τη φροντίδα τους ώστε να μετριάσουν τον κίνδυνο(Seely &Ecker, 2014).

Παρά την αυξανόμενη επικράτησή της, η πλειοψηφία των γυναικών με χρόνια υπέρταση αναπτύσσει επιπλοκές όπως η προεκλαμψία, ο περιορισμός της ανάπτυξης του εμβρύου, η αποκοπή του πλακούντα και η πρόωρη γέννηση με αυξημένη πιθανότητα θνησιμότητας (Seely & Ecker, 2014).

Η υπέρταση που προκαλείται από την εγκυμοσύνη (Pregnancy-induced hypertension - PIH) αφορά περίπου το 6-10% των κήσεων. Επιδημιολογική μελέτη στις ΗΠΑ κατά την περίοδο 1995-2004 έδειξε ότι η κύηση και η προεκλαμψία (preeclampsia – PE) ήταν οι πιο συχνά διαγνωσμένες υπερτασικές παθήσεις κατά την εγκυμοσύνη, ενώ η προϋπάρχουσα υπέρταση ήταν πολύ σπανιότερη. Οι μελέτες από την Ευρώπη έδειξαν ότι η συχνότητα της προεκλαμψίας ήταν 2,3-3% (Kintiraki et al, 2015).

2.4 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Φυσιολογικά η αρτηριακή πίεση πέφτει λίγο στο πρώτο και κυρίως στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης και αυξάνεται πάλι στο τρίτο τρίμηνο. Συνηθισμένες τιμές αρτηριακής πίεσης θεωρούνται τα 120 χιλιοστά για τη μεγάλη (συστολική) πίεση και τα 80 για τη μικρή (διαστολική).

Οι περισσότερες γυναίκες δεν έχουν καθόλου συμπτώματα εξαιτίας της υπέρτασης. Γι' αυτό και η πίεση ελέγχεται τακτικά στις επισκέψεις στο γυναικολόγο. Υπάρχουν όμως κάποια συμπτώματα που πρέπει να προσεχθούν επειδή μπορεί να αποτελούν πιθανές ενδείξεις προεκλαμψίας:

1. Πονοκέφαλοι: όταν δεν υποχωρούν με παυσίπονα.
2. Διαταραχές στην όραση: όταν βλέπουμε διπλά, θολά ή εμφανίζονται λάμψεις.
3. Ναυτία ή έμετοι: όταν εμφανίζονται προς το τέλος της εγκυμοσύνης.
4. Κοιλιακά άλγη: επίμονοι πόνοι ψηλά στην κοιλιά ή κάτω από τα πλευρά.
5. Οίδημα στα χέρια, στα πόδια ή στο πρόσωπο: ξαφνικό πρήξιμο ή επιδείνωση του συνηθισμένου ήπιου οιδήματος της εγκυμοσύνης (Μαστοραντωνάκης, 2012).

Οι αυξήσεις τόσο της συστολικής όσο και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης έχουν συσχετιστεί με την ανεπιθύμητη έκβαση του εμβρύου και κατά συνέπεια και οι δύο είναι σημαντικές. Υπάρχουν αρκετοί λόγοι για να υποστηρίξουν τις παραπάνω

μετρήσεις της πίεσης του αίματος ως διαγνωστική της υπέρτασης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης:

- Η περιγεννητική θνησιμότητα αυξάνεται με τις διαστολικές αρτηριακές πιέσεις πάνω από 90 mmHg

- Οι τιμές πάνω από αυτό το επίπεδο ήταν πέρα από δύο τυπικές αποκλίσεις της μέσης αρτηριακής πίεσης σε μία μελέτη της Νέας Ζηλανδίας

- Τα επιλεγμένα επίπεδα συμφωνούν με τις διεθνείς οδηγίες και αντιστοιχούν στην τρέχουσα διάγνωση υπέρτασης χωρίς εγκυμοσύνη (Somanz, 2008).

Η ανίχνευση αύξησης της αρτηριακής πίεσης από την εγκυμοσύνη ή την πίεση αίματος ($> 30/15$ mmHg), αντί να στηρίζεται σε απόλυτη τιμή, θεωρήθηκε στο παρελθόν χρήσιμη στη διάγνωση της προεκλαμψίας σε γυναίκες που δεν φθάνουν σε πίεση αίματος 140 ή 90 mmHg. Οι διαθέσιμες ενδείξεις, ωστόσο, δεν υποστηρίζουν την άποψη ότι αυτές οι γυναίκες έχουν αυξημένο κίνδυνο αρνητικών αποτελεσμάτων. Παρόλα αυτά, μια τέτοια άνοδος μπορεί να είναι σημαντική σε μερικές γυναίκες, ιδιαίτερα παρουσία υπερουριχαιμίας και πρωτεϊνουρίας. Απαιτούνται περαιτέρω δεδομένα και εν τω μεταξύ είναι ενδεδειγμένη η στενότερη παρακολούθηση των εγκύων γυναικών με αύξηση της αρτηριακής πίεσης ≥ 30 mmHg συστολική και / ή 15 mmHg διαστολική.

Η σοβαρή υπέρταση κατά την εγκυμοσύνη ορίζεται ως συστολική αρτηριακή πίεση μεγαλύτερη ή ίση των 170 mmHg και / ή διαστολική αρτηριακή πίεση μεγαλύτερη ή ίση με 110 mmHg. Αυτό αντιπροσωπεύει ένα επίπεδο αρτηριακής πίεσης πάνω από το οποίο η εγκεφαλική αυτορρύθμιση ξεπερνιέται σε φυσιοθεραπευτικά άτομα. Είναι γενικά αποδεκτό ότι η σοβαρή υπέρταση πρέπει να μειώνεται αμέσως, αν και προσεκτικά, για την πρόληψη της εγκεφαλικής αιμορραγίας και της υπερτασικής εγκεφαλοπάθειας. Αυτός ο βαθμός υπέρτασης συνεπώς απαιτεί επείγουσα αξιολόγηση και διαχείριση. Είναι σημαντικό να αναγνωρίσουμε ότι η συστολική και η διαστολική υπέρταση αυξάνουν τον κίνδυνο εγκεφαλικής αιμορραγίας. Ορισμένοι ερευνητές έχουν συστήσει τη μείωση της αποκοπής για τον ορισμό της σοβαρής συστολικής υπέρτασης στα 160 mm Hg. Προς το παρόν, ελλείψει οριστικών στοιχείων, ο ανωτέρω ορισμός πρέπει να διατηρηθεί ως κλινικά χρήσιμη τιμή αποκοπής για την έναρξη επείγουσας θεραπείας (Somanz, 2008).

Η 24ωρη παρακολούθηση της πίεσης του ασθενούς (Ambulatory Blood Pressure Monitoring - ABPM) είναι βασική στην έκβαση της εγκυμοσύνης. Οι φυσιολογικές τιμές αρτηριακής πίεσης που καταγράφηκαν από την ABPM έχουν καθοριστεί για τα διαφορετικά στάδια της εγκυμοσύνης. Η ABPM είναι χρήσιμη στην αξιολόγηση της πρώιμης (<20 εβδομάδων κύησης) υπέρτασης, όπου περίπου το ένα τρίτο των γυναικών θα εμφανιστεί υπέρταση. Περίπου οι μισές από αυτές τις γυναίκες δεν θα χρειαστούν αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή κατά την εγκυμοσύνη, ενώ το άλλο μισό θα αναπτύξει αληθινή (επιβεβαιωμένη ABPM) υπέρταση. Η εικοσιτετράωρη ABPM έχει επίσης αποδειχθεί ότι προβλέπει εκείνες τις γυναίκες που κινδυνεύουν να αναπτύξουν υπέρταση αργότερα κατά την εγκυμοσύνη, αλλά η ευαισθησία και η ειδικότητά της για το σκοπό αυτό είναι χαμηλή (Somanz, 2008).

2.5 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Έχουν προταθεί διάφοροι τρόποι ταξινόμησης των υπερτασικών διαταραχών κατά τη διάρκεια της κύησης (Beckmann et al 2002). Ένας τρόπος ταξινόμησης της νόσου ήταν ο εξής:

- 1. Ύπέρταση**, που εμφανίζεται για πρώτη φορά στη διάρκεια της κύησης. Η υπέρταση αυτής της κατηγορίας αναφέρεται στη μόνιμη αύξηση της ΑΠ $\geq 140/90$ mmHg (συστολική ΑΠ ≥ 140 mmHg ή διαστολική ΑΠ ≥ 90 mmHg) χωρίς απόδειξη προεκλαμψίας σε μια γυναίκα που προηγουμένως είχε φυσιολογική πίεση (Ιατράκης 2011).
- 2. Η χρόνια υπέρταση** ορίζεται ως υπέρταση που προηγείται της εγκυμοσύνης ή εμφανίζεται πριν από 20 εβδομάδες ή παραμένει περισσότερο από 3 μήνες μετά τον τοκετό (Magee et al, 2014).
- 3. Η υπέρταση κύησης** εμφανίζεται σε ≥ 20 εβδομάδες και επιλύεται κατά 3 μήνες μετά τον τοκετό. Οι σχετιζόμενοι κίνδυνοι εξαρτώνται από την ηλικία κύησης κατά την παρουσίαση και την πρόοδο στην προεκλαμψία. Στις <34 εβδομάδες σχετίζεται με κίνδυνο $\approx 35\%$ προεκλαμψίας, ο οποίος διαρκεί κατά μέσο όρο 5 εβδομάδες (Magee et al, 2014).

4. Προεκλαμψία. Σε αυτή, εκτός από υπέρταση, εμφανίζεται και λευκωματουρία (με ή χωρίς γενικευμένο οίδημα). Ενώ η νόσος αναφέρθηκε ότι επιπλέει το 2-8% των κύσεων, με τα νέα κριτήρια, αυτό το ποσοστό μπορεί να είναι διαφορετικό. Η προεκλαμψία ταξινομήθηκε, επίσης, σε ήπια (έως μέτρια) και σοβαρή προεκλαμψία. Η ήπια προεκλαμψία περιλαμβάνει ΑΠ $\geq 140/90$ (συστολική ΑΠ ≥ 140 mmHg ή διαστολική ΑΠ ≥ 90 mmHg) και $< 160/110$ mm Hg και λευκωματουρία (πρωτεϊνουρία) > 300 mg/L. Στη “σοβαρή” προεκλαμψία (ΣΠ), η ΑΠ είναι $\geq 160/110$ mm Hg (συστολική ΑΠ ≥ 160 mmHg ή διαστολική ΑΠ ≥ 110 mmHg). Για τη διάγνωση της προεκλαμψίας (ΠΕ), θα πρέπει να υπάρχει συστολική ΑΠ ≥ 140 mmHg ή διαστολική ΑΠ ≥ 90 mm Hg σε δύο μετρήσεις (που απέχουν μεταξύ τους τουλάχιστον 4 ώρες) μετά τις 20 εβδομάδες της κύησης σε μια γυναίκα που προηγουμένως είχε φυσιολογική ΑΠ. Σύμφωνα με τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολλεγίου Μαιευτικής και Γυναικολογίας (American College of Obstetrics and Gynecology/ACOG), στη ΣΠ περιλαμβάνονταν η πρωτεϊνουρία ≥ 5 g σε ούρα 24ώρου, η θρομβοκυττοπενία ($\leq 100.000/\text{mL}$), η ολιγουρία (≤ 500 mL/24ωρο) και η αύξηση των τιμών ελέγχου της ηπατικής λειτουργίας (Tacaks et al 2001). Ωστόσο, από το 2013, τα κριτήρια του ACOG δεν περιλαμβάνουν πια τη λευκωματουρία ≥ 5 g/24ωρο (ούτε την καθυστέρηση της εμβρυϊκής ανάπτυξης [ΚΕΑ]), ως πιθανές εκδηλώσεις της ΣΠ (ACOG 2013). Αυτό οφείλεται στο ότι η σοβαρή λευκωματουρία έχει πτωχή σχέση με την έκβαση και η ΚΕΑ αντιμετωπίζεται με τον ίδιο τρόπο άσχετα με το αν υπάρχει διάγνωση προεκλαμψίας. Έτσι, σήμερα, ως προεκλαμψία χαρακτηρίζεται η εμφάνιση υπέρτασης και λευκωματουρίας ή δυσλειτουργίας τελικού οργάνου μετά τις 20 εβδομάδες της κύησης σε μια γυναίκα που προηγουμένως είχε φυσιολογική ΑΠ. Σε ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενη υπέρταση χωρίς λευκωματουρία, για να χαρακτηριστεί η κατάσταση ως προεκλαμψία θα πρέπει να πρωτοεμφανιστεί οποιαδήποτε από τις παρακάτω καταστάσεις:

-Θρομβοκυττοπενία (< 100.000 αιμοπετάλια/ μL)

-Κρεατινίνη ορού $> 1,1$ mg/dL ή διπλασιασμός της κρεατινίνης ορού (αν δεν υπάρχει άλλη νεφρική νόσος)

-Τρανσαμινάσες ήπατος τουλάχιστον σε διπλάσιες συγκεντρώσεις από το φυσιολογικό -πνευμονικό οίδημα

Οι προηγούμενες καταστάσεις χαρακτηρίζουν την προεκλαμψία ως “σοβαρή” (severe features of preeclampsia). Η ήπια προεκλαμψία μπορεί να μεταπέσει ξαφνικά σε σοβαρή και με αυτό το δεδομένο, η ταξινόμηση της προεκλαμψίας σε ήπια και σοβαρή υποστηρίχτηκε ότι μπορεί να είναι παραπλανητική (Leveno et al 2003).

5. Εκλαμψία. Εμφανίζει τα ευρήματα της προεκλαμψίας με οίδημα και σπασμούς, που δεν μπορούν να αποδοθούν σε άλλη αιτία (Reynolds et al 2003). Συμπτώματα από το νευρικό σύστημα ή οπτικές διαταραχές (August & Sibai 2015).

2.6 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Συχνά, οι γυναίκες με υπέρταση στη διάρκεια της κύησης εμφανίζονται με λίγα ή καθόλου συμπτώματα (Chan & Winkle, 2002). Η υπέρταση και η λευκωματουρία (εμφανίζεται συνήθως μετά την υπέρταση) είναι τα δύο κυριότερα χαρακτηριστικά της υπερτασικής νόσου της κύησης. Τα δύο αυτά χαρακτηριστικά μπορεί να συνεπάγονται υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου και αυξημένο κίνδυνο εμβρυϊκού θανάτου λόγω μειωμένης προσφοράς οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών στο έμβρυο. Η λευκωματουρία ποικίλλει σημαντικά από περίπτωση σε περίπτωση και στην ίδια ασθενή στη διάρκεια του εικοσιτετραώρου. Για την καλύτερη εκτίμηση της λευκωματουρίας πρέπει να γίνεται συλλογή ούρων εικοσιτετραώρου (Reynolds et al, 2003) και ως λευκωματουρία είχε οριστεί η ανεύρεση λευκώματος >300 mg (βλέπε: Ταξινόμηση) στα ούρα εικοσιτετραώρου (Reynolds et al, 2003). Για απλοποίηση της συλλογής και καλύτερη συμμόρφωση προτάθηκε η συλλογή των ούρων τετραώρου σε ασθενείς με υπερτασικές διαταραχές στη διάρκεια της κύησης. Οι τιμές του συνολικού λευκώματος στα ούρα τετραώρου έδειξαν να σχετίζονται θετικά με εκείνες του εικοσιτετραώρου (Wongkitisophon et al, 2003). Το οίδημα δεν υπάρχει πάντα στην υπερτασική νόσο της κύησης (Reynolds et al, 2003). Το οίδημα είναι, επίσης, εξαιρετικά συχνό σε φυσιολογικές κυήσεις (Chan & Winkle, 2002; Leveno et al, 2003) και ουσιαστικά εγκαταλείφθηκε ως διαγνωστικό κριτήριο (Leveno et al, 2003). Οι κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν κεφαλαλγίες, διαταραχές της όρασης (μέχρι και τύφλωση), επιγαστραλγία και/ή πόνο κάτω από το διάφραγμα, που παρατηρούνται σε επιδείνωση της νόσου. Η κεφαλαλγία και οι οπτικές διαταραχές είναι ενδεικτικές αγγειόσπασμου (Beckmann et al, 2002). Ο σπασμός των αρτηριδίων

του αμφιβληστροειδούς συνεπάγεται τοπική ισχαιμία και οίδημα. Η βαρύτητα της βλάβης μπορεί να φτάσει μέχρι αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς (Reynolds et al, 2003).

Η επιγαστραλγία και ο πόνος κάτω από το διάφραγμα οφείλονται, κατά πάσα πιθανότητα, σε οίδημα ή υποκάψιο αιμάτωμα του ήπατος. Ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια (υπερχολερυθριναιμία, μεγάλη αύξηση της SGOT/AST) και θρομβοπενία αποτελούν επίσης εκδηλώσεις της σοβαρής προεκλαμψίας. Η ολιγουρία με αύξηση των τιμών της κρεατινίνης (Chan & Winkle, 2002) και το πνευμονικό οίδημα είναι δείκτες σοβαρής επιδείνωσης της νόσου. Το ύψος, πάντως, της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) μπορεί να μη συνδέεται με τη σοβαρότητα των άλλων επιπλοκών. Έτσι, η συγκεκριμένη ασθενής με μεγάλη συστολική και διαστολική ΑΠ μπορεί να μην εμφανίσει σπασμούς ενώ άλλη ασθενής με μικρότερη ΑΠ να εμφανίσει (Αγνώστου, 2006).

Ο επιπολασμός της υπέρτασης σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας (20-44 ετών) υπολογίζεται ότι ανέρχεται σε ποσοστό 7,7%. Επιπλέον εκτιμάται ότι το 4,9% των γυναικών βρίσκεται υπό αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή, με τις δύο πιο συνήθεις κατηγορίες φαρμάκων να είναι τα διουρητικά (47,9%) και οι Αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης (ΑΜΕΑ) (44,0%). Η προγεννητική συμβουλευτική σε γυναίκες με χρόνια υπέρταση είναι μείζονος σημασίας για την ασφαλή πορεία και έκβαση της κύησης. Οι στόχοι της επίσκεψης στο ιατρείο θα πρέπει να περιλαμβάνουν την αξιολόγηση της βλάβης των οργάνων-στόχων, την κατάλληλη προσαρμογή της φαρμακευτικής αγωγής, τη συζήτηση της κατάλληλης τροποποίησης του τρόπου ζωής καθώς και τον αποκλεισμό των δευτερογενών αιτιών της υπέρτασης λόγω αυξημένου κινδύνου της συγκεκριμένης κατηγορίας για δυσμενή συμβάματα στην κύηση (Μπουγιακλή & Ζαρίφης, 2017).

Οι θεράποντες ιατροί γυναικών με ήπια- μέτρια χρόνια υπέρταση υπό αντιυπερτασική αγωγή πριν την εγκυμοσύνη, έρχονται αντιμέτωποι με ένα κλινικό πρόβλημα. Την επιλογή μεταξύ της διακοπής της φαρμακευτικής αγωγής και στενής παρακολούθησης της εγκυμονούσας με συνεχείς μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης, έναντι της συνέχισης της συνηθισμένης αντιυπερτασικής αγωγής. Σήμερα δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για να προταθεί η μία προσέγγιση έναντι της άλλης.

Το κεντρικό ερώτημα που τίθεται είναι αν η αντιυπερτασική θεραπεία για ήπια - μέτρια υπέρταση μπορεί να προσφέρει οφέλη στη μητέρα, ενώ ταυτόχρονα βλάπτει το έμβρυο. Η βλαπτική επίδραση προκύπτει από:

(α) Την ενδομήτρια έκθεση σε αντιυπερτασικά φάρμακα με τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες τους

(β) Τη μείωση της μητρικής αρτηριακής πίεσης, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε υποάρδευση της εμβρυοπλακουντιακής μονάδας και να καθυστερήσει την εμβρυϊκή ανάπτυξη. Τα στοιχεία για τη συσχέτιση μεταξύ της ανάπτυξης του εμβρύου και της χρήσης από το στόμα αντιυπερτασικών φαρμάκων είναι περιορισμένα, λόγω έλλειψης καλά σχεδιασμένων μελετών. Αναφέρεται συσχέτιση της μείωσης κατά 10 mmHg στη μέση αρτηριακή πίεση του αίματος με μείωση κατά 145 γραμμάρια στο νεογνικό βάρος γέννησης.

Ωστόσο, μόνο το 16% της διακύμανσης του βάρους γέννησης οφείλεται στην μεταβολή της αρτηριακής πίεσης, καθώς πολλές άλλες μεταβλητές μπορεί να έχουν συμβάλει ανεξάρτητα στην εξασθένηση της ανάπτυξης του εμβρύου. Οι αρνητικές επιδράσεις της αντιυπερτασικής θεραπείας στο βάρος κατά τη γέννηση δεν έχουν αποδειχθεί με ακρίβεια. Αντιθέτως, η παρουσία της ίδιας της υπέρτασης, ανεξάρτητα από τη χρήση της φαρμακευτικής αγωγής, έχει αποδειχθεί ότι έχει ως αποτέλεσμα χαμηλότερα βάρη γέννησης. Επιπλέον η παρουσία ήπιας - μέτριας χρόνιας υπέρτασης μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή υπέρταση η οποία συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου για τη μητέρα, καθώς και με αυξημένη περιγεννητική θνησιμότητα και αποβολή του πλακούντα.

Η χρήση αντιυπερτασικής θεραπείας σε γυναίκες με χρόνια υπέρταση συνίσταται για τιμές αρτηριακής πίεσης $\geq 150/100$ mm Hg. Ενώ αξιολόγηση της βλάβης οργάνων - στόχων είναι σημαντική διότι συμβάλλει στην καθοδήγηση των αποφάσεων της θεραπείας. Σε περίπτωση νεφρικής νόσου, πρωτεϊνουρίας, υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, υπερτασικής αμφιβληστροειδοπάθειας, μικροαγγειακής νόσου, εγκεφαλικού επεισοδίου και ηλικίας μεγαλύτερης από 40 έτη, θα πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία για διαστολική ΑΠ ≥ 90 mmHg (Μπουγιακλή & Ζαρίφης, 2017).

2.7 ΠΡΟΛΗΨΗ

Περίπου το 1% των γυναικών ζουν με χρόνια υπέρταση όταν μείνουν έγκυες, αλλά σε παγκόσμιο επίπεδο, οι περισσότερες από αυτές δεν το γνωρίζουν. Επομένως, η μέτρηση της προγενέστερης προγεννητικής υπέρτασης BP (Blood Pressure) θα εντοπίσει υπερτασικές γυναίκες, εκ των οποίων πολλές θα αποδειχθεί ότι έχουν χρόνια υπέρταση καθώς παραμένουν υπερτασικές πέραν των 6 εβδομάδων μετά τον τοκετό (Von Dadelszen & Magee, 2016).

Οι ισχυρότεροι κλινικοί δείκτες κινδύνου προεκλαμψίας που εντοπίζονται κατά την προγενέστερη κράτηση συνιστώνται για τον έλεγχο της προεκλαμψίας στην κοινότητα. Από τους εννέα κλινικούς προγνωστικούς δείκτες της προεκλαμψίας μεταξύ των γυναικών που έχουν μηδενικές διαστάσεις και φέρουν εγκυμοσύνη, η μία είναι προστατευτική (αποβολή ≤ 10 εβδομάδες) και οκτώ κίνδυνοι αύξησης (ηλικία νεότερης μητέρας, υψηλότερη BP, υψηλότερος Δείκτης Μάζας Σώματος, εκλαμψία ή στεφανιαία νόσος, χαμηλότερο βάρος γέννησης, κοιλική αιμορραγία κατά την πρώιμη εγκυμοσύνη και σύντομη διάρκεια σεξουαλικής σχέσης).

Οι δείκτες δεύτερου και τρίτου τριμήνου κινδύνου προεκλαμψίας περιλαμβάνουν αιμάτωση του πλακούντα, αγγειακή αντίσταση και μορφολογία, καρδιακή παροχή της μητέρας και συστηματική αγγειακή αντίσταση, μητρική νεφρική λειτουργία, ενδοθηλιακή λειτουργία και η αλληλεπίδραση των ενδοθηλιακών αιμοπεταλίων, το οξειδωτικό στρες, οι κυκλοφορούντες αγγειογονικοί παράγοντες και η γλυκοζυλιωμένη ινωδονεκτίνη. Εκτός από τις άμεσες κλινικές μετρήσεις της BP και της πρωτεϊνουρίας, οι περισσότερες από αυτές τις δοκιμασίες περιορίζονται σε ρυθμίσεις που διαθέτουν επαρκείς πόρους. Δεδομένου ότι δεν υπάρχει κανένας μεμονωμένος έλεγχος που να προβλέπει προεκλαμψία με επαρκή ακρίβεια ώστε να είναι κλινικά χρήσιμη, αυξάνεται το ενδιαφέρον για την έρευνα πολυπαραγοντικών μοντέλων που περιλαμβάνουν κλινικούς και εργαστηριακούς προγνωστικούς παράγοντες (Von Dadelszen & Magee, 2016).

2.7.1 Πρόληψη της προεκλαμψίας

Η Lassi και οι συνεργάτες της (2014), έχουν επανεξετάσει συστηματικά το συμπλήρωμα ασβεστίου (1-2 g / d) για την πρόληψη της προεκλαμψίας και διαπίστωσαν ότι το συμπλήρωμα ασβεστίου μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο προεκλαμψίας κατά 55% και κατά 64% στις γυναίκες με χαμηλή διατροφική πρόσληψη του ασβεστίου. Επιπλέον, τα συμπληρώματα ασβεστίου έχουν σημαντική προστατευτική επίδραση στη μητρική θνησιμότητα και την σοβαρή νοσηρότητα και πρόωρο τοκετό, με τάσεις στη μείωση των κινδύνων για το χαμηλό βάρος κατά τη γέννηση και τη θνησιμότητα.

Από την επανεξέταση αυτή, ο Hofmeyr και οι συνεργάτες του (2014) έχουν αναθεωρήσει τα RCTs της αντικατάστασης του ασβεστίου (<1 g / d) αντί της συμπλήρωσης (1-2 g / d). Η προεκλαμψία μειώθηκε σταθερά, κατά μέσο όρο, κατά 62% με αντικατάσταση, με ή χωρίς συμπλήρωμα. Αξιοσημείωτο είναι ότι μία έρευνα 60 γυναικών παρατηρούσε στατιστική τάση με > 90% μείωση του κινδύνου αποβολής των γυναικών που έλαβαν αντικατάσταση του ασβεστίου σε συνδυασμό με αντιοξειδωτικά, στις 8-12 εβδομάδες. Αυτά τα περιορισμένα δεδομένα έδειξαν ότι με την αντικατάσταση του ασβεστίου μειώθηκε ο κίνδυνος προεκλαμψίας.

2.7.2 Αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες (χαμηλή δόση ασπιρίνης) για την πρόληψη της προεκλαμψίας

Τα αποτελέσματα της ανασκόπησης Lassi et al, (2014), δείχνουν ότι οι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες συσχετίζονται με συνεπή μείωση της προεκλαμψίας (μείωση 17%) και πρόωρων τοκετών <34 εβδομάδων (μείωση κατά 8%) και μείωση 14% για όλους τους τύπους περιγεννητικών θανάτων (εμβρυϊκό, νεογνικό , βρέφος). Συνιστάται να χορηγούνται αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα σε έγκυες γυναίκες με υψηλό κίνδυνο προεκλαμψίας ή σε γυναίκες με κυτταρική υπέρταση, καθώς οδηγούν σε μείωση των τεράστιων αρνητικών αποτελεσμάτων της εγκυμοσύνης τόσο για τη μητέρα όσο και για το νεογνήτο.

Ενώ η πρόσβαση τόσο στα αντιυπερτασικά όσο και στο θειικό μαγνήσιο έχει σαφή σημασία, η μεγαλύτερη προτεραιότητα στον τομέα της υγείας για τη βελτίωση των μητρικών και περιγεννητικών αποτελεσμάτων είναι η παροχή αποτελεσματικής συμβουλευτικής της μητρότητας. Το μοντέλο τεσσάρων επισκεπτών της Παγκόσμιας

Οργάνωσης Υγείας συνδέεται με αυξημένους κινδύνους περιγεννητικής απώλειας (Dowswell et al, 2015) και αυτό πιθανότατα σχετίζεται με το κενό στην προγεννητική παρακολούθηση μεταξύ 36 εβδομάδων και του τοκετού. Από την πρώτη τριετή έκθεση των ερευνών του Ηνωμένου Βασιλείου για τους θανάτους των μητέρων την περίοδο 1952-54), οι θάνατοι που σχετίζονται με την προεκλαμψία και την εκλαμψία έχουν μειωθεί περίπου κατά 90% (von Dadelszen & Magee, 2014). Πάνω από το 90% αυτής της πτώσης επιτεύχθηκε πριν από την εισαγωγή είτε αποτελεσματικών αντιυπερτασικών για τη διαχείριση της υπέρτασης εγκυμοσύνης (Magee et al, 2011) είτε με τη χρήση θεικού μαγνησίου στο Ηνωμένο Βασίλειο για την πρόληψη και θεραπεία της εκλαμψίας μετά από τις δοκιμές Collaborative Eclampsia και Magpie, αντίστοιχα.

Μόλις ολοκληρωθεί η διάγνωση, τότε ένα κατάλληλο σύστημα υγείας μπορεί να ανταποκριθεί μέσω της παροχής ενδονοσοκομειακής περίθαλψης, συνεχούς επιτήρησης, ελέγχου της Αρτηριακής Πίεσης (ΑΠ), προφύλαξης κατά των επιληπτικών κρίσεων και χρονικής παράδοσης. Η εξατομικευμένη αξιολόγηση κινδύνου μέσω της προγεννητικής φροντίδας είναι ένα αποτελεσματικό εργαλείο για τη μείωση των δυσμενών αποτελεσμάτων εγκυμοσύνης, ειδικά όταν περιλαμβάνονται σε ένα πακέτο βελτιώσεων υγειονομικής υπηρεσίας (Von Dadelszen & Magee, 2016).

2.8 ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ

Οι μαιευτήρες χρησιμοποιούν τις τιμές της BP για να καθοδηγήσουν τη διαχείριση σε γυναίκες με υπερτασικές διαταραχές κατά την εγκυμοσύνη. Αν η BP υποτιμηθεί ή υπερεκτιμηθεί λόγω ανακριβούς μέτρησης, μπορεί να προκληθεί θνησιμότητα και νοσηρότητα της μητέρας και του εμβρύου. Επιπλέον, οι μαιευτήρες χρησιμοποιούν τα όρια της BT που συνιστώνται από τις εθνικές κατευθυντήριες γραμμές για να βοηθήσουν στη λήψη αποφάσεων διαχείρισης. Εάν αυτά τα όρια δεν υποστηρίζονται από επαρκή αποδεικτικά στοιχεία, η θνησιμότητα και η νοσηρότητα της μητέρας και του εμβρύου μπορεί να προκύψουν και πάλι. Οι κατευθυντήριες γραμμές του NICE (2010) για την υπέρταση στην εγκυμοσύνη υποδεικνύουν ήπια υπέρταση ως διαστολική BP 90-99 mmHg και / ή συστολική BP 140-149 mmHg, μέτρια υπέρταση όπως διαστολική BP 100-109 mmHg και / ή συστολική BP 150-159

mmHg και σοβαρή υπέρταση ως διαστολική BP 110 mmHg ή μεγαλύτερη συστολική BP 160 mmHg και μεγαλύτερη. Παρόλο που οι ορισμοί αυτοί είναι συνοπτικοί και ευρέως υιοθετημένοι, τα κατώτατα όρια της BP που υποδεικνύουν την ανάγκη θεραπείας είναι λιγότερο σαφώς προσδιορισμένα (Nathan et al, 2015).

Για τις γυναίκες με σοβαρή υπέρταση, υπάρχει συναίνεση ότι πρέπει να δοθεί αντιυπερτασική θεραπεία για τη μείωση του κινδύνου επιπλοκών του κεντρικού νευρικού συστήματος της μητέρας, αλλά τα συγκεκριμένα όρια για την έναρξη της θεραπείας βασίζονται σε περιορισμένα στοιχεία. Μια μελέτη 28 γυναικών που υπέστησαν εγκεφαλικά επεισόδια σε συνδυασμό με σοβαρή προεκλαμψία ή εκλαμψία έδειξε ότι όλες είχαν συστολική BP μεγαλύτερη από 155 mmHg αμέσως πριν από το εγκεφαλικό επεισόδιο, ενώ μόνο 13% είχαν διαστολική BP τουλάχιστον 110 mmHg (Martin et al, 2005). Μια άλλη μελέτη γυναικών με εκλαμψία έδειξε ότι το σύνδρομο της εγκεφαλοπάθειας, που χαρακτηρίστηκε από την παρουσία νευρολογικών συμπτωμάτων και ενδείξεων, μαζί με ακτινολογικά ευρήματα αγγειογενετικού εγκεφαλικού οιδήματος, εμφανίστηκε σε χαμηλότερα επίπεδα συστολικής BP κατά την εγκυμοσύνη, μέση μέγιστη συστολική BP των 173 mmHg, σε σύγκριση με τις μη εγκύους ασθενείς με υπερτασική εγκεφαλοπάθεια (μέση μέγιστη συστολική BP 191 mmHg) (Wagner et al, 2011). Αυτές οι μελέτες υπογραμμίζουν τη σημασία να δοθεί προτεραιότητα στον έλεγχο της συστολικής BP έναντι της διαστολικής BP και να δοθεί άμεση θεραπεία εάν η συστολική BP είναι 150 mmHg ή μεγαλύτερη (NICE, 2010). Οι κατευθυντήριες γραμμές της NICE για το 2010 συνιστούν επίσης άμεση θεραπεία αν η διαστολική BP είναι τουλάχιστον 100 mmHg, παρόλο που βασίζεται σε μεγάλο βαθμό στην παρέκταση του κινδύνου παρά στις άμεσες αποδείξεις (NICE, 2010). Ωστόσο, μελέτη του 2012 για τον έλεγχο πιθανών παραγόντων που σχετίζονται με το προγεννητικό εγκεφαλικό επεισόδιο κατέδειξε ότι μετά από προσαρμογή για την ηλικία, το εγκεφαλικό επεισόδιο αυξήθηκε κατά 3% (προσαρμοσμένο OR 1.03, 95% CI 1,00- 1,05) -1.13) για κάθε αύξηση mmHg στη διαστολική BP (Scott et al, 2012).

Υπάρχει έλλειψη συναίνεσης μεταξύ της μαιευτικής κοινότητας σχετικά με το κατώτατο όριο της θεραπείας για ήπια έως μέτρια υπέρταση κατά την εγκυμοσύνη. Μια επικαιροποίηση του ελέγχου Cochrane για το 2014, η οποία αξιολογεί τα αποτελέσματα της αντιυπερτασικής θεραπείας της ήπιας έως μέτριας υπέρτασης κατά

τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (συμπεριλαμβανομένων εκείνων με διάγνωση προεκλαμψίας) (Abalos et al, 2014), έδειξε μείωση του αριθμού των γυναικών που εμφάνισαν σοβαρή υπέρταση ή απαιτούσαν δεύτερο θεραπευτικό μέσο. Εντούτοις, σε αυτές τις περιπτώσεις, οι μελέτες που δείχνουν μείωση των ανεπιθύμητων κλινικών αποτελεσμάτων (εγκεφαλικό επεισόδιο, προοδευτική νεφρική και άλλη νόσο τελικών οργάνων και καρδιακή ανεπάρκεια) μετά από αντιυπερτασική θεραπεία είναι περιορισμένες. Ομοίως, η ανασκόπηση απέτυχε να αποδείξει σημαντική επίδραση στις πρόωρες γεννήσεις ή σε καισαρικές τομές σε αυτές που έλαβαν αντιυπερτασικά. Η ανασκόπηση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν είναι σαφές εάν η θεραπεία της ήπιας έως μέτριας υπέρτασης αξίζει τον κόπο. Συνεπώς, οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες NICE / RCOG δεν συνιστούν θεραπεία υπέρτασης συστολικής BP 140-149 mmHg ή διαστολικής BP 90-99 mmHg, εκτός από εκείνες τις γυναίκες με βλάβη στο όργανο-στόχο σε χρόνια υπέρταση (NICE, 2010).

Η επισκόπηση του Cochrane για τη διαχείριση της υπέρτασης μετά τον τοκετό (Magee & Sadeghi, 2005) επέδειξε ανεπαρκή στοιχεία για τη διαμόρφωση ισχυρών συστάσεων σχετικά με τα κατώτατα όρια θεραπείας. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της NICE (2010) συνιστούν την έναρξη της θεραπείας με τα ίδια όρια όπως για την περίοδο της προγεννητικής περιόδου. Μια κλινική ανασκόπηση του 2013 (Bramham et al, 2013) συνοψίζει τα στοιχεία για τις επιλογές θεραπείας για την μετά τον τοκετό υπέρταση και παρέχει ένα διάγραμμα ροής με διαχειριστικές οδούς.

Οι κατευθυντήριες γραμμές NICE (2010) συνιστούν τη διατήρηση της διαστολικής BP πάνω από 80 mmHg κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε γυναίκες που λαμβάνουν αντιυπερτασική θεραπεία, εξαιτίας της ανησυχίας ότι η υπερβολική υπέρταση μπορεί να διακυβεύσει την επιβίωση του εμβρύου. Αυτή η σύσταση υποστηρίζεται από μια ανάλυση μετα-παλινδρόμησης της σχέσης μεταξύ της ανάπτυξης του πλακούντα και της χρήσης αντιυπερτασικών, αποδεικνύοντας ότι μια πτώση της τάξης των 10 mmHg στη BP συσχετίστηκε με μείωση 145 g στο βάρος του βρέφους (von Dadelszen et al, 2000).

2.9 ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΧΡΕΑΖΟΝΤΑΙ ΣΕ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Οι στρατηγικές θεραπείας εμπίπτουν σε δύο γενικές κατηγορίες: τη διαχείριση των οξέων υπερτασικών συνδρόμων της εγκυμοσύνης, όπως η προεκλαμψία / εκλαμψία και η αντιμετώπιση της χρόνιας υπέρτασης. Ενώ η οριστική θεραπεία για οξεία υπερτασικά σύνδρομα της εγκυμοσύνης είναι ο τοκετός, η προσδοκώμενη αντιμετώπιση με προσεκτική παρακολούθηση μπορεί να είναι κατάλληλη σε προσεκτικά επιλεγμένους ασθενείς, ειδικά πριν από την 32ήμερη κύηση. Οι γυναίκες με χρόνια υπέρταση πρέπει ιδανικά να αξιολογούνται πριν από την εγκυμοσύνη, για δευτερογενείς αιτίες υπέρτασης (όπως στένωση νεφρικής αρτηρίας λόγω ινδοδομικής δυσπλασίας, πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός και φαιοχρωμοκύτωμα), προσαρμογές φαρμάκων και να συμβουλευούνται σχετικά με τους κινδύνους της προεκλαμψίας και των ανεπιθύμητων συμβάντων του εμβρύου (Kattah & Garovic, 2014).

Διαταραχές της BP κατά την εγκυμοσύνη και ιδιαίτερα η αρτηριακή υπέρταση της κυοφορίας (gestational hypertension) με ή χωρίς πρωτεϊνουρία, μπορούν να προκαλέσουν μεταβολές στο αιματολογικό, νεφρικό και ηπατικό προφίλ των ασθενών, που μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά την πρόγνωση για τη μητέρα αλλά και το νεογνό. Οι βασικές εργαστηριακές εξετάσεις που προτείνονται για παρακολούθηση ασθενών με BP κατά την εγκυμοσύνη φαίνονται στον πίνακα 2 (Μακρής & Θωμόπουλος, 2016).

Πίνακας 2: Βασικές εργαστηριακές εξετάσεις για ασθενείς με ΒΡ. Πηγή: Μακρής & Θωμόπουλος, (2016). Υπέρταση στην εγκυμοσύνη. *Αρτηριακή Υπέρταση*, 25, 2-3: 82-92

Hb και Hct	Η αιμοσυμπύκνωση ενισχύει τη διάγνωση της υπέρτασης της κυφορίας με ή χωρίς πρωτεϊνουρία. Επίσης υποδηλώνει τη βαρύτητα. Επίπεδα χαμηλά παρατηρούνται σε πολύ σοβαρές περιπτώσεις και οφείλονται στην αιμόλυση
Αριθμός αιμοπεταλίων	Χαμηλές τιμές $<100.000 \times 10^9 / l$ υποδεικνύουν διαταραχές της μικροκυκλοφορίας. Τα επίπεδα των αιμοπεταλίων σχετίζονται με τη βαρύτητα και προβλέπουν τη συχνότητα ανάκαμψης ειδικά στις γυναίκες με σ. "HELLP"
AST, ALT ορού	Αυξημένα επίπεδα υποδηλώνουν συμμετοχή του ήπατος. Αυξανόμενα επίπεδα υποδεικνύουν επιδείνωση της κατάστασης
LDH ορού	Αυξημένα επίπεδα σχετίζονται με αιμόλυση και ηπατική συμμετοχή. Πιθανώς να υποδεικνύουν τη βαρύτητα και να προδικάζουν την ανάκαμψη ειδικά σε ασθενείς με σ. "HELLP"
Πρωτεϊνουρία	Εάν φθάσει τα 2g/24ωρο, τότε απαιτείται πολύ στενή παρακολούθηση της ασθενούς. Εάν φθάσει ή ξεπερνά τα 3g/24ωρο θα πρέπει να γίνεται σκέψη για πρόωρο τοκετό
Ανάλυση ούρων	Το stick των ούρων για τον έλεγχο της πρωτεϊνουρίας έχει σημαντικό αριθμό θετικών και αρνητικών αποτελεσμάτων. Εάν το stick είναι θετικό (≥ 1), τότε επιβάλλεται 24ωρη συλλογή ούρων για να επιβεβαιωθεί η πρωτεϊνουρία. Το αρνητικό stick δεν είναι ασφαλές για τον αποκλεισμό της πρωτεϊνουρίας, ειδικά αν η ΔΑΠ ≥ 90 mmHg
Ουρικό οξύ*	Αυξημένα επίπεδά του βοηθούν στη διάγνωση της ΑΥ της κυφορίας. Πιθανώς είναι δείκτης βαρύτητας*
Κρεατινίνη ορού	Τα επίπεδά της πέφτουν κατά την εγκυμοσύνη. Αυξημένα επίπεδα δηλώνουν αυξημένη βαρύτητα της ΑΥ. Πιθανώς τότε να χρειάζεται 24ωρη εκτίμηση της κάθαρσης κρεατινίνης

* Το ουρικό οξύ δεν πρέπει να καθοδηγεί κλινικές αποφάσεις, αν και η αύξηση των επιπέδων του είναι κλινικός δείκτης περιορισμού της εμβρυϊκής ανάπτυξης, η οποία όμως μπορεί να διαπιστωθεί με υπερηχογραφικό έλεγχο της αιμάτωσης του εμβρύου και του περιβάλλοντος της ανάπτυξής του.

Μερικοί συγγραφείς (Rossi et al, 2007) προτείνουν υπερηχογραφικό έλεγχο των επινεφριδίων και προσδιορισμό της νορμετανεφρίνης και της μετανεφρίνης των ούρων σε όλες τις εγκυμονούσες με ΑΥ, καθώς το φαιοχρωμοκύτωμα μπορεί να είναι εντελώς ασυμπτωματικό αλλά εάν δεν διαγνωσθεί προ του τοκετού, είναι θανατηφόρο (Μακρής & Θωμόπουλος, 2016).

Οι γυναίκες με υπερτασικές διαταραχές εγκυμοσύνης θα πρέπει να έχουν ένα περιεκτικό σχέδιο φροντίδας, το οποίο περιλαμβάνει προγεννητική συμβουλευτική, συχνές επισκέψεις κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, έγκαιρη παράδοση, κατάλληλη παρακολούθηση και φροντίδα κατά τη διάρκεια του τοκετού και παρακολούθηση μετά τον τοκετό. Η φροντίδα αυτών των ασθενών συνεπάγεται την παροχή συμβουλών σε κάθε βήμα της εγκυμοσύνης για να διασφαλιστεί ότι η γυναίκα έχει

επίγνωση των κινδύνων για την ίδια και το έμβρυο της, ώστε να μπορεί να λαμβάνει τεκμηριωμένες αποφάσεις (Kattah & Garovic, 2014).

2.9.1 Μέτρηση της αρτηριακής πίεσης

Η υπέρταση στην εγκυμοσύνη ορίζεται ως συστολική BP ≥ 140 mm Hg και διαστολική BP ≥ 90 mm Hg σε δύο ξεχωριστές μετρήσεις σε απόσταση τουλάχιστον 4-6 ωρών. Ωστόσο, η διάγνωση της υπέρτασης, κατά την εγκυμοσύνη απαιτεί πρώτα και κύρια μια ακριβή μέτρηση της BP. Πολλές αυτοματοποιημένες μανσέτες BP δεν έχουν δοκιμαστεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και ως εκ τούτου η λήψη μίας χειροκίνητης BP είναι η προτιμώμενη τεχνική. Η Έκθεση της Ομάδας Εργασίας του NHBPEP για το 2000 σχετικά με την Υψηλή BP κατά την εγκυμοσύνη συνιστά να χρησιμοποιηθεί ο ήχος Korotkoff V για τον προσδιορισμό της διαστολικής BP (NHBPEP 2000). Όταν εξετάζονται σπίτι τους οι εγκυμονούσες θα πρέπει να ακολουθούν τη σωστή τεχνική BP και να βρίσκονται σε καθιστή θέση, πόδια χωρίς κλίση, υποστηριζόμενα στην πλάτη και χωρίς να καπνίσουν ή να πιουν καφεΐνη 30 λεπτά πριν την εξέταση. Σε νοσηλευόμενες ασθενείς, ο πάροχος θα πρέπει να μετρήσει την ΑΠ στην αριστερή πλευρική θέση, για να ελαχιστοποιήσει την αλλαγή της ΑΠ που προκαλείται από τη συμπίεση της κατώτερης κοίλης φλέβας από την εγκυμοσύνη (Kattah & Garovic, 2014).

Οι μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης πρέπει να ερμηνεύονται στο πλαίσιο του σταδίου της εγκυμοσύνης και των αναμενόμενων μεταβολών της αρτηριακής πίεσης για κάθε τρίμηνο. Η BP πέφτει κατά τη διάρκεια του πρώτου και του δεύτερου τριμήνου, το τελευταίο περίπου στις 20 εβδομάδες κύησης, και επιστρέφει στα επίπεδα κατά το τρίτο τρίμηνο. Οι γυναίκες που δεν είχαν κανονική ιατρική περίθαλψη πριν από την εγκυμοσύνη μπορούν να επισημανθούν ως «κύηση υπέρτασης» που βασίζεται σε αυξημένες BP στο τρίτο τρίμηνο, όταν στην πραγματικότητα ήταν υπερτασικές πριν από την εγκυμοσύνη, η οποία αποκρύπτεται από τις φυσιολογικές αλλαγές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εάν μια γυναίκα έχει υπέρταση κύησης που δεν επιλύεται μετά τον τοκετό, τότε θα διαγνωστεί ότι έχει χρόνια υπέρταση.

Η αναπνευστική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης (Ambulatory blood pressure monitoring -ABPM) και ο υπερβαρικός δείκτης (hyperbaric index - HBI)

έχουν προταθεί ως εναλλακτικές μέθοδοι διάγνωσης της αυξημένης πίεσης του αίματος κατά την εγκυμοσύνη (Ayala et al, 2012). Ο HBI ορίζεται ως «το ποσό της περίσσειας της BP κατά τη διάρκεια μιας δεδομένης χρονικής περιόδου πάνω από ένα όριο ανοχής 90% , με μονάδες mm Hg X ώρες». Μια παλαιότερη μελέτη έδειξε ότι ο HBI που υπολογίστηκε από ένα 48ωρο ABPM, που εκτελέστηκε στο πρώτο τρίμηνο, είχε 93% ευαισθησία και 100% ειδικότητα για την πρόβλεψη της προεκλαμψίας. Αν και άλλοι ερευνητές δεν μπόρεσαν να αναπαράγουν αυτόν τον υψηλό βαθμό ακρίβειας και αξιοπιστίας. Επί του παρόντος δεν υπάρχει επίσημος ρόλος του ABPM στη διάγνωση υπερτασικών διαταραχών εγκυμοσύνης (Vollebregt et al, 2010). Η παρακολούθηση της πίεσης του αίματος με ηλεκτρονικό χειρισμό, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν έχει επικυρωθεί και ορισμένες οθόνες έχουν αποδειχθεί ανακριβείς κατά την εγκυμοσύνη και συνεπώς τα χειροκίνητα πιεσόμετρα παραμένουν το χρυσό πρότυπο για τη διάγνωση και την παρακολούθηση της υπέρτασης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αυτό μπορεί να συνεπάγεται συχνές επισκέψεις, ειδικά σε ασθενείς με σοβαρή υπέρταση (Kattah & Garovic, 2014).

Οι περισσότεροι ειδικοί συμφωνούν ότι η φαρμακολογική θεραπεία πρέπει να ξεκινά όταν η ΑΠ προσεγγίζει τα 150/100 mm Hg, με στόχο την πρόληψη εγκεφαλικών και καρδιαγγειακών συμβαμάτων στη μητέρα. Εάν μια γυναίκα έχει ήπια προεκλαμψία (DBP <100 mm Hg) με φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις, εκτός από τη χαμηλή πρωτεϊνουρία, η διαχείριση ως εξωτερικός ασθενής μπορεί να είναι κατάλληλη, υπό την προϋπόθεση ότι γίνονται συχνές επισκέψεις στον ιατρό. Η συχνότητα των επίσημων εξετάσεων υπερήχων εξαρτάται από την κλινική κατάσταση της εγκυμονούσας και είναι στη διακριτική ευχέρεια του μαιευτή. Στη ρύθμιση της σοβαρής προεκλαμψίας που αντιμετωπίζεται αναμενόμενα στο νοσοκομείο, μπορούν να υποδηλώνονται ημερήσιοι υπερηχογράφοι για να διακριθεί η ευημερία του εμβρύου (Kattah & Garovic, 2014).

Ενώ η θεραπεία της υπέρτασης μπορεί να βελτιώσει το προφίλ κινδύνου της μητέρας και συνεπώς να καθυστερήσει τον τοκετό, δεν θεραπεύει την προεκλαμψία ούτε καθυστερεί την πρόοδο στην προεκλαμψία. Η διάγνωση της σοβαρής προεκλαμψίας περιλαμβάνει περισσότερα από 1 από τα ακόλουθα κριτήρια - σοβαρή υπέρταση (ορίζεται ως DBP > 100 mm Hg), πρωτεϊνουρία > 5 g / 24 ώρες ή > 3+ σε 2 τυχαία δείγματα ούρων σε απόσταση 4 ωρών, ολιγουρία, εγκεφαλική ή οπτικές

διαταραχές, πνευμονικό οίδημα, επιγαστρικό ή ορθό ανώτερο τεταρτημόριο πόνο, διαταραγμένη ηπατική λειτουργία, θρομβοπενία ή περιορισμό ανάπτυξης εμβρύου. Η μόνη οριστική θεραπεία για την προεκλαμψία είναι ο τοκετός. Όταν είναι απαραίτητος ο επείγων έλεγχος της BP ή όταν ο τοκετός αναμένεται μέσα στις επόμενες 48 ώρες, οι ενδοφλέβιοι παράγοντες, όπως η labetalol ή η hydralazine, είναι τα φάρμακα επιλογής. Οι στοματικοί παράγοντες μπορούν να εξεταστούν εάν ο τοκετός δεν είναι επικείμενος.

Η εκλαμψία μπορεί να παρουσιαστεί απουσία κύησης ή προεκλαμψίας σε ποσοστό έως και 20%. Το θειικό μαγνήσιο έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο εκλαμψίας και θανάτου της μητέρας χωρίς να υπάρχουν σημαντικές βλάβες στη μητέρα ή το μωρό. Συνεπώς, το ενδοφλέβιο μαγνήσιο θα πρέπει να χορηγείται για προφύλαξη κατά των κρίσεων τόσο κατά τη διάρκεια της χορήγησης όσο και για 24 ώρες μετά τον τοκετό. Ο ρυθμός συνεχούς έγχυσης, αλλά όχι η δόση φόρτωσης, θα πρέπει να μειωθεί για τις γυναίκες με νεφρική ανεπάρκεια (καθώς το μαγνήσιο αποβάλλεται από τα νεφρά) και το μαγνήσιο στον ορό πρέπει να ελέγχεται κάθε 1-2 ώρες σε σύγκριση με τις γυναίκες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, όπου μπορεί να ελεγχθεί κάθε 4-6 ώρες (Kattah & Garovic, 2014).

Η απόφαση σχετικά με το χρόνο που θα γίνει ο τοκετός, θα πρέπει να ληφθεί μετά από προσεκτική αξιολόγηση των κινδύνων για το έμβρυο και τη μητέρα. Σε κατάλληλα επιλεγμένες ασθενείς, ειδικά εκείνες που βρίσκονται πριν από τις 32 εβδομάδες κύησης, ο τοκετός μπορεί να αναβληθεί για να επιτρέψει την εμβρυϊκή ωρίμανση, ιδιαίτερα του αναπνευστικού συστήματος. Οι γυναίκες με ήπια προεκλαμψία, οι ασθενείς με διαστολική BP <100 mmHg, χωρίς ένδειξη εγκεφαλικής εμπλοκής, αιμόλυση με αυξημένα ηπατικά ένζυμα και σύνδρομο χαμηλών αιμοπεταλίων (HELLP) ή σημαντική πρωτεϊνουρία (> 1 g / 24 ώρες), μπορεί να είναι υποψήφιοι για αυτήν την προσέγγιση.

Σε γυναίκες με σοβαρή προεκλαμψία πριν από τις 34 εβδομάδες κύησης, ο χρόνος του τοκετού είναι πιο περίπλοκος. Σε μια παρεμβατική μελέτη 38 γυναικών με σοβαρή προεκλαμψία μεταξύ 28-34 εβδομάδων κύησης, οι οποίες τυχαιοποιήθηκαν είτε σε επιθετική θεραπεία (βήτα μεθαζόνη) είτε σε αναμενόμενη αντιμετώπιση (βηταμεθαζόνη και μόνο για προκαθορισμένες ενδείξεις, συμπεριλαμβανομένης της χαμηλής παραγωγής ούρων, θρομβοκυτταροπενία, μη φυσιολογικές δοκιμασίες

ηπατικής λειτουργίας, επικείμενη εκλαμψία, πνευμονικό οίδημα ή σοβαρή υπέρταση, παρά τη θεραπεία), δεν υπήρχε διαφορά στις επιπλοκές της μητέρας μεταξύ των δύο ομάδων. Υπήρξε προχωρημένη ηλικία κύησης κατά την παράδοση (προσθήκη 7,1 έναντι 1,3 ημερών, $p < 0,05$), με λιγότερες νεογνικές επιπλοκές στην ομάδα αναμενόμενης διαχείρισης (33% έναντι 75%, $p < 0,05$). Μια άλλη μελέτη με 95 γυναίκες με σοβαρή προεκλαμψία μεταξύ κύησης 28-32 εβδομάδων, τυχαιοποιημένη σε επιθετική έναντι αναμενόμενης θεραπείας, έδειξε επίσης προχωρημένη ηλικία κύησης κατά τον τοκετό στην ομάδα των ασθενών, με λιγότερες επισκέψεις στη μονάδα εντατικής θεραπείας νεογνών και λιγότερα επεισόδια αναπνευστικής δυσφορίας στα βρέφη. Ωστόσο, αυτή η μελέτη απέκλειε γυναίκες με υποκείμενες ιατρικές ασθένειες ή μαιευτικές επιπλοκές.

Μία μετα-ανάλυση που δημοσιεύθηκε το 2002 αξιολογώντας τις αναμενόμενες έναντι των επεμβατικών στρατηγικών στη διαχείριση των γυναικών με σοβαρή προεκλαμψία πρώιμης εμφάνισης, διαπίστωσε ότι δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για να προτείνεται μία προσέγγιση έναντι του άλλου. Μια προσέγγιση που έχει προταθεί από την Εταιρεία Μητρικής-εμβρυϊκής ιατρικής είναι η αποδοχή των γυναικών με πρόωρη κύηση (<34 εβδομάδες κύησης), σοβαρής προεκλαμψίας για παρατήρηση και χορήγηση κορτικοστεροειδών εάν δεν υπάρχει άμεση παράδοση, ακολουθούμενη από καθημερινές εργαστηριακές εξετάσεις, οι εξετάσεις νεφρικής λειτουργίας, οι καθημερινές εμβρυϊκές εξετάσεις με υπερήχους και ο τοκετός σε 34 εβδομάδες ή νωρίτερα, αν κάποια από τις ακόλουθες εξελίξει - σοβαρή υπέρταση παρά τη θεραπεία, σύνδρομο HELLP, πνευμονικό οίδημα, εκλαμψία, σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη, αποκοπή πλακούντα, εμβρυϊκή ανάπτυξη ($BP > 160/110$ mmHg), μπορεί να διεξαχθεί δοκιμή αντι-υπερτασικής θεραπείας, αλλά εάν η BP δεν μειωθεί εντός 24-48 ωρών, η χορήγηση πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψη. Δεδομένης της πολυπλοκότητας των περιπτώσεων αυτών, συμπεριλαμβανομένων των κινδύνων τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο, η απόφαση πρέπει να λαμβάνεται ατομικά μετά από προσεκτική συζήτηση με τη μητέρα. Θα πρέπει να εξετάζεται μια συμβουλευτική για τη νεφρολογία, ειδικά στη διαχείριση της σοβαρής προεκλαμψίας, της υπέρτασης και των επιλογών φαρμάκων. Επιπλέον, ένας νεφρολόγος μπορεί να ακολουθήσει τα επίπεδα πρωτεϊνουρίας και να βοηθήσει τους ασθενείς με στρωματοποίηση κινδύνου σε εκείνους που χρειάζονται

στενότερη παρακολούθηση για την παρακολούθηση της νεφρικής νόσου στο περιβάλλον μετά τον τοκετό (Kattah & Garovic, 2014).

Εάν μια γυναίκα έχει περισσότερες από 34 εβδομάδες κύησης και αναπτύξει σοβαρή προεκλαμψία, ο τοκετός παραμένει η θεραπεία επιλογής, ενώ η αναμενόμενη διαχείριση μπορεί να είναι λογική σε εκείνες με ήπια προεκλαμψία.

Τα στοιχεία από την Εθνική Έρευνα Εξέτασης για την Υγεία και τη Διατροφή (1999-2008), δείχνουν ότι ο επιπολασμός της υπέρτασης σε γυναίκες ηλικίας 20-44 ετών είναι 7,7% και εκτιμάται ότι το 4,9% των γυναικών χρησιμοποιεί αντιυπερτασική φαρμακολογική θεραπεία, 19 με τις δύο οι πιο συνήθεις κατηγορίες φαρμάκων είναι διουρητικά (47,9%) και αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης (ACE) (44,0%). Η προγεννητική παροχή συμβουλών σε γυναίκες με χρόνια υπέρταση αποτελεί σημαντικό συστατικό της φροντίδας τους. Οι στόχοι της επίσκεψης θα πρέπει να είναι η αξιολόγηση των βλαβών στο τέλος των οργάνων, η κατάλληλη προσαρμογή των φαρμάκων, η συζήτηση των κατάλληλων τροποποιήσεων του τρόπου ζωής και η εξέταση των δευτερογενών αιτιών της υπέρτασης (Kattah & Garovic, 2014).

Υπάρχει συνεχιζόμενη αμφισβήτηση σχετικά με το αν οι γυναίκες με ήπια προς μέτρια χρόνια υπέρταση σε αντι-υπερτασική θεραπεία πριν από την εγκυμοσύνη θα πρέπει να σταματήσουν αυτά τα φάρμακα, να παρακολουθούνται στενά και να επανενεργοποιούν μόνο την αύξηση της αρτηριακής πίεσης των 140-160 / 90-100 mmHg, έναντι της συνέχισης της συνηθισμένης αντι-υπερτασικής θεραπευτικής αγωγής. Σήμερα χρησιμοποιούνται και οι δύο προσεγγίσεις και δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για να προτείνεται μία προσέγγιση έναντι του άλλου. Κεντρικό στοιχείο αυτής της διαμάχης είναι η ανησυχία ότι η αντι-υπερτασική θεραπεία για την ήπια μέτρια υπέρταση μπορεί να μην παρέχει μητρικά οφέλη, ενώ παράλληλα βλάπτει το έμβryo (α) από την ενδομήτρια έκθεση σε αντιυπερτασικά φάρμακα με τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες τους, και (β) ως αποτέλεσμα της ανεπιθύμητης αιμοδυναμικής, κατά την οποία η μείωση της μητρικής αρτηριακής πίεσης μπορεί να μειώσει τη διαπότιση της ουδετεροπλαγκτίας και, τελικά, την εμβρυϊκή ανάπτυξη. Τα στοιχεία για τη συσχέτιση μεταξύ της ανάπτυξης του εμβρύου και της χρήσης από του στόματος αντι-υπερτασικών φαρμάκων είναι περιορισμένα. Λόγω έλλειψης καλά σχεδιασμένων και επαρκώς τροφοδοτούμενων μελετών, γίνεται συχνά αναφορά σε

μετα-ανάλυση 14 δοκιμών θεραπείας. Αυτή η μετα-ανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι μια μείωση 10 mmHg στη μέση αρτηριακή πίεση του αίματος συσχετίστηκε με μείωση κατά 145 γραμμάρια στο νεογνικό βάρος γέννησης. Ωστόσο, μόνο το 16% της διακύμανσης του βάρους γέννησης οφείλεται στην μεταβολή της αρτηριακής πίεσης, καθώς πολλές άλλες μεταβλητές μπορεί να έχουν συμβάλει ανεξάρτητα στην εξασθένηση της ανάπτυξης του εμβρύου. Αυτές οι αρνητικές επιδράσεις της αντι-υπερτασικής θεραπείας στο βάρος κατά τη γέννηση δεν έχουν αποδειχθεί με συνέπεια (Rothberger et al, 2010) και, με τη σειρά της, η παρουσία της ίδιας της υπέρτασης, ανεξάρτητα από τη χρήση της φαρμακευτικής αγωγής της αρτηριακής πίεσης, έχει αποδειχθεί ότι έχει ως αποτέλεσμα χαμηλότερο βάρος γέννησης. Εκείνοι που υποστηρίζουν τη θεραπεία υποστηρίζουν την άποψή τους επικαλούμενοι στοιχεία που αποδεικνύουν ότι η θεραπεία της χρόνιας υπέρτασης μπορεί να αποτρέψει την πρόοδο σε σοβαρή υπέρταση και ότι η χρόνια υπέρταση έχει συσχετιστεί με αυξημένους κινδύνους της μητέρας, συμπεριλαμβανομένης της περιγεννητικής θνησιμότητας και της αποβολής του πλακούντα (Abalos et al, 2001). Σε γενικές γραμμές, με τη χρήση αντι-υπερτασικής θεραπείας για πίεση αίματος $\geq 150/100$ mmHg, η αξιολόγηση της βλάβης στο τέλος των οργάνων είναι σημαντική διότι συμβάλλει στην καθοδήγηση των αποφάσεων της θεραπείας. Σε περίπτωση νεφρικής νόσου, πρωτεϊνουρίας, υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, υπερτασικής αμφιβληστροειδοπάθειας, μικροαγγειακής νόσου, εγκεφαλικού επεισοδίου και ηλικίας μεγαλύτερης από 40, θα πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία για διαστολική BP ≥ 90 mmHg. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι θεραπευτικές κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με το πότε πρέπει να αρχίσουν θεραπεία και οι επακόλουθοι στόχοι της ΒΤ ποικίλλουν μεταξύ των διαφόρων μαιευτικών και ιατρικών κοινωνιών εξαιτίας της έλλειψης αποδεικτικών στοιχείων που υποστηρίζουν έναν ενιαίο στόχο ΒΤ.

Η δευτερογενής υπέρταση πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε γυναίκες με δυσκολία ελέγχου της BP που απαιτεί τρεις ή περισσότερους αντιυπερτασικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου ενός διουρητικού, ή / και ενδεικτικών εργαστηριακών και κλινικών ευρημάτων, όπως υποκαλιαιμία ή κοιλιακό κόπραιο. Μια εμπειριστατωμένη ιστορική και φυσική εξέταση θα πρέπει να διεξάγεται από ειδικευτή νεφρολόγου ή υπέρτασης και θα πρέπει να περιλαμβάνει ανασκόπηση των παραγόντων του τρόπου ζωής, όπως η χρήση νικοτίνης, η πρόσληψη καφεΐνης και η ψυχαγωγική χρήση ναρκωτικών, ιδιαίτερα η κοκαΐνη και οι μεθαμφεταμίνες, που

μιμούνται συνθήκες όπως το φαιοχρωμοκύτωμα. Η κύρια διαφορά για τις δευτερογενείς αιτίες της υπέρτασης περιλαμβάνει τον πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό, το φαιοχρωμοκύτωμα και τη στένωση της νεφρικής αρτηρίας. Οι γυναίκες με δευτεροπαθή υπέρταση βρίσκονται σε ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο για δυσμενή αποτελέσματα της εγκυμοσύνης (Thorsteinsdottir et al, 2006). Ειδικότερα, το φαιοχρωμοκύτωμα συνδέεται με σημαντική θνησιμότητα της μητέρας και του εμβρύου, κυρίως λόγω της υπερτασικής κρίσης στη μητέρα και του ενδομήτριου περιορισμού της ανάπτυξης στο έμβρυο. Η διάγνωση μπορεί να χαθεί, κυρίως λόγω του γεγονότος ότι οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν άτυπα χαρακτηριστικά, όπως ο διαβήτης κύησης και ο δύσκολος έλεγχος της υπέρτασης και μπορεί να μην διαγνωσθεί ότι έχει προεκλαμψία. Ο πρωταρχικός υπεραλδοστερονισμός είναι επίσης δύσκολο να προσδιοριστεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, κυρίως λόγω της διέγερσης του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης σε φυσιολογική εγκυμοσύνη, με αποτέλεσμα τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα κατά τη μέτρηση της αναλογίας ρενίνης-αλδοστερόνης (Kattah & Garovic, 2014).

Ειδικές παρεμβάσεις για τη θεραπεία της υποκείμενης αιτίας πρέπει να επιδιώκονται, πριν από την εγκυμοσύνη, είτε πρόκειται για χειρουργική επέμβαση για φαιοχρωμοκύτωμα είτε για επαναγγείωση για στένωση νεφρικής αρτηρίας, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε θεραπεία της υπέρτασης. Σε περίπτωση που η διάγνωση δεν γίνει πριν από την εγκυμοσύνη, δεν υπάρχουν επίσημες οδηγίες σχετικά με τη διαχείριση αυτών των συνθηκών και οι αποφάσεις πρέπει να λαμβάνονται κατά περίπτωση. Η επαναγγείωση της νεφρικής αρτηρίας έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, και έχει πραγματοποιηθεί χειρουργική εκτομή φαιοχρωμοκυτώματος σε όλα τα τρίμηνα, μετά την έναρξη 10-14 ημερών άλφα μπλοκαρίσματος πριν από τη χειρουργική επέμβαση (Oliva et al, 2010).

Ο κίνδυνος επανεμφάνισης της προεκλαμψίας σε μεταγενέστερες εγκυμοσύνες μετά από εγκυμοσύνη που περιπλέκεται από σοβαρή προεκλαμψία είναι 25%, αλλά ο σχετικός κίνδυνος είναι 2 φορές μεγαλύτερος σε αυτές με ιστορικό χρόνιας υπέρτασης (van Rijn et al, 2006).

2.10 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΧΩΡΙΣ ΦΑΡΜΑΚΑ

Οι παρεμβάσεις του τρόπου ζωής, όπως η απώλεια βάρους και η μείωση της πρόσληψης αλατιού, έχουν αποδεδειγμένο όφελος σε μη έγκυες υπερτασικές ασθενείς. Δεν υπάρχουν επί του παρόντος στοιχεία από μελέτες που να καθιστούν αποτελεσματική την πρόληψη ενός προγράμματος άσκησης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης για την πρόληψη της προεκλαμψίας σε άτομα με κίνδυνο (Falcao et al, 2010). Ομοίως, δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία ότι η καθιέρωση ενός προγράμματος απώλειας βάρους κατά την εγκυμοσύνη μπορεί να αποτρέψει την προεκλαμψία, μολονότι η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την κύηση και την προεκλαμψία (Saftlas et al, 2000). Το 2009 το Ινστιτούτο Ιατρικής αναθεώρησε τις κατευθυντήριες γραμμές για την αύξηση του σωματικού βάρους και συνέστησε στις γυναίκες που είναι υπέρβαρες πριν από την εγκυμοσύνη (δείκτης μάζας σώματος 25-29,9) να κερδίζουν μόνο μέχρι 9-12 κιλά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, σε αντίθεση με εκείνους με φυσιολογικό βάρος (BMI 18,5-24,9) πριν από την εγκυμοσύνη, οι οποίοι θα πρέπει να κερδίσουν μέχρι 15 κιλά (Siega-Riz et al, 2009). Οι παχύσαρκες γυναίκες με ΔΜΣ> 30 θα πρέπει να κερδίσει μόνο 5-9 κιλά, σύμφωνα με τις νέες συστάσεις.

Καθώς η συστολή του όγκου αίματος είναι κοινή στην προεκλαμψία, δεν συνιστάται συστηματικά ο περιορισμός του αλατιού. Ωστόσο, συνιστάται συχνά η ανάπαυση στο κρεβάτι και έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την αρτηριακή πίεση, προάγει τη διούρηση και μειώνει τον κίνδυνο για πρόωρο τοκετό (Abenhaim et al, 2008).

2.11 ΦΑΡΜΑΚΑ

Η φαρμακολογική θεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να εμποδίσει την σοβαρή υπέρταση και τις επιπλοκές της μητέρας (όπως η καρδιακή ανεπάρκεια και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια) ενώ βελτιώνει την ωριμότητα του εμβρύου, επιτρέποντας την παράταση της εγκυμοσύνης. Κατά τη διάρκεια λήψης των αντι-υπερτασικών φαρμάκων, η ευημερία και η ασφάλεια του εμβρύου πρέπει να παρακολουθούνται στενά με διάφορες μεθόδους που είναι διαθέσιμες στην καθημερινή κλινική πρακτική (Kattah & Garovic, 2014).

α-αδρενεργικοί αγωνιστές (α-adrenergic agonists)

Ένα από τα φάρμακα με το μεγαλύτερο ιστορικό της εγκυμοσύνης είναι το methyldopa. Μια μελέτη για παιδιά που γεννήθηκαν από γυναίκες που το έλαβαν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν βρήκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης γενικών προβλημάτων υγείας ή γνωστικών προβλημάτων. Το Methyldopa δρα κεντρικά μειώνοντας τον συμπαθητικό τόνο και επομένως μπορεί να έχει πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των καταθλίψεων και των διαταραχών ύπνου. Μία πιθανή παρενέργεια είναι ότι μπορεί να προκαλέσει ήπια αύξηση των ηπατικών ενζύμων, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε διαγνωστική σύγχυση με το σύνδρομο HELLP. Παρόλο που είναι σχετικά ασφαλές, το methyldopa δεν είναι ισχυρός παράγοντας μείωσης της υπέρταση (BP) και οι παρενέργειες, οι οποίες είναι ανάλογες με τη δόση, μπορούν να περιορίσουν τη χρήση του. Το Methyldopa μπορεί να συνδυαστεί με άλλα αντιυπερτασικά, όπως με διουρητικά, για να επιτευχθούν οι τιμές της αρτηριακής πίεσης.

Η κλονιδίνη έχει παρόμοιο τρόπο δράσης με το methyldopa, αλλά έχει πολύ ισχυρότερο αποτέλεσμα στη μείωση της BP. Η κλονιδίνη μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη του εμβρύου, ειδικά εάν η μητέρα έχει μειώσει τον καρδιακό ρυθμό μετά την έναρξη της θεραπείας. Μπορεί να προκαλέσει σημαντική υπέρταση και δεν έχει τόσο ισχυρό ιστορικό ασφάλειας όσο το methyldopa. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε περιπτώσεις δυσανεξίας στη μεθυλντόπα (Kattah & Garovic, 2014).

Β-αποκλειστές (Beta-blockers)

Οι β-αποκλειστές είναι γενικά καλά ανεκτοί και ασφαλείς στην εγκυμοσύνη. Η λαβεταλόλη γίνεται μια από τις ευνοούμενες θεραπείες υπέρτασης κατά την εγκυμοσύνη. Είναι ένας μη επιλεκτικός αναστολέας βήτα που ανταγωνίζεται τους υποδοχείς βήτα και άλφα-1. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν κόπωση, μειωμένη ανοχή στην άσκηση, καθώς και βρογχόσπασμο σε άτομα με αντιδραστική νόσο των αεραγωγών. Η λαβεταλόλη έχει συγκριθεί με το methyldopa σε προοπτικές μελέτες και η φαρμακευτική αγωγή συνδέθηκε με δυσμενείς μητρικές ή εμβρυϊκές εκβάσεις. Διατίθεται σε μορφή από του στόματος και ενδοφλέβια, έτσι μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο εξωτερικά όσο και εσωτερικά.

Η ατενολόλη έχειδειχθεί ότι έχει ελάχιστες επιδράσεις στη συστολική BP σε προεκλαμπτικές γυναίκες και σχετίζεται επίσης με ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης. Δεδομένης της διαθεσιμότητας άλλων πιο αποτελεσματικών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένης της labetalol, η ατενολόλη θα πρέπει να αποφεύγεται κατά την εγκυμοσύνη (Kattah & Garovic, 2014).

Αναστολείς διαύλων ασβεστίου (Calcium channel blockers)

Σε μια μικρή δοκιμασία προεκλασμωδών μητέρων που έλαβαν νιφεδιπίνη έναντι εικονικού φαρμάκου, υπήρξαν σημαντικές μειώσεις στην BP, στις τιμές κρεατινίνης ορού και ουρίας και μετρήσεις πρωτεΐνης ούρων 24 ωρών, χωρίς μείωση της ροής αίματος της ομφάλιας αρτηρίας. Σύμφωνα με μελέτη 78 γυναικών που εκτέθηκαν στην ουσία αυτή στο πρώτο τρίμηνο, κυρίως νιφεδιπίνη και βεραπαμίλη, δεν παρατηρήθηκε αύξηση στις κύριες συγγενείς δυσπλασίες. Υπήρξε μια αύξηση της πρόωρης χορήγησης σε εκείνες που έλαβαν αναστολείς διαύλων ασβεστίου έναντι των μαρτύρων, που ταιριάζουν με την ηλικία και το κάπνισμα (28% έναντι 9%, $p = 0,003$), αν και αυτό οφείλεται στη βαθμιαία παλινδρόμηση. υπάρχουν λίγα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με το diltiazem, μολονότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως παράγοντας ελέγχου της συχνότητας κατά την εγκυμοσύνη και έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την BP και την πρωτεϊνουρία σε εγκύους ασθενείς με υποκείμενη νεφρική νόσο σε μια μικρή μελέτη 7 ασθενών (Khandelwal et al, 2002). Μία σημαντική ανησυχία με την ουσία αυτή κατά την εγκυμοσύνη είναι η ταυτόχρονη χρήση θειικού μαγνησίου για προφύλαξη από επιληπτικές κρίσεις, καθώς η συγχορήγηση αυτών των παραγόντων έχει αναφερθεί ότι προκαλεί κυκλοφοριακή κατάρρευση και νευρομυϊκό αποκλεισμό. Παρά τα προβλήματα αυτά, οι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, ιδιαίτερα η νιφεδιπίνη, καθώς υπάρχουν περισσότερα διαθέσιμα δεδομένα για αυτό, είναι μια αποτελεσματική και ασφαλής εναλλακτική λύση για την μεθυλδόπα ως παράγοντα πρώτης γραμμής για τη θεραπεία της υπέρτασης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Kattah & Garovic, 2014).

Διουρητικά

Τα διουρητικά είναι τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται συχνότερα μεταξύ των γυναικών που έχουν από την παιδική ηλικία χρόνια υπέρταση. Μια πιθανή παρενέργεια οποιουδήποτε διουρητικού είναι η συστολή του αγγειακού όγκου, η

οποία μπορεί παράδοξα να προκαλέσει περαιτέρω αύξηση της BP σε προεκλαμπτικές γυναίκες. Οι γυναίκες με προεκλαμψία έχουν χαμηλότερους όγκους πλάσματος σε σύγκριση με αυτούς με φυσιολογική εγκυμοσύνη και η συστολή όγκου μπορεί να διεγείρει τον άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, προκαλώντας περαιτέρω αύξηση της περιφερικής αγγειακής αντίστασης, επιδεινώνοντας έτσι την υπέρταση. Ωστόσο, η κύρια ανησυχία για τη χρήση διουρητικών κατά την εγκυμοσύνη είναι κυρίως θεωρητική, καθώς δεν υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία για τις δυσμενείς επιπτώσεις τους. Επομένως, αν μια γυναίκα βρίσκεται σε διουρητικό πριν από την εγκυμοσύνη, αυτό μπορεί να συνεχιστεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, με εξαίρεση την σπιρονολακτόνη, η οποία μπορεί να έχει εμβρυϊκά αντι-ανδρογόνα αποτελέσματα (Kattah & Garovic, 2014).

Υδραλαζίνη (Hydralazine)

Η υδραλαζίνη είναι ένας άμεσος αγγειοδιασταλτικός παράγοντας που μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα ή ενδοφλεβίως και συχνά χρησιμοποιείται για τη ρύθμιση της υπερτασικής επείγουσας ανάγκης, δεδομένης της γρήγορης εκδήλωσης δράσης. Ωστόσο, η υδραλαζίνη έχει συσχετιστεί με υπόταση, ολιγουρία και εμβρυϊκή δυσφορία. Επίσης σχετίζεται με σύνδρομο τύπου λύκου και περιφερική νευροπάθεια. Το σύνδρομο τύπου λύκου παρατηρείται συνήθως με μεγαλύτερες ημερήσιες δόσεις από το στόμα (> 200 mg ημερησίως), αν και παρατηρήθηκε με δόσεις τόσο χαμηλές όσο 50 mg ημερησίως όταν η έκθεση παρατείνεται (μήνες έως χρόνια). Λόγω αυτών των δυνητικών παρενεργειών, η λαβεταλόλη θεωρείται όλο και περισσότερο ως ένας ασφαλέστερος παράγοντας για τη διαχείριση των ασθενών με υπέρταση. Η υδραλαζίνη ωστόσο συνήθως χρησιμοποιείται όταν άλλα θεραπευτικά σχήματα δεν έχουν επιτύχει ικανοποιητικό έλεγχο της BP, καθώς οι περισσότεροι μαιευτήρες είναι εξοικειωμένοι με τις φαρμακολογικές τους δράσεις και βρίσκουν αποδεκτό το προφίλ των παρενεργειών τους (Kattah & Garovic, 2014).

Αποκλεισμός συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockade)

Οι αναστολείς του συστήματος Renin-Angiotensin-Aldosterone (RAAS), συμπεριλαμβανομένων των πλέον κοινών αναστολέων ACE και ARBs, είναι εξαιρετικά αποτελεσματικοί στη μείωση της BP και έχουν σημαντικό όφελος σε

πρωτεϊνικές ασθένειες. Αρχικά, αυτά τα φάρμακα θεωρήθηκαν σχετικά ασφαλή κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου και συσχετίστηκαν μόνο με ελαττώματα όταν λήφθηκαν στο δεύτερο τρίμηνο, ενδεχομένως οδηγώντας σε ολιγοϋδραμνίους, ανουρία και εμβρυϊκή νεφρική ανεπάρκεια. Ωστόσο, μια μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2006 από τους Cooper και συνεργάτες κατέδειξε ότι η έκθεση σε αναστολείς ACE στο πρώτο τρίμηνο μπορεί να σχετίζεται με σημαντικές συγγενείς δυσπλασίες που επηρεάζουν τόσο το καρδιαγγειακό όσο και το κεντρικό νευρικό σύστημα (Cooper et al, 2006). Ο σχετικός κίνδυνος σημαντικών συγγενών δυσπλασιών μετά από έκθεση στο πρώτο τρίμηνο ήταν 2,71 σε σύγκριση με βρέφη χωρίς έκθεση σε αντιυπερτασικά.

Μια μελέτη του 2011 για πάνω από 400.000 ζευγάρια γυναικών-βρεφών στην περιοχή Kaiser Permanente της Βόρειας Καλιφόρνιας έδειξε αυξημένο κίνδυνο συγγενών καρδιακών ανωμαλιών στους απογόνους μετά από έκθεση σε αναστολείς MEA κατά το πρώτο τρίμηνο σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες, αλλά όχι σε σύγκριση με τις γυναίκες σε άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες (Li et al, 2011). Ωστόσο, οι αναστολείς MEA εξακολουθούν να αντενδείκνυται κατά την εγκυμοσύνη, παρά τη διαμάχη σχετικά με το μέγεθος του κινδύνου που σχετίζεται με την έκθεση. Εάν μια γυναίκα μείνει έγκυος ενώ βρίσκεται σε έναν από αυτούς τους παράγοντες, θα πρέπει να μεταφερθεί αμέσως σε εναλλακτική θεραπεία και να κάνει υπερηχογράφημα και εμβρυϊκή ηχοκαρδιογραφία στις 18 εβδομάδες κύησης και οι πάροχοι πρέπει να συζητήσουν τους πιθανούς κινδύνους για τις συγγενείς παραμορφώσεις με την ασθενή. Υπάρχουν λίγα δεδομένα σχετικά με τους άμεσους αναστολείς της ρενίνης, όπως η αλισκερίνη, κατά την εγκυμοσύνη, αλλά θεωρούνται επίσης η κατηγορία D από την Ομοσπονδιακή Υπηρεσία Φαρμάκων των ΗΠΑ επειδή εμποδίζουν το σύστημα RAAS. Η σπιρονολακτόνη αντενδείκνυται κατά την εγκυμοσύνη καθώς μπορεί να διασχίσει τον πλακούντα και να έχει αντι-ανδρογόνο επίδραση στο έμβρυο. Υπάρχει μια αναφορά περίπτωσης που η επλερενόνη χρησιμοποιείται με επιτυχία για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης σε γυναίκες με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Cabassi et al, 2012).

2.12 ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η μη φαρμακολογική θεραπεία θεωρείται κατάλληλη για τις εγκυμονούσες με ΣΑΠ 140-150 mmHg ή ΔΑΠ 90-99 mmHg ή επί συνύπαρξης και των δύο.

Η αντιμετώπιση εξαρτάται από το ύψος της BP, από την ηλικία της κύησης, από την παρουσία ή μη παραγόντων κινδύνου για τη μητέρα και το έμβρυο και περιλαμβάνει:

- Στενή παρακολούθηση
- Περιορισμό δραστηριοτήτων
- Ανάπαυση στο κρεβάτι στην αριστερή πλάγια θέση
- Διακοπή του καπνίσματος
- Διακοπή της λήψης οινοπνευματωδών
- Διακοπή της αεροβικής άσκησης

Μείωση σωματικού βάρους δεν θα πρέπει να επιχειρείται ακόμα και για παχύσαρκες εγκύους. Αναφορικά με τη χρήση αλατιού, αν και τα στοιχεία που υπάρχουν για τις γυναίκες εγκύους σπανίζουν, οι ειδικοί συνιστούν περιορισμό στα 2,4 gr/24ωρο όπως ενδείκνυται για την πρωτοπαθή Αρτηριακή Υπέρταση.

Στις παρεμβάσεις που βοηθούν στη μείωση της συχνότητας εμφάνισης της προεκλαμψίας περιλαμβάνονται:

- Η χορήγηση συμπληρώματος ασβεστίου (2 gr/ 24ωρο)
- Η χορήγηση συμπληρώματος από λάδι ψαριού
- Η θεραπεία με χαμηλή δόση ασπιρίνης

Αναφορικά με το όφελος της χαμηλής δόσης ασπιρίνης, αυτό καταγράφηκε σε γυναίκες με πρώιμη εμφάνιση προεκλαμψίας (<28 εβδομάδες) και έφθασε τη μείωση της συχνότητας κατά 50%, γεγονός πολύ σημαντικό, δεδομένου ότι η πρώιμη προεκλαμψία (<34 εβδομάδες) συνοδεύεται από πολύ υψηλή περιγεννητική θνησιμότητα. Η πλέον συχνή δόση ασπιρίνης που χορηγείται είναι 75 mg/24ωρο και θα ήταν ιδεώδες να χορηγείται το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης γιατί τότε είναι ο χρόνος που αρχίζουν οι παθολογικές διεργασίες της προεκλαμψίας (Μακρής & Θωμόπουλος, 2016).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3ο

ΓΕΝΙΚΑ ΠΕΡΙ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑΣ

Η προεκκλαμψία είναι μια σοβαρή διαταραχή που εμφανίζεται στην εγκυμοσύνη, η οποία αν αφεθεί χωρίς θεραπεία, μπορεί να οδηγήσει σε πολύ σοβαρές – μέχρι θανατηφόρες - επιπλοκές για την έγκυο και το έμβρυο που κυοφορεί. Χαρακτηρίζεται από δυσλειτουργία του εσωτερικού χιτώνα των αγγείων (ενδοθήλιο) και αγγειοσπασμό. Εμφανίζεται συνήθως μετά την 20η εβδομάδα της εγκυμοσύνης και μπορεί να υφίσταται ακόμα και 4 έως 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Ορίζεται κλινικά από αυξημένη πίεση (υπέρταση) και αυξημένη πρωτεΐνη στα ούρα (λευκωματουρία), με ή χωρίς παθολογικά οιδήματα (Χιντιπάς, 2012).

Ως λευκωματουρία ορίζεται η παρουσία περισσότερων από 300 mg πρωτεΐνης σε ούρα 24 ώρου ή περισσότερα από 30 mg/mmol σε τυχαίο δείγμα ούρων ή περισσότεροι από ένας σταυροί σε Stick ούρων.

Αν παρουσιαστεί προεκκλαμψία, η μόνη ουσιαστική θεραπεία είναι η γέννηση του παιδιού. Όταν όμως η προεκκλαμψία διαγνωστεί νωρίς στην κύηση, και το έμβρυο είναι ανώριμο για να γεννηθεί (πριν την 37η εβδομάδα), τότε η έγκυος και ο μαιευτήρας που την παρακολουθεί, αντιμετωπίζουν ένα δύσκολο έργο και πρέπει να διατηρήσουν μια ευαίσθητη ισορροπία: Από τη μια μεριά το μωρό χρειάζεται χρόνο για να είναι ώριμο να γεννηθεί, και από την άλλη δεν πρέπει η έγκυος και το έμβρυο να εκτίθενται σε σοβαρούς κινδύνους.

Η προεκκλαμψία αναπτύσσεται σταδιακά, αλλά εμφανίζεται συνήθως αιφνίδια, μετά την 20η εβδομάδα της εγκυμοσύνης. Η βαρύτητα των συμπτωμάτων ποικίλει, από ήπια έως σοβαρή. Εκτός από την υπέρταση και την λευκωματουρία, τα συμπτώματα περιλαμβάνουν:

- Σοβαρή κεφαλαλγία,
- Διαταραχές της όρασης, όπως θολή όραση, ευαισθησία στο έντονο φως ή ακόμη και προσωρινή απώλεια όρασης,

- Κοιλιακό άλγος, ιδιαίτερα δεξιά στην περιοχή του ήπατος,
- Ναυτία και έμετοι,
- Αίσθημα ζάλης,
- Μειωμένη ποσότητα ούρων,
- Αιφνίδια πρόσληψη βάρους (τυπικά πάνω από 1 κιλό την εβδομάδα).

Το οίδημα (ιδιαίτερα στο πρόσωπο και στα χέρια) συχνά συνοδεύει την προεκλαμψία. Ωστόσο, δεν θεωρείται αξιόπιστο σημείο για τη διάγνωση της προεκλαμψίας, δεδομένου ότι μπορεί να εμφανιστεί και σε φυσιολογικές εγκυμοσύνες (Χιντιπάς, 2012).

Γεγονός είναι ότι παρά το ότι είναι γνωστό ότι η προεκλαμψία είναι νόσος του πλακούντα, οι ερευνητές εξακολουθούν να διερευνούν την ακριβή αιτιολογία της νόσου. Πιθανές αιτίες περιλαμβάνουν:

- Μειωμένη αιματική ροή στη μήτρα
- Βλάβη στα τοιχώματα των αγγείων
- Προβλήματα στο ανοσοποιητικό σύστημα
- Φτωχή διατροφή

Η προεκλαμψία ταξινομείται ως μια από τις 4 υπερτασικές διαταραχές που εμφανίζονται στη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι άλλες τρεις είναι:

1. Υπέρταση της εγκυμοσύνης: Οι γυναίκες με υπέρταση της εγκυμοσύνης, παρουσιάζουν αυξημένη πίεση, αλλά όχι λευκοματουρία.
2. Χρόνια Υπέρταση: Χρόνια υπέρταση είναι η αυξημένη πίεση που εμφανίζεται πριν την 20η εβδομάδα της εγκυμοσύνης και επιμένει συνήθως περισσότερο από 12 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Συνήθως υπάρχει αλλά δεν ανιχνεύεται, πριν την εγκυμοσύνη.

3. Προεκλαμψία σε έδαφος χρόνιας υπέρτασης: Σε γυναίκες με χρόνια υπέρταση, επιδείνωση της υπέρτασης και εμφάνιση λευκωματουρίας στην εγκυμοσύνη.

Παράγοντες που αυξάνουν την πιθανότητα για την εμφάνιση προεκλαμψίας σε μια εγκυμοσύνη περιλαμβάνουν:

- Ιστορικό προεκλαμψίας,
- Πρώτη εγκυμοσύνη,
- Εγκυμοσύνη από καινούργιο σύντροφο,
- Ηλικία (περισσότερο πιθανή σε ηλικίες κάτω από 20 ή πάνω από 40 ετών),
- Παχυσαρκία,
- Πολύδυμη κύηση,
- Μεγάλο διάστημα μεταξύ των κυήσεων,
- Σακχαρώδης διαβήτης της κύησης,
- Υποκείμενα χρόνια νοσήματα (χρόνια υπέρταση, νεφροπάθεια, συστηματικός ερυθματώδης λύκος, ρευματοειδής αρθρίτιδα, σακχαρώδης διαβήτης, κ.α.).

Οι περισσότερες γυναίκες με προεκλαμψία γεννούν υγιή μωρά. Ωστόσο, όσο σοβαρότερα είναι τα συμπτώματα και όσο νωρίτερα εμφανίζονται στην εγκυμοσύνη, τόσο μεγαλύτεροι είναι οι κίνδυνοι για τη μητέρα και το έμβρυο. Η προεκλαμψία μπορεί να απαιτήσει τερματισμό της εγκυμοσύνης με πρόκληση τοκετού. Η καισαρική τομή δεν είναι πάντα αναγκαία. Ωστόσο η καισαρική τομή μπορεί να αποτελέσει επιλογή σε περιπτώσεις δύσκολης πρόκλησης ή σε πολύ μικρή ηλικία εγκυμοσύνης.

Οι επιπλοκές της προεκλαμψίας περιλαμβάνουν:

- Οξεία υπερτασική κρίση: Η μη ελεγχόμενη προεκλαμψία μπορεί να οδηγήσει σε αιφνίδια και εκσεσημασμένη αύξηση της αρτηριακής πίεσης σε επίπεδα άνω των 180 mmHg, που μπορεί να οδηγήσει σε εγκεφαλική αιμορραγία.

- Ρήξη ήπατος: Η προεκλαμψία προκαλεί διάταση της κάψας του ήπατος, που αποτελεί αίτιο άλγους στην κοιλιακή χώρα δεξιά. Σπάνια, εμφανίζεται ρήξη του ήπατος, που οδηγεί σε επικίνδυνη για τη ζωή αιμορραγία.

- Μείωση αιματικής ροής στον πλακούντα: Η προεκλαμψία επηρεάζει τις αρτηρίες που μεταφέρουν αίμα από τη μήτρα στον πλακούντα. Εάν ο πλακούντας δέχεται λιγότερο αίμα από τη μήτρα, τότε ελαττώνεται το οξυγόνο και οι θρεπτικές ουσίες που λαμβάνει το έμβρυο, και κατά συνέπεια αυτό μπορεί να οδηγήσει σε καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης του εμβρύου, πρόωρο τοκετό, χαμηλό βάρος γέννησης και σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας του νεογνού λόγω προωρότητας.

- Αποκόλληση πλακούντα: Η προεκλαμψία αυξάνει την πιθανότητα αποκόλλησης του πλακούντα από τα τοιχώματα της μήτρας πριν από τον τοκετό, η οποία είναι σοβαρή επιπλοκή που μπορεί να οδηγήσει σε μεγάλη αιμορραγία και να απειλήσει τη ζωή τόσο του εμβρύου, όσο και της εγκύου.

- Σύνδρομο HELLP: Το σύνδρομο αυτό χαρακτηρίζεται από την ταυτόχρονη ύπαρξη αιμόλυσης (καταστροφής ερυθρών αιμοσφαιρίων), αυξημένων ηπατικών ενζύμων και χαμηλών αιμοπεταλίων. Μπορεί να απειλήσει τη ζωή της εγκύου ταχύτατα, και είναι ιδιαίτερα σοβαρό, δεδομένου ότι ενίοτε μπορεί να εμφανιστεί χωρίς κανένα προηγούμενο σύμπτωμα προεκλαμψίας.

- Εκλαμψία: Όταν η προεκλαμψία δεν ελέγχεται, μπορεί να εξελιχθεί σε εκλαμψία, η οποία χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη σπασμών. Τα συμπτώματα της εκλαμψίας περιλαμβάνουν κοιλιακό άλγος δεξιά, σοβαρή κεφαλαλγία, διαταραχές όρασης και επιπέδου συνείδησης.

Η εκλαμψία μπορεί να προκαλέσει σοβαρές διαταραχές σε ζωτικά όργανα όπως ο εγκέφαλος, το ήπαρ και οι νεφροί. Χωρίς θεραπεία, η εκλαμψία οδηγεί σε κώμα, εγκεφαλική βλάβη και θάνατο.

- Επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα: Η προεκλαμψία αυξάνει τον κίνδυνο μελλοντικής εμφάνισης διαταραχών του καρδιαγγειακού συστήματος.

Η ανεύρεση υψηλής πίεσης (άνω των 140/90 mmHg) σε εξέταση ρουτίνας, θέτει την υπόνοια ύπαρξης προεκλαμψίας μετά την 20η εβδομάδα. Για την επιβεβαίωση, απαιτείται δεύτερη μέτρηση μετά από 6 ώρες με την έγκυο σε ηρεμία. Η ανεύρεση υψηλών επιπέδων πρωτεΐνης στα ούρα επιβεβαιώνει τη διάγνωση.

Αν γίνει η διάγνωση της προεκλαμψίας, ο γιατρός θα συστήσει πρόσθετες εξετάσεις που περιλαμβάνουν:

- Γενική αίματος (με έμφαση στον αριθμό των αιμοπεταλίων) – γενική ούρων,
- Έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας (τρανσαμινάσες, LDH, αλκαλική φωσφατάση, γ-GT),
- Έλεγχο της νεφρικής λειτουργίας (ουρία, κρεατινίνη),
- Έλεγχο ηλεκτρολυτών και ουρικού οξέος,
- Έλεγχο της πήκτικότητας του αίματος,
- Συλλογή ούρων 24ώρου για ποσοτικό προσδιορισμό πρωτεΐνης.

Η μόνη ουσιαστική θεραπεία είναι ο τοκετός του εμβρύου. Βεβαίως αυτό εξαρτάται από την ηλικία της κύησης και από το πόσο ώριμο είναι το έμβρυο. Συνήθως με τη διάγνωση της προεκλαμψίας ο γιατρός συστήνει εντατικότερη παρακολούθηση.

- Αντιυπερτασικά φάρμακα, που θα μειώσουν την αρτηριακή πίεση μέχρι τον τοκετό,
- Κορτικοστεροειδή που θα βοηθήσουν την ωρίμανση των πνευμόνων του εμβρύου, όταν υπάρξει ανάγκη να γεννηθεί πρόωρα (πριν την 37η εβδομάδα),
- Φάρμακα που αποτρέπουν την εμφάνιση σπασμών σε περίπτωση βαριάς, μη ελεγχόμενης προεκλαμψίας (όπως το Θεϊϊκό Μαγνήσιο).

Όταν αντιμετωπίζεται περίπτωση ήπιας προεκλαμψίας, ο γιατρός συστήνει ξεκούραση στο κρεβάτι και περιορισμό των δραστηριοτήτων, με στόχο να μειωθεί η αρτηριακή πίεση και να αυξηθεί η αιματική ροή στον πλακούντα, δίνοντας στο έμβρυο χρόνο για να ωριμάσουν οι πνεύμονές του. Αν η προεκλαμψία είναι

περισσότερο σοβαρή, θα χρειαστεί νοσηλεία στο νοσοκομείο, όπου εκτός από τον πλήρη εργαστηριακό έλεγχο και την κατάκλιση, θα παρακολουθείται και το έμβρυο.

Όταν η προεκλαμψία διαγνωστεί κοντά στο τέλος της εγκυμοσύνης ενδέχεται να συστήσει πρόκληση τοκετού. Αυτό θα γίνει αφού εκτιμήσει ο ιατρός, διάφορες παραμέτρους του τραχήλου της μήτρας (μήκος, σύσταση, θέση, και διαστολή) και την θέση που έχει το έμβρυο μέσα στη μήτρα, για να διαπιστώσει αν η πρόκληση αυτή θα έχει επιτυχία ή όχι.

Σε πιο σοβαρές περιπτώσεις, ενδέχεται η εκτίμηση της ηλικίας της κύησης ή η κατάσταση του τραχήλου να έχει δευτερεύουσα σημασία. Μετά τον τοκετό, η αρτηριακή πίεση θα επανέλθει στο φυσιολογικό μετά από μερικές εβδομάδες (Χιντιπιάς, 2012).

3.1 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ

Η προεκλαμψία παρατηρείται κυρίως στις πρωτοτόκες, ενώ ο προστατευτικός μηχανισμός της πολυτοκίας φαίνεται ότι εκλείπει στις περιπτώσεις αλλαγής του συντρόφου. Έτσι, ενισχύεται η θεωρία ότι η πολλαπλή έκθεση σε ειδικά αντισώματα από τον ίδιο σύντροφο έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση του σχετικού κινδύνου εμφάνισης της επιπλοκής. Πάντως, αναφέρεται ότι η προστατευτική αυτή επίδραση εξαρτάται και από το μεσοδιάστημα των κυήσεων. Έτσι, εάν το μεσοδιάστημα αυτό είναι μεγαλύτερο από 10 έτη, ο σχετικός κίνδυνος είναι ίδιος με τις πρωτοτόκες. Η θεωρία, όμως, αυτή δεν είναι ακόμα επαρκώς τεκμηριωμένη (Γραμματικάκης και συν, 2010).

Στους προδιαθεσικούς παράγοντες συμπεριλαμβάνονται η μεγάλη ηλικία (>40 ετη), η νεφρική νόσος, η υπέρταση, ο διαβήτης, η πολύδυμη κύηση, η παχυσαρκία, το ιστορικό σε προηγούμενη κύηση, ο πρώτος τόκος, τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα. Άλλοι παράγοντες κινδύνου είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη και η θρομβοφιλία. Επίσης, ο υποσιτισμός σε αναπτυσσόμενες χώρες έχει αναγνωριστεί ως προδιαθεσικός παράγοντας. Η χορήγηση ασβεστίου δε φαίνεται να συσχετίζεται με τη νόσο.

3.1.1 Γενετικοί παράγοντες

Ασαφής εξακολουθεί να παραμένει η γονιδιακή αιτιολογία της επιπλοκής αυτής. Κανένα γονίδιο δεν έχει ακόμα βρεθεί που να συσχετίζεται αποκλειστικά με τη νόσο. Έτσι, έχει περιγραφεί ότι η νόσος κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο ή τον αυτοσωμικό επικρατούντα τύπο, αλλά και ότι οφείλεται σε πολλά γονίδια, καθώς και σε άλλους παράγοντες. Ακόμη, έχει περιγραφεί συσχέτιση της προεκλαμψίας με πολυμορφισμό γονιδίων που ελέγχουν την αρτηριακή πίεση, την πηκτικότητα, το μεταβολισμό ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ρενίνη, αγγειοτενσινογόνο, ενδοθηλιακή συνθετάση του νιτρικού οξειδίου, λιπάση λιποπρωτεΐνης, παράγοντας V Leiden). Όμως οι θεωρίες αυτές δεν έχουν ακόμη γίνει αποδεκτές. Οι επίτοποι που ενοχοποιούνται είναι οι 2p13-2p15-9p. Ωστόσο, οι επίτοποι αυτοί αντιπροσωπεύουν ένα μικρό ποσοστό των εκλαμπτικών περιπτώσεων, ενώ άλλοι ερευνητές δε συσχετίζουν τους επίτοπους αυτούς με τη νόσο. Επίσης, ο επίτοπος 10q22 ενοχοποιείται για την προεκλαμψία (Oudejans, 2004).

Το γονίδιο STOX1 στον επίτοπο 10q22 περιέχει πέντε μεταλλάξεις. Το γονίδιο αυτό είναι ίδιο σε αδελφές που εμφανίζουν προεκλαμψία και επομένως κληρονομείται από τη μητέρα. Φαίνεται ότι το γονίδιο αυτό κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη που συνδέεται με DNA και η οποία ελέγχει τον πολυπλοειδισμό της εξωλαχνιακής τροφοβλάστης. Τέλος, έχουν καταγραφεί μεμονωμένοι πολυμορφισμοί 28 νουκλεοτιδίων, μεταξύ των οποίων και νουκλεοτίδια που ελέγχουν τη δράση της αγγειοτενσίνης (αγγειοτενσινογόνο, υποδοχέας της αγγειοτενσίνης II τύπου 1, οξειδωτική μεθυλενική τετραυδροφυλλική αναγωγή). Καμία, ωστόσο, μετάλλαξη δε φαίνεται να προκαλεί πολύ αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, γεγονός που αποδεικνύει ότι οι μεταβολές της δραστηριότητας της αγγειοτενσίνης και το οξειδωτικό stress, δεν αποτελούν τη βασική αιτία της προεκλαμψίας (Γραμματικάκης και συν, 2010).

Πίνακας . Κλινικά σημεία προεκλαμψίας στη μητέρα

Υπέρταση: συστολική πίεση >140 mmHg, διαστολική πίεση >90 mmHg1

Πρωτεϊνουρία: πρωτεΐνη ούρων 24ώρου >300 mg

Ελαττωμένος όγκος πλάσματος: κατά 30-40% σε σχέση με τη φυσιολογική κύηση128

Οιδήματα: κατακράτηση υγρών στο διάμεσο χώρο, πολυπαραγοντική (παρατηρείται σε άνω του 50% των φυσιολογικών κυήσεων)

Ελάττωση της αιματικής ροής στη νεφρική αρτηρία
Αύξηση του ουρικού οξέος ορού: οφείλεται στην ελάττωση της κάθαρση του ουρικού οξέος από τους νεφρούς
Αύξηση τρανσαμινασών και LDH: νέκρωση ηπατοκυττάρων με διαρροή ηπατικών ενζύμων στη μητρική κυκλοφορία
Οίδημα εγκεφάλου: λόγω υπέρτασης και διαταραχής του μηχανισμού αυτορύθμισης των αγγείων
Θρομβοκυτταροπενία: Αιμοπετάλια < 150,000 κύτταρα/μμ²
Διαταραχή του πηκτικού μηχανισμού: αλλαγές στον καταρράκτη της πήξης και στον ινωδολυτικό μηχανισμό

3.2 ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Πολλές προσπάθειες έχουν γίνει προκειμένου να γίνουν κατανοητοί οι ακριβείς παθογενετικοί μηχανισμοί της προεκλαμψίας βάσει συγκεκριμένων διαγνωστικών κριτηρίων. Ωστόσο, οι περισσότερες μελέτες περιλαμβάνουν ομάδες γυναικών με εγκατεστημένη νόσο και όχι έγκυες σε πρόδρομα στάδια της νόσου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να καθίσταται δύσκολη η ακριβής διερεύνηση. Πειράματα σε ζώα απέτυχαν να διαφωτίσουν την αιτιοπαθογένεια της νόσου, λόγω του ότι τα ευρήματα των μελετών αυτών δεν έχουν εφαρμογή στο ανθρώπινο είδος. Για τους λόγους αυτούς έχουν προταθεί διάφορες θεωρίες για την αιτιοπαθογένεια της νόσου, οι οποίες αφορούν κυρίως τη μητρο-πλακουντιακή μονάδα.

1) Εμβρυοπλακουντικός Παράγοντας

Προκειμένου να προχωρήσει φυσιολογικά μια κύηση, η πρώιμη βλαστοκύστη θα πρέπει να εμφυτευθεί στο ενδομήτριο κατά τέτοιο τρόπο, ώστε να είναι δυνατή η επαρκής αιμάτωση των κοτυληδόνων του πλακούντα. Κατά τη διαδικασία αυτή, η εξωλαχνιακή κυτταροτροφοβλάστη αναπτύσσεται από τις αχοριακές χοριονικές λάχνες διαμορφώνοντας το κατάλληλο περιβάλλον στην ενδομητρική κοιλότητα. Έχουν εντοπιστεί δύο πληθυσμοί διείσδυσης εξωχοριονικών τροφοβλαστών. Πρώτον, οι τροφοβλάστες που διεισδύουν μέχρι το μυομήτριο και οι οποίοι στο τέλος της διαδικασίας διείσδυσης μετατρέπονται σε πολύ μεγάλα πολυπύρρηνα κύτταρα (Red-Horse 2004).

Φαίνεται ότι οι τροφοβλάστες αυτοί εκκρίνουν αγγειοδιασταλτικές ουσίες (π.χ. μονοξειδίο του άνθρακα και του αζώτου - CO, NO), οι οποίες δρουν στις

σπειροειδείς αρτηρίες, προτού καταστραφούν από τους ενδοαγγειακούς τροφοβλάστες. Οι ενδοαγγειακοί κυτταροτροφοβλάστες, μέσω δράσης στο τοίχωμα των σπειροειδών αρτηριών, προκαλούν διαστολή των αγγείων. Έτσι, κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, οι σπειροειδείς αρτηρίες μετατρέπονται με την επίδραση της κυτταροτροφοβλάστης, από μικρά αγγεία με μεγάλη αντίσταση σε αγγεία με μεγάλη χωρητικότητα. Η διαδικασία αυτή της διείσδυσης επιτρέπει την ανάπτυξη της εμβρυοπλακουντιακής μονάδος. Ωστόσο, να σημειωθεί ότι το επιφανειακό τμήμα των σπειροειδών αρτηριών δε μεταβάλλεται και εξακολουθεί να χαρακτηρίζεται από υψηλές αντιστάσεις.

Το αποτέλεσμα αυτών των διεργασιών είναι να μειωθεί σημαντικά η ποσότητα αίματος του μεσολάγχγιου χώρου. Έτσι, θεωρείται ότι η διαταραχή διείσδυσης της τροφοβλάστης είναι ο βασικότερος παθογενετικός μηχανισμός της προεκλαμψίας. Σε μελέτες που έχουν γίνει σε ιστολογικά παρασκευάσματα υστερεκτομηθέντων γυναικών λόγω προεκλαμψίας, απεδείχθη ότι τόσο το βάθος διείσδυσης όσο και ο αριθμός των τροφοβλαστών ήταν σημαντικά.

- Μοριακοί-κυτταρικοί παράγοντες που επηρεάζουν τη φυσιολογική πλακουντοποίηση. Με βάση τα μέχρι σήμερα υπάρχοντα δεδομένα, η διαταραχή διείσδυσης των μητροπλακουντιακών αγγείων οφείλεται στη δράση ενδογενών (ανωμαλίες της εξωχοριονικής τροφοβλάστης) και εξωγενών παραγόντων από τη μήτρα (ανωμαλίες Natural Killer Cells της μήτρας, ανωμαλίες κυτταροσυγκολλητικών μορίων στο ενδοθήλιο της μητέρας). Φαίνεται ότι οι παράγοντες αυτοί αλληλεπιδρούν μεταξύ τους με αποτέλεσμα την εκδήλωση της νόσου.

- Ανωμαλίες Natural Killer Κυτταρων της μήτρας

Τα Natural Killer λεμφοκύτταρα αποτελούν το μεγαλύτερο ποσοστό των λεμφοκυττάρων του χορίου. Κατά την αρχόμενη κύηση λειτουργούν σαν «φίλτρο» γύρω από τα κύτταρα της κυτταροτροφοβλάστης και σε αλληλεπίδραση με τους εξωλαχνιακούς τροφοβλάστες επάγουν την αγγειογένεση, μέσω παραγωγής κυτταροκινών (VEGF – αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας, PLGF - πλακουντιακός αυξητικός παράγοντας, αγγειοποιητίνη 2). Παρά το ότι τα τροφοβλαστικά κύτταρα των λαχών που ανευρίσκονται στο μητρικό αίμα εμφανίζουν έλλειψη μορίων MHC (μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας) τύπου 1

και 2, η κυτταροτροφοβλάστη που διεισδύει εμφανίζει έναν ασυνήθη συνδυασμό τέτοιων μορίων όπως, HLA-C, HLA-E, HLA-G. Τα μόρια αυτά ενώνονται με ειδικούς υποδοχείς στην επιφάνεια των Natural Killer λεμφοκυττάρων, π.χ. τους υποδοχείς killer cell immunoglobulin - like receptors (KIRs) και CD94. Το σύμπλεγμα υποδοχέα - υποστρώματος φαίνεται ότι ρυθμίζει την αλληλεπίδραση της εξωλαχνιακής τροφοβλάστης με τα Natural Killer κύτταρα του χορίου. Στο ανθρώπινο γονιδίωμα ο επίτοπος για τους υποδοχείς KIR αποτελείται από 7-15 γονίδια και εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 19q. Τα γονίδια αυτά περιέχουν πληροφορίες τόσο για την καταστολή όσο και για την ενεργοποίηση των υποδοχέων KIR. Οι επίτοποι αυτοί εμφανίζουν διαφορετική αλληλουχία γονιδίων με αποτέλεσμα να υπάρχουν πολλές μορφές.

Στον άνθρωπο τόσο τα HLA-C γονίδια, όσο και τα γονίδια KIR εμφανίζουν πολυμορφία και ως εκ τούτου σε κάθε κύηση το μόριο HLA-C της τροφοβλάστης που προέρχεται από τον πατέρα είναι διαφορετικό, ενώ επίσης διαφορετικοί είναι και οι υποδοχείς KIRs των Natural Killer Cells, που προέρχονται από τη μητέρα.

Η προεκλαμψία είναι συχνότερη σε ομόζυγες γυναίκες για τύπο γονιδίων A (δηλαδή γονίδια που κυρίως καταστέλλουν τους KIRs), συγκριτικά με γυναίκες ομόζυγες για τύπο γονιδίων B (δηλαδή γονίδια που ενεργοποιούν τους KIRs), καθώς και συγκριτικά με ετερόζυγες γυναίκες. Επίσης, ο συνδυασμός ύπαρξης του εμβρυικού HLA-C2 γονότυπου (του οποίου το προϊόν έκφρασης συνδέεται περισσότερο με τους KIR από ότι του HLA-C1) με το μητρικό AA KIR γονότυπο, συσχετίζεται συχνότερα με προεκλαμψία. Ο συνδυασμός αυτός φαίνεται ότι αποτελεί το σημαντικότερο κατασταλτικό ερέθισμα από την εξωλαχνιακή τροφοβλάστη προς τα κύτταρα NK. Έτσι, υποστηρίχτηκε η άποψη, ότι η καταστολή των μητρικών NK κυττάρων επιδρά στις διαταραχές των μητρικών αγγείων της τροφοβλάστης. Πάντως, ένα μικρό ποσοστό κύησης με έμβρυα που έχουν το γονότυπο C2 και με μητέρες που έχουν το γονότυπο AA αναπτύσσουν προεκλαμψία, γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι πιθανότατα εμπλέκονται και άλλοι παράγοντες.

- Ανωμαλίες κυτταροσυγκολλητικών μορίων στο ενδοθήλιο της μητέρας

Στη φυσιολογική κύηση οι κυτταροτροφοβλάστες καθώς διεισδύουν στο τοίχωμα της μήτρας χάνουν σταδιακά την ικανότητα να πολλαπλασιάζονται και να ρυθμίζουν την παραγωγή μεταλλοπρωτεϊνών του εξωκυτταρίου χώρου, μηχανισμοί

με τους οποίους προάγεται η μετατροπή επιθηλιακού ιστού σε ενδοθήλιο (Hiby, 2004). Οι κυτταροτροφοβλάστες καταστέλλουν τους παρόμοιους του επιθηλίου υποδοχείς (epithelial like receptors), όπως η ενδοθηλιακή (E)cadherin, αβ4, οι οποίοι αντικαθίστανται από ενδοθηλιακά κυτταροσυνδετικά μόρια όπως το κυτταροσυνδετικό μόριο αιμοπεταλίων ενδοθηλίου (PECAM), αγγειακή - ενδοθηλιακή cadherin, αγγειακό - κυτταροσυνδετικό μόριο - 1 (VCAM-1) και, τέλος, α4, α5β3 ιντεγκρίνες. Στην προεκλαμψία, η διαδικασία αυτή της μετατροπής των κυττάρων είναι επηρεασμένη και οι κυτταροτροφοβλάστες δε διαφοροποιούνται και δε διεισδύουν.

Ανοσοϊστοχημικά σε βιοψίες πλακούντων προεκλαμπτικών γυναικών παρατηρούνται πολύ χαμηλά επίπεδα αγγειακής - ενδοθηλιακής cadherin, VCAM 1 και α5β3 ιντεγκρινών, γεγονός που αποδεικνύει ότι τα κύτταρα «αδυνατούν» να εμφανίσουν ενδοθηλιακό φαινότυπο.

- Τοπική ανεπάρκεια αγγειογενετικών παραγόντων VEGF - PLGF

Αυτή η «αδυναμία» μετατροπής των κυττάρων αποδίδεται στην ανεπάρκεια, τοπικά, αγγειογενετικών παραγόντων, μεταξύ των οποίων οι VEGF και PLGF, παράγοντες που σε φυσιολογική κύηση εμφανίζονται σε μεγάλες συγκεντρώσεις. Ειδικότερα, ο VEGF επάγει την παραγωγή της ιντεγκρίνης α5β3 από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Το μόριο αυτό συσχετίζεται με την αγγειογένεση και με τη διείσδυση της κυτταροτροφοβλάστης.

Υποδοχείς VEGF των κυτταροτροφοβλαστών (FLT 1): οι κυτταροτροφοβλάστες έχουν υποδοχείς VEGF, μεταξύ των οποίων και ο Fms-like tyrosine kinase 1 (Flt 1) υποδοχέας (υποδοχέας VEGF 1). Υψηλά επίπεδα του Flt 1 παρατηρούνται στους διεισδυτικούς κυτταροτροφοβλάστες, ακόμη και έξι εβδομάδες μετά τη γονιμοποίηση, με αποτέλεσμα η ένωση του υποδοχέα με τους παράγοντες VEGF και PLGF να εμπλέκεται στους μηχανισμούς διείσδυσης και ψευδοαγγειογένεσης. Η πιθανότητα αυτή ενισχύεται και από το γεγονός ότι παρατηρείται ελαττωμένη κύτταρο - κυτταρική επικοινωνία καθώς και ελαττωμένα επίπεδα ιντεγκρίνης α1. Επίσης, πλακούντες προεκλαμπτικών γυναικών εμφανίζουν ελαττωμένα επίπεδα VEGF m-RNA, γεγονός που ενισχύει την άποψη ότι ο παράγοντας VEGF συσχετίζεται με την ανώμαλη πλακουντοποίηση (Γραμματικάκης και συν, 2010).

Τα επίπεδα του VEGF και του υποδοχέα Flt 1 είναι ελαττωμένα στην προεκλαμψία, συγκριτικά με τη φυσιολογική κύηση. Το μεγαλύτερο ποσοστό του Flt 1 που παράγεται στον πλακούντα κατά τη διάρκεια του προχωρημένου σταδίου της κύησης ανευρίσκεται σε διαλυτή μορφή (sFlt 1), η οποία υπολείπεται της αδιάλυτης μορφής του κυτταροπλάσματος και της κυτταρικής μεμβράνης. Η διαλυτή μορφή του Flt 1 εκκρίνεται σε μεγάλες ποσότητες στο αίμα, όπου ελαττώνει τα επίπεδα του ελεύθερου VEGF. Σε κυτταροτροφοβλάστες προεκλαμπτικών πλακούντων παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα sFlt 1 καθώς και sFlt 1 m-RNA59, συγκριτικά με πλακούντες φυσιολογικών κύσεων.

- Μονοξειδίο του αζώτου, συνθετάση του νιτρικού οξειδίου (NOS)

Ενδιαφερόσα είναι η παρατήρηση, ότι η αλληλεπίδραση του VEGF με τον Flt 1 επιφέρει την απελευθέρωση μονοξειδίου του αζώτου (NO), το οποίο έχει αγγειοδιασταλτική δράση⁶¹. Το NO παράγεται από το αμινοξύ L-αργινίνη με τη δράση των ισοενζύμων της συνθετάσης του νιτρικού οξειδίου (NOS) (σχήμα 1)^{61,62}. Η ενδοθηλιακή συνθετάση του νιτρικού οξειδίου (eNOS), ανευρίσκεται στο ενδοθήλιο του ομφάλιου λώρου, στο χόριο και στις λάχνες της κυτταροτροφοβλάστης. Σε διάφορες μελέτες γίνεται αναφορά στην έντονη παραγωγή της eNOS στην εξωλαχνιακή τροφοβλάστη, σε άλλες ωστόσο μελέτες δεν επιβεβαιώνεται κάτι τέτοιο. Επίσης, το NO διεγείρει τη δραστηριότητα και την παραγωγή πρωτεασών που αποδομούν μόρια του εξωκυττάριου χώρου, όπως οι MMP2, MMP9, οι οποίες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο κατά τη διαδικασία της εμφύτευσης του εμβρύου. Ακόμη, η πρωτεάση MMP2 (μεταλλοπρωτεϊνάση του εξωκυττάριου χώρου) παίζει κεντρικό ρόλο στους μηχανισμούς δράσης της ρελαξίνης, η οποία κατά την κύηση εμφανίζει αυξημένη λειτουργικότητα, με αποτέλεσμα να ελαττώνεται η μυϊκή δραστηριότητα του αγγειακού τοιχώματος μικρών αγγείων. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω ενεργοποίησης του ενδοθηλιακού υποδοχέα ενδοθηλίνης B70.

Η απελευθέρωση NO δρα αυξητικά στα εξωλαχνιακά τροφοβλαστικά κύτταρα και προάγει τη μετανάστευσή τους μέσω της αγγειοποιητίνης. Ακόμη, το NO συνδέεται με τον υποδοχέα Flt 1 και προάγει στην κυτταροτροφοβλάστη την κινητικότητα και τη διείσδυση, μεταφέροντας το μήνυμα ενεργοποίησης της

διείσδυσης από τον VEGF. Φαίνεται, λοιπόν, ότι το μονοξειδίο του αζώτου διαδραματίζει πολύ σημαντικό ρόλο στη φυσιολογική πλακουντοποίηση.

Κατά συνέπεια, γίνεται αντιληπτό για ποιο λόγο στην προεκλαμψία η κυτταροτροφοβλάστη χαρακτηρίζεται από ελαττωμένη ικανότητα παραγωγής NO. Ωστόσο, η ανεπαρκής δραστηριότητα του NO σε προεκλαμπτικούς πλακούντες, δε σημαίνει απαραίτητα και βλάβη σε επίπεδο ενζύμων, δεδομένου ότι τα επίπεδα της eNOS ανευρίσκονται φυσιολογικά. Αντίθετα, φαίνεται ότι η «ανεπάρκεια» αυτή του NO οφείλεται είτε σε ελαττωμένη δραστηριότητα της ουσίας, είτε σε ελαττωμένο χρόνο ημίσειας ζωής. Αυτό συμπεραίνεται από το ότι τα επίπεδα του κυκλικού GMP (πρόκειται για ενδοκυττάριο second messenger του NO), είναι χαμηλότερα στην πλακουντιακή κυκλοφορία εκλαμπτικών γυναικών, συγκριτικά με φυσιολογικές εγκυμοσύνες. Πιθανότατα, η μειωμένη αυτή δραστηριότητα του NO οφείλεται στην ταχεία αποδόμησή του σε νιτρικό υπεροξειδίο (ONOO⁻), ένα δυνητικά κυτταροτοξικό ανιόν. Επίσης, φαίνεται ότι το NO αλληλεπιδρά με ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, όπως π.χ. το ανιόν του υπεροξειδίου του οξυγόνου (O₂⁻).

- Ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, ρόλος της L-Αργινίνης

Πιο συγκεκριμένα, η υπερπαραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου που παρατηρείται στην προεκλαμψία, αποδίδεται στη συνθετάση NOS, η οποία μπορεί να συνθέσει και ανιόντα υπεροξειδίου του οξυγόνου. Η ακριβής ποσότητα NO και O₂⁻ που παράγεται ρυθμίζεται από τα ενδοκυττάρια επίπεδα του αμινοξέος L-Arg. Έτσι, σε επαρκή ποσότητα L-Arg, η NOS παράγει μόνο NO, με βάση πειράματα που έχουν γίνει.

Αντίθετα, έλλειψη L-Arg έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή τόσο NO όσο και O₂⁻ και των μεταβολιτών του (O⁻ NOO⁻). Λογικό είναι, λοιπόν, να θεωρείται ότι μια δυσλειτουργία της NOS μπορεί να προκαλέσει προεκλαμψία, δεδομένου ότι τα επίπεδα της L-Arg είναι μειωμένα σε λάχνες εκλαμπτικών γυναικών. Τα χαμηλά επίπεδα της L-Arg οφείλονται πιθανότατα στη δράση της αργινάσης II, η οποία υποδομεί την L-Arg σε ουρία και ορνιθικό οξύ. Το ένζυμο αυτό παρατηρείται σε αυξημένα επίπεδα στα τροφοβλαστικά κύτταρα προεκλαμπτικών γυναικών. Ο ακριβής μηχανισμός μέσω του οποίου υπερλειτουργεί η αργινάση II, δεν είναι ακόμη γνωστός. Φαίνεται πάντως, ότι όπως και σε ποντίκια έτσι και στον άνθρωπο η

τεστοστερόνη ενεργοποιεί την αργινάση II, γεγονός που εξηγεί και τα αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης στην προεκλαμψία.

Η συμμετοχή του NO και της L-Arg στην αιτιοπαθογένεια της προεκλαμψίας, στηρίζεται και στο γεγονός ότι η μακροχρόνια θεραπεία υποκατάστασης με L-Arg σε γυναίκες που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης ανωμαλιών του πλακούντα, έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση των αγγειακών αντιστάσεων και τη βελτίωση του περιγεννητικού αποτελέσματος. Αντιθέτως, η μακροχρόνια χορήγηση ανταγωνιστών L-Arg, όπως ο νιτρο-L-Arg-μεθυλ-εστερας σε εγκυμονούντα ποντίκια είχε ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη ενός συνδρόμου παρόμοιου με την προεκλαμψία (υπέρταση, πρωτεϊνουρία, IUGR) καθώς και την αύξηση των επιπέδων στο αίμα δεικτών οξειδωτικού stress.

Η διαταραχή του μηχανισμού αγγειοδιαστολής μέσω του NO έχει ως συνέπεια την αγγειοσύσπαση των εμβryo-πλακουντιακών αγγείων, η οποία με τη σειρά της συνεπάγεται την ανεπαρκή αιμάτωση, κάτι το οποίο χαρακτηρίζει τη βαριά προεκλαμψία. Η άμεση συνέπεια της διαταραχής διείσδυσης της τροφοβλάστης είναι η ανεπαρκής αιμάτωση του πλακούντα και η επακόλουθη ισχαιμία. Αυτό έχει ως συνέπεια την έκλυση παραγόντων που μπορεί να προκαλέσουν διάφορα σύνδρομα τόσο στο έμβρυο όσο και στη μητέρα.

- Παράγοντας επαγόμενος από την υποξία (HIF 1a)

Ένας παράγοντας που εκλύεται σε συνθήκες υποξίας και ο οποίος ανευρίσκεται αυξημένος σε τροφοβλαστικά κύτταρα προεκλαμψίας, είναι ο HIF1a (Hypoxia Inducible Factor), που προέρχεται από τον HIF. Ειδικότερα, ο HIF1 επιδρά στην προσαρμογή του κυττάρου σε συνθήκες έλλειψης οξυγόνου, ενεργοποιώντας τη μεταγραφή διάφορων γονιδίων. Έτσι, σε ανθρώπινες λάχνες, οι οποίες βρίσκονται σε συνθήκες υποξίας ο HIF1 διεγείρει την παραγωγή του παράγοντα TGFβ3 (μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας β3), ο οποίος δρα κατασταλτικά στην πρόιμη διαφοροποίηση της τροφοβλάστης. Ο παράγοντας αυτός ανευρίσκεται αυξημένος στους προεκλαμπτικούς πλακούντες. Η καταστολή του παράγοντα αυτού με ειδικά αντι-ολιγονουκλεοτίδια σε καλλιέργειες εκλαμπτικών λαγχών αποκαθιστά τη διεισδυτική ικανότητα των τροφοβλαστικών κυττάρων, γεγονός που ενισχύει την άποψη ότι ο παράγοντας HIF1 συμμετέχει στην παθογένεια της προεκλαμψίας (Γραμματικάκης και συν, 2010).

- Οξειδάση της Ξανθίνης (XO)

Τέλος, η ανεπαρκής αιμάτωση του πλακούντα δημιουργεί συνθήκες υποξίας, οι οποίες ευνοούν την πρόκληση οξειδωτικών βλαβών. Η υπάρχουσα υποξία προκαλεί αύξηση της δραστηριότητας της οξειδάσης της ξανθίνης (XO), η οποία ανήκει στην οικογένεια των ολοενζύμων της δεϋδρογενάσης της ξανθίνης (XDH). Πρόκειται για ένζυμα που παράγουν ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (ROS). Τόσο η XO όσο και η XDH ανευρίσκονται αυξημένες στην κυτταροτροφοβλάστη προεκλαμπτικών γυναικών. Οι μεταβολές αυτές, σε συνδυασμό με την προαναφερθείσα υπερπαραγωγή ONOO-, έχουν σαν αποτέλεσμα την απελευθέρωση ελεύθερων ριζών οξυγόνου από τον πλακούντα στη μητρική κυκλοφορία. Φαίνεται ότι οι ρίζες αυτές επιτείνουν τη μητρική ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.

II) Μητρικός παράγοντας

Οι ανωμαλίες του πλακούντα έχουν διάφορες συνέπειες στη μητέρα. Παρά το γεγονός ότι κατά την κύηση η αρτηριακή πίεση και οι περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις, φυσιολογικά, ελαττώνονται, στην προεκλαμψία παρατηρούνται αυξημένες περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις. Τα επίπεδα της αγγειοτενσίνης πλάσματος και η δραστηριότητα της ρενίνης πλάσματος είναι ελαττωμένα, ενώ η πυκνότητα του παράγοντα AT1 των αιμοπεταλίων είναι παρόμοια με τη φυσιολογική κύηση. Φαίνεται, επομένως, ότι η αυξημένη ανταπόκριση στην αγγειοτενσίνη που παρατηρείται στην προεκλαμψία δεν οφείλεται απαραίτητα στην ύπαρξη μεγαλύτερου αριθμού υποδοχέων (Γραμματικάκης και συν, 2010).

3.3 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Συμπεριλαμβάνεται ένας ρόλος για τους αγγειογόνους βιοδείκτες στη διάγνωση της προεκλαμψίας. Επί του παρόντος, η διάγνωση βασίζεται σε παραμέτρους που σχετίζονται με επιπλοκές στο τέλος των οργάνων της καθιερωμένης ασθένειας. Οι αγγειογενείς παράγοντες εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της προεκλαμψίας, η οποία μπορεί να έχει τη δυνατότητα να ταυτοποιήσει τις γυναίκες νωρίτερα στην πορεία της νόσου. Οι χαμηλές συγκεντρώσεις του μητρικού PIGF (που ορίζονται κάτω από την πέμπτη εκατοστό για κύηση ή όχι περισσότερο από 100 pg / mL) έχουν δείξει υψηλή ευαισθησία (0,96, 95% CI 0,89-0,99) και αρνητική τιμή

πρόβλεψη (0,98, 95% CI 0,93-0,995) για την πρόβλεψη της εξέλιξης της προεκλαμψίας που απαιτεί απελευθέρωση εντός 14 ημερών. Αυτές οι πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις του PIGF παρατηρήθηκαν συχνά εβδομάδες πριν από τη διάγνωση της προεκλαμψίας. Η «πρόβλεψη βραχυχρόνιας έκβασης σε έγκυες γυναίκες με υποψία προεκλαμψίας» (PROGNOSIS) μια προοπτική, πολυκεντρική μελέτη παρατηρήσεων 500 γυναικών, έδειξε ότι η αποκοπή του sFlt-1: (99,3%, 95% CI 97,9-99,9) και ευαισθησία 80% (95% CI 51,9-95,7) και 78,3% εξειδίκευση (95% CI 74,6-81,7) για προεκλαμψία. Η θετική τιμή πρόβλεψης μιας αναλογίας sFlt-1: PIGF πάνω από 38 για διάγνωση προεκλαμψίας εντός 4 εβδομάδων ήταν 36,7% (95% CI 28,4-45,7), η ευαισθησία ήταν 66,2% (95% CI 54,0-77,0) και η ειδικότητα ήταν 83,1% (95% CI 79,4-86,3). Οι συγγραφείς προτείνουν ότι σε γυναίκες στις οποίες υπάρχει προοπτική κλινικής προεκλαμψίας, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένας λόγος sFlt-1: PIGF μικρότερος από 38 για να αποκλειστεί η βραχυπρόθεσμη ανάπτυξη του συνδρόμου (Duhig et al, 2018).

Η πιο πιθανή περιοχή κλινικού αντίκτυπου για το PIGF είναι ο έλεγχος "point-of-care" σε γυναίκες που αποτελεί διαγνωστική πρόκληση για τον κλινικό ιατρό. Αυτές οι δοκιμές "point-of-care" θα μπορούσαν να έχουν σημαντικό αντίκτυπο στη χρήση των πόρων για την υγεία, αποφεύγοντας περιττές εισαγωγές για εκείνους που θα έχουν μια πιο καλοήγη πορεία νόσου και ένα μεγαλύτερο χρονικό διάστημα "παράδοσης". Μια ανάλυση εξοικονόμησης κόστους που πραγματοποιήθηκε το 2010 έδειξε ότι η προσθήκη μιας δοκιμασίας αγγειογόνου βιοδείκτη μπορεί να φτάσει σε εξοικονόμηση £ 945 ανά γυναίκα λόγω της ικανότητάς της να μειώνει τους ρυθμούς ψευδώς θετικών και ψευδώς αρνητικών διαγνώσεων σε σύγκριση με το σημερινό πρότυπο φροντίδα. Το 2016, μια ανάλυση του αντίκτυπου του προϋπολογισμού στις μονάδες μητρότητας με σύμβουλο οδήγησε στο συμπέρασμα ότι η δοκιμή του PIGF συνδέεται με μια μέση εξοικονόμηση κόστους £ 582 ανά δοκιμασμένη γυναίκα. Μια παρόμοια οικονομική αξιολόγηση της υγείας που δημοσιεύθηκε το ίδιο έτος κατέδειξε ένα κόστος £ 344 εξοικονόμηση ανά ασθενή. Τέτοιες δοκιμασίες έχουν τη δυνατότητα να βοηθήσουν στη στρωματοποίηση κινδύνου σε γυναίκες που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης προεκλαμψίας, ξεχωρίζοντας τους ασθενείς με χαμηλό PIPP για να λάβουν εντατική παρακολούθηση για να αποφευχθούν οι αρνητικές συνέπειες όπως η αποβολή του εμβρύου. Ο «παράγοντας αύξησης του πλακούντα για την αξιολόγηση και διάγνωση υπερτασικών εγκύων γυναικών: μία

κλινική κλινική δοκιμή» (PARROT) βρίσκεται σε εξέλιξη για να διαπιστωθεί εάν η προσθήκη δοκιμασίας PIGF στην τρέχουσα αντιμετώπιση των γυναικών με προεκλαμψία θα μειώσει τον χρόνο που απαιτείται για τη διάγνωση και έτσι να βελτιωθούν τα μητρικά και περιγεννητικά αποτελέσματα.

Τα εξωσώματα του πλακούντα έχουν επισημανθεί για χρήση στη διάγνωση της προεκλαμψίας. Είναι εξωκυτταρικά κυστίδια που μπορούν να μεταφέρουν το microRNA σε κύτταρα-στόχους, επηρεάζοντας τη λειτουργία τους. Υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν μη φυσιολογικά επίπεδα κυκλοφορούντων microRNAs σε κυήσεις που επηρεάζονται από προεκλαμψία. Σε μια πρόσφατη μελέτη, αποδείχθηκε ότι τα επίπεδα των κυκλοφορούντων εξωσωμάτων αυξάνεται στις εγκυμοσύνες που περιπλέκονται από την προεκλαμψία και ότι αυτή η διαφορά παρατηρείται στις κυήσεις. Η διατήρηση αυτής της διαφοράς στις κυήσεις μπορεί να υποδηλώνει έναν πιθανό ρόλο για το εξωσωματικό microRNA τόσο στην πρόβλεψη όσο και στη διάγνωση της προεκλαμψίας.

Στην πράξη, είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη ότι οι γυναίκες που ταξινομούνται με "χαμηλού κινδύνου" εγκυμοσύνη κατά την κράτηση εξακολουθούν να χρειάζονται ένα πλήρες πρόγραμμα προγεννητικής φροντίδας, συμπεριλαμβανομένης της συχνής αξιολόγησης για να αποκλειστεί η υπέρταση και η πρωτεϊνουρία (Duhig et al, 2018).

3.4 ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑΣ

Η προεκλαμψία (PE) επηρεάζει περίπου το 2-5% των εγκύων γυναικών. Είναι μια σημαντική αιτία της μητρικής και της περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Σε μια προσπάθεια να αποτραπεί η προεκλαμψία, μελετήθηκαν πολλές στρατηγικές που βασίζονται στην προγεννητική φροντίδα, την αλλαγή στον τρόπο ζωής, τα συμπληρώματα διατροφής και τα φάρμακα (Maia et al, 2012).

Πολλοί παράγοντες περιπλέκουν την πρόληψη των κρουσμάτων προεκλαμψίας. Τα περισσότερα οφείλονται στην άγνωστη αιτιολογία, στη χαμηλή προγνωστική αξία των τρεχουσών εξετάσεων διαλογής και στις διάφορες παρουσιάσεις της νόσου. Οι παρεμβάσεις που καθορίζουν μια μικρή μείωση του κινδύνου σημαίνουν ότι ένας μεγάλος αριθμός γυναικών πρέπει να αντιμετωπιστεί για

να αποφευχθεί μια ενιαία περίπτωση. Προς το παρόν, η οριστική θεραπεία παραμένει ο τοκετός και απομάκρυνση του πλακούντα. Δεν υπάρχει επίσημη συμβουλή επί του παρόντος για την αποτελεσματική προφύλαξη. Ωστόσο, δεδομένου ότι η προεκλαμψία θεωρείται ένα παγκόσμιο πρόβλημα υγείας, με σχετικά υψηλά ποσοστά μητρικής και νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας σε πολλές χώρες, προληπτικές παρεμβάσεις με μικρά ή μέτρια οφέλη μπορεί να είναι χρήσιμες (Maia et al, 2012).

Οι συμβουλές για τη μείωση του αλατιού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι μια κοινή πρακτική μεταξύ των κλινικών ιατρών, πιθανώς επειδή αυτή είναι μια έγκυρη σύσταση για υπέρτασικούς ασθενείς γενικά. Μια επισκόπηση του Cochrane που δημοσιεύθηκε το 2010 συνέκρινε το περιορισμένο διαιτητικό αλάτι με μια κανονική διατροφή κατά την εγκυμοσύνη. Συμπεριέλαβε 2 δοκιμές, με 603 γυναίκες ως συμμετέχοντες στη μελέτη. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση (RR 1,11, 95% CI 0,46 έως 2,66) με σκοπό τη μείωση της πρόσληψης αλατιού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Duley et al, 2010).

Η μείωση του κινδύνου υπέρτασης σε μη έγκυες ασθενείς με τακτική άσκηση και σωματική άσκηση θεωρήθηκε ως επιτυχής στρατηγική και επομένως προτάθηκε ότι η άσκηση και η σωματική άσκηση μπορούν να βοηθήσουν στην πρόληψη της προεκλαμψίας. Είναι σημαντικό να αξιολογηθεί εάν η άσκηση μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΠΕ και των επιπλοκών του και αν αυτά τα πιθανά οφέλη υπερτερούν των κινδύνων. Οι παρατηρητικές μελέτες της κανονικής σωματικής άσκησης αναψυχής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αναφέρουν μειωμένο κίνδυνο προεκλαμψίας, επομένως υποδείχθηκε ότι η άσκηση μπορεί ακόμη και να βοηθήσει στην πρόληψη της προεκλαμψίας. Ωστόσο, επί του παρόντος δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τυχαιοποιημένες δοκιμές που αξιολογούν την αερόβια άσκηση σε υγιείς εγκύους και σε γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο προεκλαμψίας.

Μια επισκόπηση σχετικά με αυτό το θέμα εξέτασε δύο μικρές, καλής ποιότητας μελέτες (στις οποίες συμμετείχαν 45 γυναίκες). Και οι δύο συγκρινόμενες μέτριας έντασης τακτική αερόβια άσκηση με τη συντήρηση της φυσιολογικής φυσικής δραστηριότητας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αναλύθηκαν διάφορα αποτελέσματα: η προεκλαμψία (2 δοκιμές, 45 γυναίκες, RR 0,31, 95% CI 0,01 έως 7,09), πρόωρη γέννηση (2 δοκιμές, 45 γυναίκες, RR 1,00, 95% CI 0,07 έως 13,37), (1

δοκιμή, 16 γυναίκες, RR 3,00, 95% ΚΙ 0,14 έως 64,26), με καισαρική τομή (1 δοκιμή, 29 γυναίκες, RR 0,93, 95% CI 0,22 έως 3,88). Δεδομένου ότι οι δοκιμές ήταν πολύ μικρές, δεν υπήρχαν επαρκή στοιχεία για να συμπεράνουμε τις πιθανές επιδράσεις της άσκησης στην πρόληψη της ΡΕ και των επιπλοκών της (Duley et al, 2010).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4ο

ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ HELLP

ΓΕΝΙΚΑ ΠΕΡΙ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ HELLP

Είναι γνωστό για μεγάλο χρονικό διάστημα ότι η προεκλαμψία μπορεί να σχετίζεται με αιμόλυση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα και θρομβοκυτοπενία. Ο Weinstein θεώρησε ότι τα σημεία και τα συμπτώματα αποτελούσαν μια οντότητα που διαχωρίστηκε από τη σοβαρή προεκλαμψία και το 1982 ονομάστηκε το σύνδρομο HELLP (H =Haemolysis = αιμόλυση, EL = Elevated Liver enzymes = αυξημένα ένζυμα του ήπατος, LP = χαμηλά αιμοπετάλια = Low Platelets). Το HELLP θεωρείται επί του παρόντος ως μια παραλλαγή της σοβαρής προεκλαμψίας ή μιας επιπλοκής (Haram et al, 2009).

Η διάγνωση της πλήρους μορφής του συνδρόμου HELLP απαιτεί την παρουσία και των 3 κύριων συστατικών, ενώ το μερικό ή ατελές σύνδρομο HELLP αποτελείται μόνο από 1 ή 2 στοιχεία της τριάδας (H ή EL ή LP). Το σύνδρομο HELLP, μια σοβαρή κατάσταση στην πλήρη μορφή του, συνδέεται με σημαντικό κίνδυνο για τη μητέρα και το έμβρυο. Μπορεί να προκύψει ένα ευρύ φάσμα επιπλοκών και η κατάσταση να αντιπροσωπεύει διαγνωστικά και θεραπευτικά προβλήματα, ο χρόνος και ο τρόπος παράδοσης είναι σημαντικοί.

4.1 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Το σύνδρομο «HELLP» (από τα αρχικά των κλινικών του εκδηλώσεων: Haemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count), μία ιδιαίτερα σοβαρή μορφή προεκλαμψίας, χαρακτηρίζεται από αιμόλυση, αύξηση των ηπατικών ενζύμων και ελάττωση του αριθμού των αιμοπεταλίων, και είναι υπεύθυνο για τη νοσηρότητα

και τη θνησιμότητα πολλών γυναικών. Οι νεφρικές διαταραχές, οι οποίες είναι αναστρέψιμες, συνίστανται σε ελάττωση της σπειραματικής διήθησης και της κάθαρσης (clearance) της κρεατινίνης, αύξηση του ουρικού οξέος, πρωτεϊνουρία και ελάττωση της αιματώσεως του νεφρού. Σε βαρεία προεκλαμψία εμφανίζεται ηπατικό άλγος, ισχαιμικές αλλοιώσεις του ήπατος και υποκάψιο αιμάτωμα και οι ηπατικές δοκιμασίες είναι επηρεασμένες. Παρατηρείται επίταση της διεγερσιμότητας του κεντρικού νευρικού συστήματος και αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσεως η οποία επιδεινώνεται από την υπερκαπνία, τη μεταβολική οξέωση και την υποξία. Το μεγαλύτερο ποσοστό των θανάτων από προεκλαμψία οφείλεται σε εγκεφαλικό οίδημα και εγκεφαλική αιμορραγία. Το οίδημα του λάρυγγα εμποδίζει την αναπνοή και δυσχεραίνει τη διασωλήνωση. Η έντονη αγγειοσύσπαση ελαττώνει τη μητροπλακούντια κυκλοφορία και δημιουργεί έμφρακτα και αποτιτανώσεις και πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα, με αποτέλεσμα την πρόκληση υποξίας στο έμβryo, τη γέννηση πρόωρου νεογνού ή τον εμβρυϊκό θάνατο (Βαβάτση, χ.η).

4.2 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Το σύνδρομο HELLP συμβαίνει σε περίπου 0,5 έως 0,9% όλων των κύσεων και σε 10 έως 20% των περιπτώσεων με σοβαρή προεκλαμψία. Σε περίπου το 70% των περιπτώσεων, το σύνδρομο HELLP αναπτύσσεται πριν από τον τοκετό, με συχνότητα αιχμής μεταξύ της 27ης και της 37ης εβδομάδας κύησης. Το 10% συμβαίνει πριν από την 27η εβδομάδα και το 20% πέρα από την 37η εβδομάδα κύησης. Η μέση ηλικία των εγκύων γυναικών με σύνδρομο HELLP είναι συνήθως υψηλότερη από ό,τι στις γυναίκες με προεκλαμψία. Οι περισσότερες λευκές γυναίκες με HELLP είναι πολυπαραγοντικές. Στην περίοδο μετά τον τοκετό το σύνδρομο HELLP αναπτύσσεται συνήθως εντός των πρώτων 48 ωρών σε γυναίκες που είχαν πρωτεϊνουρία και υπέρταση πριν από τον τοκετό. Αν και μεταβλητή, η έναρξη του συνδρόμου HELLP είναι συνήθως ταχεία. Η πλειοψηφία των γυναικών με το σύνδρομο HELLP είχαν υπέρταση και πρωτεϊνουρία, η οποία μπορεί να απουσιάζει σε 10-20% των περιπτώσεων. Το υπερβολικό βάρος και το γενικευμένο οίδημα προηγούνται του συνδρόμου σε περισσότερο από το 50% των περιπτώσεων.

Τα τυπικά κλινικά συμπτώματα είναι ο δεξιός ανώτερος κοιλιακός τετραγωνικός ή επιγαστρικός πόνος, ναυτία και έμετος. Ο ανώτερος κοιλιακός πόνος

μπορεί να παρουσιάζει διακυμάνσεις, παρόμοιο με το κολικό. Πολλοί ασθενείς αναφέρουν ιστορικό αδιαθεσίας μερικές ημέρες πριν από την παρουσίασή του. Έως και 30-60% των γυναικών έχουν πονοκέφαλο. περίπου 20% οπτικά συμπτώματα. Ωστόσο, οι γυναίκες με σύνδρομο HELLP μπορεί επίσης να παρουσιάζουν μη ειδικά συμπτώματα ή ανεπαίσθητα σημάδια προεκλαμψίας ή συμπτώματα που δεν ομοιάζουν με ικρό σύνδρομο. Τα συμπτώματα συνήθως συνεχώς προχωρούν και η έντασή τους συχνά αλλάζει αυθόρμητα. Το σύνδρομο HELLP χαρακτηρίζεται από έξαρση κατά τη διάρκεια της νύχτας και ανάκτηση κατά τη διάρκεια της ημέρας.

Οι γυναίκες με μερικό σύνδρομο HELLP έχουν λιγότερα συμπτώματα και αναπτύσσουν λιγότερες επιπλοκές από αυτές με την πλήρη μορφή. Ωστόσο, ένα μερικό ή ατελές σύνδρομο HELLP μπορεί να αναπτυχθεί σε μια πλήρη μορφή της διαταραχής. Μερική ή ολική αναστροφή του συνδρόμου μπορεί επίσης να συμβεί περιστασιακά, αν και σπάνια (Haram et al, 2009).

4.3 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η αιμόλυση, ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά της διαταραχής, οφείλεται σε μια μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία (Microangiopathic Haemolytic Anaemia - MAHA). Ο κατακερματισμός των ερυθροκυττάρων που προκαλείται από τη διέλευση υψηλής ταχύτητας μέσω κατεστραμμένου ενδοθηλίου φαίνεται να αντιπροσωπεύει την έκταση της εμπλοκής μικρών αγγείων με βλάβη εντόμων, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και εναπόθεση ινώδους. Η παρουσία κατακερματισμένων (σχιζοκυττάρων) ή συσσωματωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων με στύκολα (κύτταρα Burr) στο επίχρισμα περιφερικού αίματος αντικατοπτρίζει την αιμολυτική διαδικασία και υποδηλώνει έντονα την ανάπτυξη του MAHA. Πολυχρωματικά ερυθροκύτταρα παρατηρούνται επίσης σε επιχρίσματα αίματος και οι αυξημένοι αριθμοί δικτυοερυθροκυττάρων αντανακλούν την αντισταθμιστική απελευθέρωση ανώριμων ερυθρών αιμοσφαιρίων στο περιφερικό αίμα. Η καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων με αιμόλυση προκαλεί αυξημένα επίπεδα γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) στον ορό και μειωμένες συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης. Η αιμοσφαιριναιμία ή η αιμοσφαιρινουρία είναι μακροσκοπικά αναγνωρίσιμη σε περίπου 10% των γυναικών. Η απελευθερωμένη αιμοσφαιρίνη μετατρέπεται σε μη συζευγμένη χολερυθρίνη στον σπλήνα ή μπορεί να δεσμεύεται στο πλάσμα με απτοσφαιρίνη. Το

σύμπλεγμα αιμοσφαιρίνης-απτοσφαιρίνης καθαρίζεται γρήγορα από το ήπαρ, οδηγώντας σε χαμηλά ή μη ανιχνεύσιμα επίπεδα απτοσφαιρίνης στο αίμα, ακόμη και με μέτρια αιμόλυση. Για τη διάγνωση της αιμόλυσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί χαμηλή συγκέντρωση απτοσφαιρίνης (<1 g / L - <0,4 g / L) και είναι ο προτιμώμενος δείκτης αιμόλυσης. Έτσι, η διάγνωση της αιμόλυσης υποστηρίζεται από υψηλή συγκέντρωση LDH και την παρουσία μη συζευγμένης χολερυθρίνης, αλλά η απόδειξη της χαμηλής ή μη ανιχνεύσιμης συγκέντρωσης απτοσφαιρίνης είναι ένας πιο συγκεκριμένος δείκτης (Haram et al, 2009).

Η ανύψωση των ηπατικών ενζύμων μπορεί να αντανακλά την αιμολυτική διαδικασία καθώς και την ηπατική συμμετοχή. Η αιμόλυση συμβάλλει ουσιαστικά στα αυξημένα επίπεδα LDH, ενώ τα αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφεράσης (AST) και της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALAT) οφείλονται κυρίως σε ηπατική βλάβη. Η S-τρανσφεράση-α1 της γλουταθειόνης του πλάσματος (α -GST ή GST-a1) μπορεί να παρέχει έναν πιο ευαίσθητο δείκτη για οξεία βλάβη του ήπατος σε σχέση με τα AST και ALAT και να επιτρέπει προηγούμενη αναγνώριση. Ωστόσο, η μέτρηση της α -GST δεν είναι ευρέως διαθέσιμη και δεν έχει βρει ακόμα τη θέση της στη διαγνωστική διαδικασία ρουτίνας.

Η θρομβοκυτταροπενία (PLTs) <150 · 10⁹ / L) κατά την εγκυμοσύνη μπορεί να προκληθεί από θρομβοκυτταροπενία κύησης (59%), ανοσοποιητική θρομβοπενική πορφύρα (ITP) (11%), προεκλαμψία (10%) και σύνδρομο HELLP (12%). Τα PLTs <100 · 10⁹ / L είναι σχετικά σπάνια στην προεκλαμψία και την θρομβοκυτταροπενία, συχνή στην ITP και υποχρεωτική στο σύνδρομο HELLP. Η μειωμένη μέτρηση PLT στο σύνδρομο HELLP οφείλεται στην αυξημένη κατανόσή τους. Τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται και προσκολλώνται σε κατεστραμμένα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα, με αποτέλεσμα την αύξηση του κύκλου των αιμοπεταλίων με μικρότερη διάρκεια ζωής (Haram et al, 2009).

4.3.1 Διαγνωστικά κριτήρια

Επί του παρόντος, υπάρχουν δύο σημαντικοί ορισμοί για τη διάγνωση του συνδρόμου HELLP. Στο σύστημα ταξινόμησης του Tennessee, προτείνονται αυστηρά κριτήρια για το «αληθινό» ή «πλήρες» σύνδρομο HELLP. Η ενδοαγγειακή αιμόλυση διαγιγνώσκεται από μη φυσιολογικό επίχρισμα περιφερικού αίματος, αυξημένη

χολερυθρίνη ορού ($\geq 20,5 \mu\text{mol} / \text{L}$ ή $\geq 1,2 \text{ mg} / 100 \text{ mL}$) και αυξημένα επίπεδα LDH (> 600 μονάδες / L (U / L)).

Table 1

Main diagnostic criteria of the HELLP syndrome

HELLP class	Tennessee Classification	Mississippi classification
1	Platelets $\leq 100 \cdot 10^9/\text{L}$	Platelets $\leq 50 \cdot 10^9/\text{L}$
	AST $\geq 70 \text{ IU/L}$	AST or ALT $\geq 70 \text{ IU/L}$
	LDH $\geq 600 \text{ IU/L}$	LDH $\geq 600 \text{ IU/L}$
2		Platelets $\leq 100 \cdot 10^9/\text{L}$ $\geq 50 \cdot 10^9/\text{L}$
		AST or ALT $\geq 70 \text{ IU/L}$
		LDH $\geq 600 \text{ IU/L}$
3		Platelets $\leq 150 \cdot 10^9/\text{L}$ $\geq 100 \cdot 10^9/\text{L}$
		AST or ALT $\geq 40 \text{ IU/L}$
		LDH $\geq 600 \text{ IU/L}$

In The Mississippi-Triple Class System, a further classification of the disorder is based on the nadir PLT count any time during the course of the disease (Table 1) [7]. Class 1 and class 2 are associated with haemolysis (LDH $> 600 \text{ U/L}$) and elevated AST ($\geq 70 \text{ U/L}$) concentration, while class 3 requires only LDH $> 600 \text{ U/L}$ and AST $\geq 40 \text{ U/L}$ in addition to the specific PLT count [7,33,34]. Class 3 HELLP syndrome is considered as a clinical significant transition stage or a phase of the HELLP syndrome which has the ability of progression [34].

Εικόνα : Διαγνωστικά κριτήρια HELLP. Πηγή: Haram Kjell, Einar Svendsen, and Ulrich Abildgaard (2009). *The HELLP syndrome: Clinical issues and management. A Review. BMC Pregnancy Childbirth. 2009; 9: 8.*

Στο Σύστημα Μισσισιπή-Τριπλής Τάξης, μια περαιτέρω ταξινόμηση της διαταραχής βασίζεται στον αριθμό των PLD των nadir οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της νόσου. Η κατηγορία 1 και η τάξη 2 σχετίζονται με αιμόλυση (LDH $> 600 \text{ U} / \text{L}$) και αυξημένη συγκέντρωση AST ($\geq 70 \text{ U} / \text{L}$), ενώ η κατηγορία 3 απαιτεί μόνο LDH $> 600 \text{ U} / \text{L}$ και AST $\geq 40 \text{ U} / \text{L}$, ο ειδικός αριθμός PLT. Το σύνδρομο HELLP κατηγορίας 3 θεωρείται ως ένα κλινικά σημαντικό στάδιο μετάβασης ή μια φάση του συνδρόμου HELLP που έχει την ικανότητα εξέλιξης.

Η διάγνωση των συνδρόμων HELLP έχει συχνά βασιστεί σε διαφορετικά κριτήρια. Η κατάσταση μπορεί να διαγνωστεί απλώς με βιοχημικές ενδείξεις. Μερικοί συγγραφείς απαιτούν την παρουσία σοβαρής προεκλαμψίας μαζί με βιοχημική τεκμηρίωση για τη διάγνωση HELLP. Άλλοι ασχολούνται με το σύνδρομο HELLP ως μερικό ή ατελές HELLP [43,44]. Ορισμένες μελέτες έχουν συμπεριλάβει γυναίκες με έλλειψη υποψίας ή απόδειξη αιμόλυσης.

Το σύνδρομο ELLP έχει περιγραφεί όπου δεν υπήρξε αιμόλυση. Η χρήση διαφορετικών ορισμών δυσχεραίνει τη σύγκριση των δημοσιευμένων δεδομένων. Το κατώτατο όριο των φυσιολογικών τιμών LDH μπορεί να είναι πολύ χαμηλότερο από 600 U / L, ανάλογα με την υιοθετημένη εργαστηριακή μέθοδο. Σαφώς, η χρησιμοποιούμενη μέθοδος ανάλυσης είναι σημαντική για το φάσμα των διαγνωστικών αναφορών (Haram et al, 2009).

4.3.2 Διαφορική διάγνωση

Το σύνδρομο HELLP μπορεί να διαγνωστεί λανθασμένα ως ιική ηπατίτιδα, χολαγγειίτιδα και άλλες οξείες ασθένειες. Άλλες λιγότερο συχνές, αλλά σοβαρές καταστάσεις που μπορεί να μιμηθούν HELLP, περιλαμβάνουν Ανοσολογική θρομβοκυτοπενία (Immunologic thrombocytopenia ITP), οξύ λιπώδες ήπαρ της εγκυμοσύνης (Acute fatty liver of pregnancy - AFLP), αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (Haemolytic uremic syndrome - HUS), θρομβωτική θρομβοκυτταροπενική πορφύρα (Thrombotic thrombocytopenic purpura- TTP) και συστηματικό ερυθματώδη λύκο (Systemic lupus erythematosus- SLE). Αυτές οι παθήσεις συνδέονται με την υψηλή θνησιμότητα της μητέρας και μπορεί να προκαλέσουν μακροχρόνιες κρίσεις. Μπορεί να μπερδευτούν για ένα σύνδρομο HELLP και απαιτείται προσεκτική διαγνωστική αξιολόγηση καθώς η θεραπεία τους είναι τελείως διαφορετική.

Τα κλινικά σημεία της AFLP ποικίλλουν και υπάρχει σημαντική αλληλεπικάλυψη των κλινικών και βιοχημικών χαρακτηριστικών με το σύνδρομο HELLP. Η AFLP εμφανίζεται συνήθως μεταξύ της 30ης και της 38ης εβδομάδας κύησης με ιστορικό αδιαθεσίας 1 έως 2 εβδομάδων, ανορεξίας, ναυτίας, εμέτου, μέσου επιγαστρικού ή δεξιού άνω κοιλιακού άλγους, κεφαλαλγίας και ίκτερου. Η υπέρταση και η πρωτεϊνουρία συνήθως απουσιάζουν. Περαιτέρω εξέταση αποκαλύπτει την αιμοσυγκέντρωση, τη μεταβολική οξέωση, την οξεία ηπατική ανεπάρκεια και τη χαμηλού βαθμού διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη (DIC) με φυσιολογικό ή μετρίως υποτονικό αριθμό PLT, παρατεταμένο χρόνο προθρομβίνης (PT) και μερικό χρόνο θρομβοπλαστίνης (PTT), χαμηλό ινωδογόνο ορού και συγκεντρώσεις αντιθρομβίνης. Οι μη φυσιολογικές εξετάσεις αίματος περιλαμβάνουν επίσης λευκοκυττάρωση, αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης, ουρικού οξέος, αμμωνίου

και ηπατικών ενζύμων όπως αλκαλική φωσφατάση, AST, ALAT και χολερυθρίνη. Η υπογλυκαιμία και η παράταση του χρόνου προθρομβίνης μπορούν να διακρίνουν την AFLP από το σύνδρομο HELLP. Η υπερηχογραφική εξέταση του ήπατος μπορεί να αποκαλύψει αυξημένη ηχογένεια σε σοβαρές περιπτώσεις AFLP. Η ηλεκτρονική τομογραφία (CT) μπορεί να δείξει μειωμένη ή διάχυτη εξασθένηση στο ήπαρ. Η βιοψία του ήπατος συνιστάται ως η τυπική διαδικασία για την επιβεβαίωση της διάγνωσης, αλλά απαιτεί αποδεκτή αιμοστατική λειτουργία. Η γαστρεντερική αιμορραγία, η οξεία νεφρική ανεπάρκεια και η παγκρεατίτιδα μπορεί να περιπλέξουν την AFLP. Οι περισσότερες γυναίκες βελτιώνονται κατά τη διάρκεια 1 έως 4 εβδομάδων μετά τον τοκετό, αλλά η AFLP μπορεί να εμφανιστεί στην επόμενη εγκυμοσύνη.

Το ITP είναι ένα κλινικό σύνδρομο με θρομβοπενία που μπορεί να εκδηλωθεί ως διαταραχή αιμορραγίας με πορφύρα και πετέχιες. Η εγκυμοσύνη δεν αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης του ITP ούτε επιδεινώνει μια προϋπάρχουσα νόσο. Ακόμη και με πολύ χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων, στις περισσότερες περιπτώσεις δεν υπάρχει ούτε μητρική ούτε εμβρυϊκή νοσηρότητα ή θνησιμότητα.

Τα HUS και TTP είναι θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες που μοιράζονται μερικά από τα παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου HELLP, συμπεριλαμβανομένης της ενδοθηλιακής βλάβης, της συσσωμάτωσης των αιμοπεταλίων, του μικροθρομβίου, της θρομβοκυτταροπενίας και της αναιμίας. Μη φυσιολογικό επίχρισμα αίματος, αυξημένα επίπεδα LDH και κρεατινίνης μπορεί να βοηθήσουν στη διαφοροποίηση. Ο μικροαγγειακός τραυματισμός στο HUS επηρεάζει κυρίως τα νεφρά. Το HUS αναπτύσσεται συνήθως στην περίοδο μετά τον τοκετό, με σημεία και συμπτώματα νεφρικής ανεπάρκειας. Ωστόσο, οι περισσότερες περιπτώσεις εμφανίζονται σε παιδιά και εφήβους προκαλούμενες από συγκεκριμένη εντεροτοξίνη που παράγεται από την *Escherichia coli* O157: H7. Σπάνιες μορφές μπορεί να οφείλονται σε γενετική ανωμαλία στο σύστημα συμπληρώματος. Η TTP, η οποία είναι εξαιρετικά σπάνια κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, χαρακτηρίζεται από νευρολογική δυσλειτουργία, πυρετό, κοιλιακό άλγος και αιμορραγία. Το φάσμα των νευρολογικών ανωμαλιών εκτείνεται από τον πονοκέφαλο έως τις οπτικές διαταραχές, σύγχυση, αφασία, παροδική paresis, αδυναμία και επιληπτικές κρίσεις. Τα υψηλά επίπεδα του παράγοντα von Willebrand με υψηλό μοριακό βάρος στον μητρικό ορό αντανακλούν την ουσιαστική απουσία του μεταλλοπρωτεάσης

ADAMTS13 που απαιτείται για τον έλεγχο του επιπέδου του παράγοντα (Haram et al, 2009).

4.4 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Εργαστηριακά όρια που υποδηλώνουν κίνδυνο σοβαρής μητρικής νοσηρότητας άνω του 75% είναι συγκέντρωση LDH > 1400 U / L, AST > 150 U / L, ALAT > 100 U / L και συγκέντρωση ουρικού οξέος > 7,8 mg / 100 ml (> 460 μmol / L). Είναι ενδιαφέρον ότι τα κλινικά συμπτώματα, όπως ο πονοκέφαλος, οι οπτικές μεταβολές, ο επιγαστρικός πόνος και η ναυτία-έμετος, έχουν προταθεί ως καλύτεροι προγνωστικοί παράγοντες για την αρνητική μητρική έκβαση από τις εργαστηριακές παραμέτρους (Cavkaytar et al, 2007).

Η αυθόρμητη θραύση ενός υποκαψιακού ηπατικού αιματώματος κατά την εγκυμοσύνη είναι μια σπάνια, αλλά απειλητική για τη ζωή επιπλοκή που εμφανίζεται 1 σε 40.000 έως 1 στις 250.000 δόσεις και περίπου 1% έως <2% των περιπτώσεων με το σύνδρομο HELLP. Η ρήξη συμβαίνει συχνότερα στο σωστό λοβό του ήπατος. Τα συμπτώματα είναι ο αιφνίδιος πόνος στον επιγαστρικό και στο δεξιό άνω κοιλιακό τεταρτημόριο που ακτινοβολεί στην πλάτη, ο δεξιός πόνος στους ώμους, η αναιμία και η υπόταση. Η πάθηση μπορεί να διαγνωστεί με εξέταση υπερήχων, CT ή μαγνητικού συντονισμού (MRI). Η ρήξη του ήπατος μπορεί επίσης να συμβεί κατά την περίοδο μετά τον τοκετό (Gilboa et al, 2006). Μερικές περιπτώσεις εμφράγματος του ήπατος που σχετίζονται με το σύνδρομο αντιφωσfolιπιδίων και το σύνδρομο HELLP έχουν αναφερθεί. Έχουν αναφερθεί ακόμη και υποτροπιάζουσες θρομβώσεις βαθιάς φλέβας και βλάβες του παλαμικού δέρματος σε μια γυναίκα με μετάλλαξη γονιδίου προθρομβίνης 20210a και αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα που περιπλέκονται από το σύνδρομο HELLP (Asherson et al, 2007).

Η διμερής μόνιμη απώλεια της όρασης που σχετίζεται με αμφιβληστροειδοπάθεια (παρόμοια με Pursher) είναι μια σπάνια οφθαλμική επιπλοκή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετές αναφορές περιπτώσεων σχετικά με εγκεφαλική αιμορραγία που σχετίζονται με το σύνδρομο HELLP. Ο κίνδυνος του εγκεφαλικού επεισοδίου δεν αυξάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Ωστόσο, ο κίνδυνος εγκεφαλικού εμφράγματος και ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας αυξάνεται μερικές εβδομάδες μετά την παράδοση. Αυτό αντικατοπτρίζεται από μερικές αναφορές περιστατικών εγκεφαλικού εμφράγματος μετά την παράδοση ως επιπλοκή στο σύνδρομο HELLP. Οι απειλητικές για τη ζωή νευρολογικές επιπλοκές του συνδρόμου HELLP είναι σπάνιες αλλά περιλαμβάνουν μεγάλη αιμορραγία εγκεφαλικού ή εγκεφαλικού στελέχους, θρόμβωση και εμφράγματα ή εγκεφαλικό οίδημα που περιπλέκεται από την κήλη εγκεφάλου. Το αιματώδες τραύμα και η λοίμωξη είναι συχνά φαινόμενα σε γυναίκες με το σύνδρομο HELLP που υποβάλλονται σε καισαρική τομή (Haram et al, 2009).

4.5 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ HELLP

Γενικά, υπάρχουν τρεις σημαντικές επιλογές για τη διαχείριση των γυναικών με σοβαρή προεκλαμψία και σύνδρομο HELLP. Αυτά περιλαμβάνουν:

- 1) Άμεσος τοκετός, η οποία είναι η πρωταρχική επιλογή σε 34 εβδομάδες κύησης ή αργότερα.
- 2) Τοκετός εντός 48 ωρών μετά την αξιολόγηση, σταθεροποίηση της μητρικής κλινικής κατάστασης και θεραπεία CS. Στις 27 έως 34 εβδομάδες κύησης, αυτή η επιλογή φαίνεται κατάλληλη και ορθολογική για την πλειονότητα των περιπτώσεων.
- 3) Η ενδεχόμενη (συντηρητική) αντιμετώπιση για περισσότερο από 48-72 ώρες μπορεί να θεωρηθεί σε έγκυες γυναίκες πριν από την κύηση 27 εβδομάδων. Σε αυτή την περίπτωση, συχνά χρησιμοποιείται θεραπεία CS, αλλά τα σχήματα ποικίλλουν σημαντικά.

Συντηρητική διαχείριση (> 48 ώρες)

Μελετήθηκαν μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές με στόχο τη σύγκριση της συντηρητικής με την επιθετική αντιμετώπιση με την άμεση παράδοση των γυναικών με το σύνδρομο HELLP. Ωστόσο, η αναμενόμενη αντιμετώπιση πριν από την ολοκλήρωση της κύησης 34 εβδομάδων μπορεί να είναι αποδεκτή επιλογή σε επιλεγμένες περιπτώσεις, εάν εκτελείται σε μονάδες τριτοβάθμιας περίθαλψης υπό

στενή παρακολούθηση της μητέρας και του εμβρύου (π.χ. αντιυπερτασική θεραπεία, υπερηχογράφημα και εξέταση Doppler). Τα πιθανά πλεονεκτήματα λόγω της περιορισμένης παράτασης της εγκυμοσύνης θα πρέπει να σταθμίζονται προσεκτικά έναντι των αυξημένων κινδύνων για επιπλοκές της μητέρας και του εμβρύου (abruptio placentae, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, πνευμονικό οίδημα, DIC, περιγεννητικός θάνατος και θάνατος μητέρας). Εάν η κατάσταση της μητέρας επιδεινωθεί, η άμεση καισαρική τομή είναι αναπόφευκτη. Η συντηρητική θεραπεία αντενδείκνυται σε γυναίκες με DIC.

Το ευεργέτημα της προσωρινής αντιμετώπισης του συνδρόμου HELLP τίθεται υπό αμφισβήτηση. Ορισμένοι συγγραφείς προειδοποιούν ότι η αναμενόμενη διαχείριση θα βελτιστοποιήσει την κατάσταση της μητέρας πριν από τον τοκετό πέραν των 24-48 ωρών ή δεν θα ληφθεί υπόψη η συντηρητική διαχείριση. Ωστόσο, η επικείμενη διαχείριση εγκύων γυναικών με σύνδρομο HELLP απομακρυσμένη από τον όρο είναι συνηθισμένη πρακτική στις Κάτω Χώρες, εξαρτώμενη από την ασφάλεια της μητέρας.

Θεραπεία με κορτικοστεροειδή (CS)

Ανεξάρτητα από την υποκείμενη κατάσταση, η πρόωρη παράδοση (<37 εβδομάδες κύησης) φέρει τον κίνδυνο εμφάνισης RDS σε νεογνά λόγω της ανεπαρκούς παραγωγής επιφανειοδραστικών ουσιών στους εμβρυϊκούς πνεύμονες. Τα νεογνά μπορούν να υποβληθούν σε θεραπεία με CS. Η θεραπεία με προγεννητική CS έχει αποδειχθεί ότι επιταχύνει την ωρίμανση των εμβρυϊκών πνευμόνων μέσω μιας πολύπλοκης αλληλεπίδρασης ορμονικής και ενδοκυτταρικής σηματοδότησης που οδηγεί στη διαφοροποίηση της οδού λιπιδίων-πρωτεϊνικής επιφανειοδραστικής ουσίας και μέσω λιγότερο καλά καθορισμένων αυξήσεων της συμμόρφωσης των πνευμόνων. Ο εμβρυϊκός πνεύμονας πρέπει να είναι βιολογικώς έτοιμος για ένα CS για να "προκαλέσει" την ωρίμανση. Στους ανθρώπους αυτό το παράθυρο βιολογικής ετοιμότητας των πνευμόνων φαίνεται να εμφανίζεται συχνότερα μεταξύ της κύησης ηλικίας 26 και 33 εβδομάδων (Stiles, 2007).

Πρόσφατα, η βηταμεθαζόνη, αντί της δεξαμεθαζόνης, έχει προταθεί ως φάρμακο επιλογής για την προώθηση της ωρίμανσης των εμβρυϊκών πνευμόνων στην απειλητική πρόωρη διανομή (Jobe & Soll, 2004). Σε κλινικές μελέτες καθώς και σε μελέτες παρατήρησης, η προγεννητική θεραπεία με CS συνοδεύεται από μειωμένο

κίνδυνο IVH και CP [105]. Η βηταμεθαζόνη μπορεί να είναι ασφαλέστερη και πιο προστατευτική του ανώριμου εγκεφάλου από τη δεξαμεθαζόνη.

Σε μια αναδρομική μελέτη κούρτης από τους Baud et al. που περιλάμβανε 883 βρέφη με ηλικία κύησης μεταξύ 24 και 31 εβδομάδων αναφέρθηκε λόγος πιθανότητας (OR) για κυστική περιφεριακή λευκομαλάκωση 0,5 (95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 0,3-0,9) για τη βηταμεθαζόνη σε σύγκριση με καμία θεραπεία και 1,5 (95% CI 0,8-2,9) για την ομάδα που έλαβε θεραπεία με δεξαμεθαζόνη. Η θεραπεία της σοβαρής προεκλαμψίας με τη βηταμεθαζόνη στο χρονικό διάστημα μεταξύ της κύησης ηλικίας 26 και 34 εβδομάδων έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά το ρυθμό του RDS, IVH και του περιγεννητικού θανάτου σε πρόωρο τοκετό. Μια ενημερωμένη έκδοση του Cochrane από το 2006 υποστήριζε μια μόνο πορεία προγεννητικού CS (12 mg βηταμεθαζόνης δύο φορές) σε ηλικίες κύησης μεταξύ της 26ης και 35ης εβδομάδας κύησης. Έτσι, υποστηρίζεται μια ενιαία πορεία της ΣΚΠ για την απειλή της πρόωρης χορήγησης, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής προεκλαμψίας (Haram et al, 2009).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5ο

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΚΛΑΜΨΙΑΣ

Εκλαμψία χαρακτηρίζεται η προεκλαμπτική κατάσταση η οποία επιπλέκεται με γενικευμένους επιληπτοειδείς σπασμούς, χωρίς να προϋπάρχει νευρολογική διαταραχή. Το ποσοστό της εκλαμψίας κυμαίνεται μεταξύ 0,2 και 0,67% των κύησεων, το ποσοστό των μητρικών θανάτων μεταξύ 0 και 12% των κύησεων και το ποσοστό της περιγεννητικής θνησιμότητας μεταξύ 20 και 30%. Η προεκλαμψία εμφανίζεται συχνότερα (65%) στις πρωτότοκες. Στις πολύτοκες συμβάλλουν συνήθως προδιαθεσικοί παράγοντες, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η πολλαπλή ή η μύλη κύηση και το οικογενειακό ιστορικό προεκλαμψίας (Βαβάτση, χ.η).

5.1 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Δύο υποθέσεις υπάρχουν σχετικά με τις αγγειακές μεταβολές που σχετίζονται με την εκλαμψία. Ο αγγειόσπασμος που προκαλεί τοπική ισχαιμία θα έχει ως αποτέλεσμα αρτηριακή νέκρωση και διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, που οδηγεί σε εγκεφαλικό οίδημα. Οι αγγειογραφικές μελέτες έχουν δείξει εγκεφαλικό οίδημα και αγγειόσπασμο. Αντιθέτως, η αγγειοσυστολή μπορεί να είναι προστατευτική και όχι παθολογική αντίδραση σε ακραίες αρτηριακές πιέσεις. Μπορεί να αποτρέψει μια ανεξέλεγκτη αύξηση της αρτηριακής διάχυσης και βλάβη της περιφερικής μικροκυκλοφορίας. Σε υψηλές αρτηριακές πιέσεις, ο αγγειακός λείος μυς μπορεί να φθάσει στα όρια της αντοχής του και στη συνέχεια να διασταλεί. Τα μικρά τμήματα αγγειοδιασταλώνουν πρώτα, αλλά επεκτείνονται. Αυτή η αλληλουχία μπορεί να παρουσιαστεί κατά τη διάρκεια της πειραματικής υπέρτασης. Η διαστολή σχετίζεται με βλάβη στο τοίχωμα του αγγείου, εστιακό οίδημα και παθητική αύξηση της εγκεφαλικής ροής αίματος. Ποιος από αυτούς τους μηχανισμούς είναι υπεύθυνος

για τις αλλαγές στην εκλαμψία είναι άγνωστος. Τόσο το αγγειογόνο όσο και το κυτταροτοξικό οίδημα έχουν δειχθεί στην εκλαμψία. Μελέτες που χρησιμοποίησαν εικόνες MR με διάχυση διαπίστωσαν ότι αυτές οι περιοχές υπερευαισθησίας στο MR είχαν εμφανή υψηλή τιμή συντελεστή διάχυσης, ενδεικτική αγγειογένεσης και όχι κυτταροτοξικό οίδημα.

Μέχρι σήμερα, οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει ότι σε καθιερωμένη προεκλαμψία / εκλαμψία, εμφανίζονται σημαντικές αλλαγές στην εγκεφαλική αιμοδυναμική που σχετίζεται με τον αγγειόσπασμο και την υπέρμετρη διάχυση. Παρόλα αυτά, ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο οι γυναίκες υφίστανται το γεγονός αυτό κατά τη διάρκεια της προεκλαμψίας είναι άγνωστος. Οι μελέτες πρέπει να σχεδιάζονται για να εκτιμηθεί η πρόβλεψη της εκλαμψίας για τη βελτίωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας της μητέρας και του νεογνού (Williams & Galerneau, 2015).

5.2 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η εκλαμψία ορίζεται ως η εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή κατά τη διάρκεια / μετά τον τοκετό σε μια γυναίκα με προεκλαμψία. Σχεδόν όλες οι περιπτώσεις συμβαίνουν στο τρίτο τρίμηνο (91%), μετά από 28 εβδομάδες εγκυμοσύνης. Εκλαμψία που εμφανίζεται πριν από 20 εβδομάδες κύησης μπορεί να συμβεί σε περιπτώσεις μοριακού ή υδρόπνου εκφυλισμού του πλακούντα με ή χωρίς ένα συνυπάρχον έμβρυο Σπασμοί στο πρώτο μισό της εγκυμοσύνης με συσχέτιση με την υπέρταση και την πρωτεϊνουρία πρέπει να θεωρείται ως εκλαμψία.

Η επίπτωση της εκλαμψίας κυμαίνεται μεταξύ 0,2-0,5% όλων των τοκετών σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας. Η συχνότητα που αναφέρθηκε είναι συνήθως πολύ υψηλότερη στην τριτοβάθμια τα ιατρικά κέντρα παραπομπής και σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν προγεννητική Φροντίδα. Μία παγκόσμια μείωση της επίπτωσης της εκλαμψίας υποστηρίζεται από μελέτες στις Ηνωμένες Πολιτείες, το Ηνωμένο Βασίλειο και τον Καναδά. Ο ρυθμός είναι 30 φορές υψηλότερες στις αναπτυσσόμενες χώρες. Σε ασθενείς με συνεχιζόμενη εμφάνιση κρίσεων θα πρέπει να χορηγείται αντισπασμωδική θεραπεία όταν το μαγνήσιο και το θειικό άλας είναι

ανεπαρκές για τον έλεγχο τους. Αυτές οι ασθενείς σπάνια συνεχίζουν να αναπτύσσουν επιληψία. Μία γρήγορη αύξηση της αρτηριακής πίεσης που ακολουθείται από τους σπασμούς συνήθως προηγούνται από συμπτώματα πονοκεφάλου ή οπτικές διαταραχές.

Πολλά κλινικά συμπτώματα είναι ενδεικτικά διάγνωσης της εκλαμψίας: επίμονοι ινιακοί ή μετωπικοί πονοκέφαλοι, θολή όραση, φωτοφοβία, επιγαστρικό ή δεξιό ανώτερο τεταρτημόριο πόνο και αλλοιωμένη νοητική κατάσταση. Στις περισσότερες περιπτώσεις μπορεί να παρατηρηθεί τουλάχιστον ένα από αυτά τα συμπτώματα σε 59-75% των περιπτώσεων. Προηγείται ο επιγαστρικός ή ο δεξιός άνω πόνος (ηπατικό έμφραγμα) και αιμορραγία ή καταστροφικό αιμάτωμα. Μια δημογραφική έρευνα για την εκλαμψία – BEST (British Survey Team Eclampsia) στο Ηνωμένο Βασίλειο, ανέφερε ότι το 50% των γυναικών με εκλαμψία είχε πονοκέφαλο που προηγήθηκε σπασμών, το 19% οπτικές διαταραχές και το 19% παραπονέθηκε για επιγαστρικό πόνο. Στην πρόωρη εκλαμψία βρέθηκαν να είναι περισσότερο πιθανόν να προηγηθούν προδρομικά συμπτώματα (Gasnier, 2016).

5.3 ΧΡΟΝΟΣ ΕΝΑΡΞΗΣ ΤΗΣ ΕΚΛΑΜΨΙΑΣ

Η αρχή των εκλαμπτικών σπασμών μπορεί να είναι κατά τη διάρκεια του τοκετού, ή μετά την περίοδο τοκετού. Η αναφερόμενη συχνότητα των σπασμών πριν τον τοκετό μεταξύ της πρόσφατης αλληλουχίας έχει κυμανθεί από 38 έως 53% ενώ η συχνότητα εκλαμψίας μετά τον τοκετό έχει κυμανθεί από 11 έως 44%. Αν και οι περισσότερες περιπτώσεις εκλαμψίας μετά τον τοκετό εμφανίζονται μέσα στις πρώτες 48 ώρες, μερικές περιπτώσεις μπορούν να αναπτυχθούν 48 ώρες μετά τον τοκετό. Στις τελευταίες περιπτώσεις, μια εκτενής νευρολογική αξιολόγηση μπορεί να απαιτηθεί για να αποκλείσει την παρουσία άλλης εγκεφαλικής παθολογίας (Sibai, 2005; Chames, 2002; Mattar, 2000).

Σχεδόν όλες οι περιπτώσεις της εκλαμψίας (91%) αναπτύσσονται στο τρίτο τρίμηνο (≥ 28 εβδομάδες). Οι υπόλοιπες περιπτώσεις εμφανίζονται μεταξύ 21 έως 27 εβδομάδων κύησης (7.5%), ή πριν από τις 20 εβδομάδες κύησης (1.5 τοις εκατό). Εκλαμψία που εμφανίζεται πριν από την 20η εβδομάδα της κύησης συνδέεται γενικά με το μη μοριακό ή υδροπικό εκφυλισμό του πλακούντα με ή χωρίς ένα συνυπάρχον έμβρυο (Mattar, 2000).

Αν και σπάνιο, η εκλαμψία μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια του πρώτου μισού της εγκυμοσύνης χωρίς το μη μοριακό εκφυλισμό του πλακούντα. Αυτές οι γυναίκες μπορούν να έχουν κακή διάγνωση έχοντας υπερτασική εγκεφαλοπάθεια, αναταραχή σύλληψης, ή TTP. Οι γυναίκες στις οποίες οι σπασμοί αναπτύσσονται σε συνδυασμό με την υπέρταση και την πρωτεϊνουρία κατά τη διάρκεια του πρώτου μισού της εγκυμοσύνης πρέπει να εξεταστούν ότι όντως έχουν εκλαμψία μέχρι αποδείξεως του εναντίου. Αυτές οι γυναίκες πρέπει να έχουν μια εξέταση υπερήχου της μήτρας για να αποκλείσουν τη μοριακή εγκυμοσύνη ή τον υδρωπικό ή κυστικό εκφυλισμό του πλακούντα. Πρέπει επίσης να έχουν μια εκτενή νευρολογική και ιατρική αξιολόγηση για να αποκλειστεί μια άλλη παθολογική διαδικασία (Mattar, 2000, Sibai, 2005).

Η πρόσφατη-εκλαμψία μετά τον τοκετό ορίζεται ως η εκλαμψία που εμφανίζεται περισσότερο από 48 ώρες αλλά λιγότερο από 4 εβδομάδες μετά από τον τοκετό. Ιστορικά, η εκλαμψία θεωρήθηκε ότι δεν εμφανίζεται περισσότερο από 48 ώρες μετά από τον τοκετό. Εντούτοις, διάφορες πρόσφατες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει την ύπαρξη της πρόσφατης-εκλαμψίας μετά τον τοκετό. Αυτές οι γυναίκες έχουν τα σημάδια και τα συμπτώματα σύμφωνα με την προεκλαμψία σε συνδυασμό με τους σπασμούς. Μερικές από αυτές τις γυναίκες θα καταδείξουν μια κλινική εικόνα προεκλαμψίας κατά τη διάρκεια του τοκετού ή αμέσως μετά τον τοκετό (56 τοις εκατό), ενώ άλλες καταδεικνύουν αυτά τα κλινικά συμπεράσματα για πρώτη φορά περισσότερο από 48 ώρες μετά από τον τοκετό (44%). Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι η πρόσφατη-μετά τον τοκετό εκλαμψία αναπτύχθηκε παρά τη χρήση του προφυλακτικού θειικού άλατος μαγνησίου κατά τη διάρκεια του τοκετού και για τουλάχιστον 24 ώρες μετά τον τοκετό στις προηγουμένως διαγνωσθείσες προεκλαμπτικές γυναίκες.

Επομένως, γυναίκες στις οποίες οι σπασμοί αναπτύσσονται σε συνδυασμό με την υπέρταση ή την πρωτεϊνουρία ή με πονοκέφαλους ή τη θολή όραση μετά από 48 ώρες από τον τοκετό πρέπει να εξετασθούν ότι έχουν εκλαμψία και να αντιμετωπιστούν αρχικώς υπό αυτήν τη μορφή (Chames, 2002; Mattar, 2000).

5.4 ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΕΚΛΑΜΨΙΑΣ

Τα εμφανιζόμενα συμπτώματα, τα κλινικά αποτελέσματα, και αρκετά από τα εργαστηριακά αποτελέσματα επικαλύπτουν έναν αριθμό ιατρικών και χειρουργικών καταστάσεων. Η πιο συνηθισμένη αιτία σπασμών που αναπτύσσεται σε σχέση με την υπέρταση ή την πρωτεϊνουρία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι η εκλαμψία. Σπάνια, άλλες αιτιολογίες που παράγουν σπασμούς κατά την εγκυμοσύνη μπορούν να μιμηθούν την εκλαμψία (Sibai, 2005).

Αυτές οι διαγνώσεις είναι ιδιαίτερες σημαντικές στην εμφάνιση εστιακών νευρολογικών ελλειμμάτων, στο παρατεταμένο κώμα, ή στην εμφάνιση άτυπης εκλαμψίας. Εξάλλου, σε μερικούς ασθενείς, μερική υπέρταση κύησης ή προεκλαμψίας που μπορεί να αναπτυχθεί σε σχέση με τις ανωμαλίες (συνδεδετικός ιστός ασθένειας, θρομβοφιλία, προσβολή ανωμαλίας, υπερτασική εγκεφαλοπάθεια), μάλλον συμβάλλουν σε διαγνωστική δυσκολία. Επομένως, θα πρέπει να γίνει προσπάθεια για να προσδιοριστεί μια δεδομένη ακριβή διάγνωση σε αυτές τις στρατηγικές κατεύθυνσης ώστε να μπορεί να διαφέρει μεταξύ αυτών των καταστάσεων (Sibai, 2005).

Διαφορική διάγνωση εκλαμψίας αποτελούν:

- 1) η υπερτασική εγκεφαλοπάθεια,
- 2) η ανωμαλία σύλληψης,
- 3) η υπογλυκαιμία, υπονατρία,
- 4) η μεταγενέστερη λευκοεγκεφαλοπάθεια,
- 5) η TTP,
- 6) το οπίσθιο σύνδρομο παρακέντησης,
- 7) η αγγειοπάθεια,
- 8) τα εγκεφαλοαγγειακά ατυχήματα,
- 9) η αιμορραγία,
- 10) η ρήξη ανευρύσματος ή πλημμελής διάπλαση,

- 11) η αρτηριακή εμβολή, θρόμβωση,
- 12) η φλεβική θρόμβωση,
- 13) η υποξική ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια.

5.5 ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΕΚΛΑΜΠΤΙΚΩΝ ΣΠΑΣΜΩΝ

Οι εκλαμπτικοί σπασμοί είναι μια απειλητική για τη ζωή περίπτωση με αποτέλεσμα να απαιτεί τη δέουσα προσοχή προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν η νοσηρότητα και η θνησιμότητα. Η ανάπτυξη ενός εκλαμπτικού σπασμού είναι τρομακτικό να παρατηρηθεί. Αρχικά, το πρόσωπο της ασθενούς παραμορφώνεται με την προεκβολή των ματιών της. Αυτό ακολουθείται από μια υπεραιμική έκφραση του προσώπου. Αφρός εξιδρώνει συχνά από το στόμα. Η γυναίκα δαγκώνει συνήθως τη γλώσσα της εκτός αν προστατεύεται. Οι αναπνοές είναι απύσες σε όλη τη σύλληψη. Χαρακτηριστικά, ο σπασμός, που μπορεί να διαιρεθεί σε δύο φάσεις, θα συνεχιστεί για 60 έως 75 δευτερόλεπτα. Η πρώτη φάση, που διαρκεί 15 έως 20 δευτερόλεπτα, αρχίζει με την σύσπαση του προσώπου, συνεχίζοντας στο σώμα που γίνεται άκαμπτο με τις γενικευμένες μυϊκές συστολές. Η δεύτερη φάση διαρκεί περίπου 60 δευτερόλεπτα και αποτελείται από τους μυς του σώματος που συστέλλονται και χαλαρώνουν εναλλακτικά με γρήγορη διαδοχή. Αυτή η φάση αρχίζει με τους μυς του σαγονιού και ραγδαία περιλαμβάνει τα βλέφαρα, άλλους μυς του προσώπου, και έπειτα όλους τους μυς του σώματος. Το κώμα ακολουθεί το σπασμό, και η γυναίκα δεν θυμάται συνήθως τίποτα από τα πρόσφατα γεγονότα. Εάν έχει επαναλάβει τους σπασμούς, κάποιος βαθμός αυτοσυνείδησης επιστρέφει μετά από κάθε σπασμό. Μπορεί να εισέλθει σε μια εριστική κατάσταση, να ταραχτεί και δύσκολο να ελέγξει. Οι γρήγορες και βαθιές αναπνοές αρχίζουν συνήθως μόλις τελειώνουν οι σπασμοί. Η διατήρηση της οξυγόνωσης δεν είναι συνήθως πρόβλημα μετά από έναν ενιαίο σπασμό· ο κίνδυνος αναρρόφησης είναι χαμηλός στον καλά-ελεγχόμενο ασθενή.

Επειδή η εκλαμπσία είναι τόσο τρομακτική, η φυσική τάση είναι να προσπαθήσει να ακυρώσει το σπασμό. Φάρμακα καθώς και η διαζεπάμη δεν θα πρέπει να παρασχεθούν ως μια προσπάθεια να σταματήσουν ή να συντομεύσουν το σπασμό. Εάν η διαζεπάμη χρησιμοποιείται, όχι περισσότερο από 5mg πρέπει να χορηγηθεί σε

μια περίοδο 60 δευτερολέπτων. Ταχεία χορήγηση διαζεπάμης μπορεί να οδηγήσει σε άπνοια ή σε καρδιακή ανακοπή, ή και στα δύο.

5.6 Η ΕΚΛΑΜΨΙΑ ΣΤΙΣ ΑΝΑΠΤΥΣΣΟΜΕΝΕΣ ΧΩΡΕΣ

Η κακή προγεννητική φροντίδα συνδέεται με μεγάλο αριθμό θανάτων που προκαλούνται από την εκλαμψία στις αναπτυσσόμενες χώρες. Η χαμηλή συχνότητα εμφάνισης εκλαμψίας στις ανεπτυγμένες χώρες σχετίζεται πιθανότατα με την πρόληψη του AIDS, περιπτώσεις εκλαμψίας σε γυναίκες με κλασική παρουσίαση προεκλαμψίας και εξέλιξη για την ανάπτυξη σοβαρών χαρακτηριστικών της προεκλαμψίας. Πλέον σε εκλαμπτικές περιπτώσεις που περιγράφηκαν στις Ηνωμένες Πολιτείες και στην Ευρώπη παρουσιάζεται μια άτυπη παρουσίαση (απότομη έναρξη, ανάπτυξη των σπασμών ενώ λαμβάνουν προφυλακτικά θεικό μαγνήσιο ή εμφάνιση των σπασμών πέραν των 48 ωρών μετά τον τοκετό). Οι περισσότερες περιπτώσεις δεν προηγούνται προειδοποιητικά σημεία ή συμπτώματα (Gasnier 2016).

Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι περίπου το 20-40% των γυναικών με εκλαμψίες δεν έχουν προειδοποιητικά σημεία ή συμπτώματα πριν την έναρξη της κρίσης. Σε πολλές από αυτές τις περιπτώσεις, η έναρξη της εκλαμψίας είναι απότομη.

Η εκλαμψία είναι πιο συχνή στους εφήβους και περίπου το 85% των γεννήσεων μεταξύ των εφήβων μητέρων εμφανίζονται σε χώρες χαμηλού εισοδήματος. Μια μελέτη από την Ιαπωνία έδειξε ότι ο κίνδυνος της εκλαμψίας μειώνεται κατά 3% για κάθε έτος αύξησης της ηλικίας της μητέρας. Το ήμισυ των περιπτώσεων εκλαμψίας εμφανίζονται κάτω των 20 ετών, και οι μισές από τις περιπτώσεις θανάτου φαίνεται να συμβαίνουν σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Η εκλαμψία χωρίς σύνδρομο HELLP είναι συνηθισμένη στις χώρες της Λατινικής Αμερικής, αλλά έχει καλή πρόγνωση. Η πτώση στην εμφάνιση της εκλαμψίας στη Λατινική Αμερική θα μπορούσε να εξηγηθεί με αυξημένη χρήση θεικού μαγνησίου σε γυναίκες με σοβαρή νόσο υπερτασικών διαταραχών της εγκυμοσύνης.

Μερικές φορές η αύξηση της αρτηριακής πίεσης και η παρουσία πρωτεϊνουρίας δεν είναι σημαντικές, αλλά η συνέχιση της εγκυμοσύνης μπορεί να είναι πολύ επικίνδυνη με εξέλιξη το σύνδρομο HELLP με DIC, νέα επεισόδια σπασμών και μερικές φορές ICH. Εκτός αυτού, στις αναπτυσσόμενες χώρες χωρίς

τακτικές εργαστηριακές εξετάσεις ασθενών πριν από την εκλαμψία, η διάγνωση του συνδρόμου HELLP μπορεί να εμφανιστεί αργότερα κατά τη διάρκεια της περιθάλησης (Gasnier, 2016).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6ο

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ – ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ-ΜΕΤΡΑ

6.1 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑΣ

Σύμφωνα με τις συστάσεις του WHO, υπάρχουν πολλές πλέον συστάσεις για την αποφυγή της προεκκλαμψίας:

6.1.1 Διατροφικός περιορισμός αλατιού για την πρόληψη της προεκκλαμψίας

Τα στοιχεία για τις διαφορικές επιδράσεις της αλλοιωμένης πρόσληψης αλατιού στην ανάπτυξη της προεκκλαμψίας και των επιπλοκών της προήλθαν από μια συστηματική ανασκόπηση που περιελάμβαναν 603 γυναίκες στην Ολλανδία (Duley et al, 2010). Οι συμμετέχοντες σε αμφοτέρως τις δοκιμές ήταν έγκυες με φυσιολογική αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια της δοκιμαστικής περιόδου. Οι δύο δοκιμές συγκρίνουν την περιορισμένη πρόσληψη αλατιού (20 mmol / ημέρα ή 50 mmol / ημέρα) με συμβουλές για τη συνέχιση της κανονικής δίαιτας. Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές για τα κρίσιμα (και μεσολαβητικά) αποτελέσματα που εξετάστηκαν στις μελέτες: προεκκλαμψία (δύο δοκιμές, 603 γυναίκες, RR 1,11 95% CI 0,49-1,94), περιγεννητικός θάνατος (δύο μελέτες, 409 γυναίκες, RR 1,92, 95% CI 0,18-21,03), εισαγωγή σε μονάδα εντατικής θεραπείας (μία δοκιμή, 361 γυναίκες, RR 0,98, 95% CI 0,69-1,40) και Apgar Score βαθμολογία μικρότερη από επτά στα 5 λεπτά (μία δοκιμή, 361 γυναίκες, RR 1,37, 95% CI 0,53-3,53). Αν και δεν υπήρχαν σοβαροί περιορισμοί στην ποιότητα των μελετών που περιλήφθηκαν στην ανασκόπηση, ο σχετικά μικρός αριθμός συμμετεχόντων και λίγα γεγονότα απέδωσαν γενικά ανακριβείς εκτιμήσεις (WHO, 2011).

6.1.2 Συμπλήρωση ασβεστίου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης για την πρόληψη της προεκλαμψίας και των επιπλοκών της

Μια συστηματική ανασκόπηση, συνολικά 15 730 γυναικών, διερεύνησε τις επιδράσεις της συνήθους (ημερήσιας) συμπλήρωσης με τουλάχιστον 1 g ασβεστίου όταν χρησιμοποιήθηκε για την πρόληψη της προεκλαμψίας και των σχετικών προβλημάτων (Hofmeyr et al, 2010). Το 96,2% των γυναικών είχαν χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας και πάνω από 70% είχαν χαμηλή βασική πρόσληψη ασβεστίου (μικρότερη από 900 mg ημερησίως). Όλες οι δοκιμές στην ανασκόπηση σύγκριναν το συμπλήρωμα ασβεστίου με εικονικό φάρμακο ή χωρίς θεραπεία. Η συμπληρωματική δόση ασβεστίου που χρησιμοποιήθηκε κυμάνθηκε μεταξύ 1,5 g και 2,0 g ημερησίως σε όλες τις δοκιμές.

Για όλες τις γυναίκες, ανεξαρτήτως του βασικού κινδύνου εμφάνισης προεκλαμψίας και κατάστασης πρόσληψης ασβεστίου, το συμπλήρωμα ασβεστίου μείωσε περισσότερο από το ήμισυ τον κίνδυνο προεκλαμψίας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (13 μελέτες, 15.730 γυναίκες, RR 0,45 95% CI 0,31-0,65). Αυτή η μείωση κινδύνου ήταν 41% για τις γυναίκες με χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας (οκτώ κλινικές δοκιμές, 15.143 γυναίκες, RR 0,59, 95% CI 0,41-0,83), ενώ η μεγαλύτερη μείωση του κινδύνου (78%) καταγράφηκε μεταξύ των ατόμων με υψηλό κίνδυνο των υπερτασικών διαταραχών (πέντε μελέτες, 587 γυναίκες, RR 0,22, 95% CI 0,12-0,42). Σημαντική ετερογένεια παρατηρήθηκε μεταξύ των δοκιμών που παρείχαν την εκτίμηση για τις γυναίκες χαμηλού κινδύνου, πιθανώς ως αποτέλεσμα των διακυμάνσεων της αρχικής πρόσληψης ασβεστίου ή του μικρότερου μεγέθους δείγματος. Μια σημαντική μείωση του κινδύνου για την προεκλαμψία (64%) διαπιστώθηκε σε οκτώ δοκιμές στις οποίες συμμετείχαν γυναίκες ή πληθυσμοί με χαμηλή αρχική πρόσληψη ασβεστίου (10 678 γυναίκες, RR 0,36, 95% CI 0,20-0,65), ενώ τέσσερις μελέτες δεν έδειξαν στατιστικά σημαντικές μείωση του κινδύνου προεκλαμψίας σε γυναίκες ή πληθυσμούς με επαρκή πρόσληψη ασβεστίου μέσω διατροφής (5022 γυναίκες, RR 0,62, 95% CI 0,32-1,20) (WHO, 2011).

Σε γυναίκες ή πληθυσμούς με χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου, υπήρξε μέτρια μείωση του κινδύνου για το σύνθετο αποτέλεσμα του μητρικού θανάτου ή σοβαρή νοσηρότητα των γυναικών που έλαβαν ασβέστιο σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (τέσσερις μελέτες, 9732 γυναίκες, RR 0,80, 95% CI 0,65-0,97). Συνολικά,

παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση του λόγου κινδύνου για το σύνδρομο HELLP στις γυναίκες που έλαβαν συμπλήρωμα ασβεστίου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (δύο μελέτες, 12 901 γυναίκες, RR 2,67, 95% CI 1,05-6,82). Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων για άλλα κρίσιμα (και πληρεξούσια) αποτελέσματα που εξετάστηκαν στην ανασκόπηση: εκλαμψία (τρεις δοκιμές, 13 425 γυναίκες, RR 0,73, 95% CI 0,41-1,27). Μητρικό θάνατο (μία δοκιμή, 8312 γυναίκες, RR 0,17, 95% CI 0,02-1,39). (1 δοκιμή, 8312 γυναίκες, RR 0,84, 95% CI 0,66-1,07). Θνησιγένεια ή θάνατο (11 δοκιμές, 15.665 γυναίκες, RR 0,90, 95% CI 0,74-1,09). (4 δοκιμές, 13 406 γυναίκες, RR 1,05, 95% CI 0,94-1,18).

Σε περιοχές όπου η λήψη διατροφικού ασβεστίου είναι χαμηλή, συνιστάται η συμπλήρωση ασβεστίου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (σε δόσεις 1,5-2,0 g στοιχειακού ασβεστίου / ημέρα) για την πρόληψη της προεκλαμψίας σε όλες τις γυναίκες αλλά κυρίως σε εκείνους που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης προεκλαμψία (WHO, 2011).

6.1.3 Συμπλήρωση βιταμίνης D

Συστηματική ανασκόπηση, συνολικά 1023 γυναικών, διερεύνησε τις επιδράσεις των συμπληρωμάτων βιταμίνης D μόνο στην εγκυμοσύνη ή σε συνδυασμό με άλλες βιταμίνες και μέταλλα, συμπεριλαμβανομένου του ασβεστίου, για τις γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (De Regil et al, 2011). Πέντε μελέτες στις οποίες συμμετείχαν 623 γυναίκες συνέκριναν τις επιδράσεις μόνο της βιταμίνης D έναντι μη συμπληρώματος / εικονικού φαρμάκου και μια μελέτη που περιελάμβανε 400 γυναίκες συνέκρινε τα αποτελέσματα της βιταμίνης D και του ασβεστίου έναντι μη συμπληρώματος. Η δόση της βιταμίνης D που χρησιμοποιείται στην καθημερινή καθημερινή συμπλήρωση κυμαίνεται από 800 IU έως 1200 IU. Μια δοκιμή παρείχε 800 IU, τρεις δοκιμές χρησιμοποίησαν δόση 1000 IU και μία δοκιμή χρησιμοποίησε 1200 IU ημερησίως. Μόνο μία δοκιμή (400 γυναίκες) ανέφερε την προεκλαμψία: οι γυναίκες που έλαβαν 1200 IU βιταμίνης D μαζί με 375 mg στοιχειακού ασβεστίου την ημέρα είχαν την ίδια πιθανότητα να προκαλέσουν προεκλαμψία σε γυναίκες που δεν έλαβαν συμπληρώματα (RR 0,67 · 95% CI 0,33-1,35). Όσον αφορά άλλες συνθήκες, δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων από πλευράς παρενεργειών / νεφρικού συνδρόμου (μία δοκιμή, 400 γυναίκες, RR 0,17, 95% CI 0,01-4,06). (μία δοκιμή, 400 γυναίκες RR 0,17, 95% CI 0,01-4,06) ή θάνατοι νεογνών

(ένας δοκιμή, 400 γυναίκες? RR 0,17 95% CI 0,01-4,06) σε γυναίκες που έλαβαν συμπληρώματα βιταμίνης D σε σύγκριση με καμία θεραπεία ή εικονικό φάρμακο (WHO, 2011).

6.1.4 Αντιοξειδωτικά για την πρόληψη της προεκλαμψίας και των επιπλοκών της

Τα στοιχεία που σχετίζονται με τις διαφορικές επιδράσεις των αντιοξειδωτικών στην πρόληψη της προεκλαμψίας και των επιπλοκών της εξήχθησαν από μια συστηματική ανασκόπηση των 15 RCTs με συνολικό αριθμό 22 359 γυναικών (Rumbold et al, 2008). Οι περισσότερες από τις δοκιμές είχαν συγκρίνει μία ή περισσότερες βιταμίνες, ιδιαίτερα συνδυασμένα σχήματα βιταμινών C και E, με εικονικό φάρμακο. Όταν τα αντιοξειδωτικά συγκρίθηκαν με το εικονικό φάρμακο, δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα κρίσιμα (και μεσολαβητικά) μητρικά αποτελέσματα της προεκλαμψίας (15 μελέτες, 20.748 γυναίκες, RR 0.94, 95% CI 0.82-1.07), σοβαρή προεκλαμψία έξι μελέτες, 16.341 γυναίκες, RR 1.01, 95% CI 0.85-1.19), θάνατος στη μητέρα (8 δοκιμές, 19.586 γυναίκες, RR 0.60, 95% CI 0.14-2.51), σοβαρή μητρική νοσηρότητα δοκιμές, 4523 γυναίκες. RR 1.22, 95% CI 0.39-3.81), κήσεως υπέρταση (10 μελέτες, 1028 γυναίκες, RR 1.02, 95% CI 0.85-1.23) και σοβαρή υπέρταση (τέσσερις δοκιμές 7990 γυναίκες, RR 1.02, 95% CI 0.80-1.31). Υπήρξε αύξηση της αναλογίας κινδύνου για τη χρήση ενδοφλέβιας αντιυπερτασικής φαρμακευτικής αγωγής σε γυναίκες που έλαβαν αντιοξειδωτικά σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (μία δοκιμή, 2395 γυναίκες, RR 1,94, 95% CI 1,07-3,53).

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικές διαφορές για κανένα από τα κρίσιμα (και μεσολαβητικά) αποτελέσματα που σχετίζονται με τα βρέφη που εξετάστηκαν στις δοκιμές: κάθε θάνατος του μωρού (οκτώ δοκιμές, 19 782 γυναίκες, RR 0,97, 95% CI 0,82-1,13). (τέσσερις δοκιμές, 14.926 γυναίκες, RR 1.02, 95% CI 0.95-1.10). και βαθμολογία Apgar 5 λεπτών μικρότερη από επτά (δύο μελέτες, 3492 γυναίκες, RR 1,25, 95% CI 0,79-2,00). Η εξέταση των διαφόρων επιπέδων κινδύνου για την ανάπτυξη της προεκλαμψίας και της ηλικίας κύησης κατά την είσοδο στις μελέτες για αυτά τα αποτελέσματα δεν κατέδειξε ευεργετικές επιδράσεις των αντιοξειδωτικών έναντι του εικονικού φαρμάκου (WHO, 2011).

6.2 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΕΚΛΑΜΨΙΑΣ

Πρέπει να δοθεί υποστηρικτική φροντίδα για την πρόληψη σοβαρών τραυμάτων στη μητέρα και αναρρόφηση, να αξιολογηθεί και να καθιερωθεί η διαπερατότητα των αεραγωγών, να εξασφαλιστεί η μητρική οξυγόνωση, και να αρχίσει αμέσως η λήψη θειικού μαγνησίου σύμφωνα με τα πρωτόκολλα. Το επόμενο βήμα στη διαχείριση της εκλαμψίας είναι η μείωση της αρτηριακής πίεσης. Ο στόχος είναι να αποφευχθεί η απώλεια της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης και για την πρόληψη της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας χωρίς τη συμβολή της εγκεφαλικής αιμάτωσης ή τη ροή του ουδετεροπλακουντίου.

Στόχος είναι η συστολική BP μεταξύ 140 και 160 mm Hg και η διαστολική BP μεταξύ 90 και 105 mm Hg. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με το bolus 5 έως 10 mg δόσεις υδραλαζίνης ή labetalol (20 έως 40 mg ενδοφλεβίως) κάθε 15 λεπτά ανάλογα με τις ανάγκες. Ο τοκετός του εμβρύου είναι οριστική θεραπεία για την εκλαμψία ανεξάρτητα από την ηλικία κύησης, αν και είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι εκδηλώσεις PRES (οπίσθια αναστρέψιμο σύνδρομο εγκεφαλοπάθειας) μπορεί να προκύψει μόνο μετά τον τοκετό (Gasnier, 2016).

6.3 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ HELLP

Το σύνδρομο απαιτεί θεραπευτική παρέμβαση και τερματισμό της κύησης μόλις ελεγχθούν οι οξείες εκδηλώσεις του. Η υδραλαζίνη είναι φάρμακο εκλογής στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης όταν η συστολική υπερβαίνει τα 160 mm Hg ή η διαστολική υπερβαίνει τα 100 mm Hg. Οι εκλαμπτικοί παροξυσμοί παρατηρούνται, συχνά, σε ασθενείς με το σύνδρομο και προτείνεται χρήση θειικού μαγνησίου. Η μετάγγιση φρέσκου αίματος ή αιμοπεταλίων με όσο το δυνατόν γρηγορότερη αποπεράτωση του τοκετού συνήθως αντιμετωπίζουν αποτελεσματικά το σύνδρομο (Ιατράκης, 2004).

Η κλινική πορεία των γυναικών με σύνδρομο HELLP χαρακτηρίζεται συνήθως από την προοδευτική και ενίοτε αιφνίδια επιδείνωση της μητέρας και την εμβρυϊκή κατάσταση. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς με υποψία διάγνωσης του

συνδρόμου HELLP θα πρέπει να νοσηλεύονται αμέσως στο νοσοκομείο και να παρακολουθούνται σε μονάδα τοκετού. Τέτοιοι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σαν να είχαν σοβαρή προεκλαμψία και θα πρέπει αρχικά να τους χορηγηθεί ενδοφλέβια θειικό μαγνήσιο ως προφύλαξη στους σπασμούς και αντιυπερτασικά φάρμακα για τη συστολική διατήρηση αρτηριακής πίεσης κάτω από 160 τα mmHg ή διαστολική αρτηριακή πίεση κάτω από τα 105 mmHg. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με μια δόση 5-mg πυριτικού αργιλίου υδραλαζίνης, και να επαναληφθεί σύμφωνα με τις ανάγκες κάθε 15 με 20 λεπτά με μια μέγιστη δόση των 20 mg ανά ώρα. Η αρτηριακή πίεση καταγράφεται κάθε 15 λεπτά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και κάθε μία ώρα από τη στιγμή που επιτυγχάνονται οι επιθυμητές τιμές. Η υδραλαζίνη αν δεν μειώσει επαρκώς την αρτηριακή πίεση ή εάν αναπτυχθούν στη μητέρα παρενέργειες όπως ταχυκαρδία ή πονοκέφαλος, ένα άλλο φάρμακο όπως λαβηταλόλη ή νιφεδιπίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί (Sibai, 2004).

Η συνιστώμενη δόση λαβηταλόλης είναι 20 έως 40 mg IV κάθε 10-15 λεπτά για ένα ανώτατο όριο των 220 mg, και η δόση νιφεδιπίνης είναι 10 έως 20 mg από το στόμα κάθε 30 λεπτά για τη μέγιστη δόση των 50 mg. Κατά την διάρκεια της εξεταζόμενης περιόδου, οι μητρικές και εμβρυϊκές συνθήκες θα πρέπει να ακολουθούνται προσεκτικά.

Η συνιστώμενη δοσολογική αγωγή του θειικού μαγνησίου είναι μια δόση φόρτωσης των 6 g πάνω από 20 λεπτά, ακολουθούμενη από μία δόση συντήρησης των 2 g ανά ώρα ως συνεχής ενδοφλέβια λύση. Το θειικό μαγνήσιο εισάγεται κατά την έναρξη της περιόδου εξέτασης και συνεχίστηκε κατά τη διάρκεια τοκετού και για τουλάχιστον 24 ώρες μετά τον τοκετό.

Μόλις η διάγνωση του συνδρόμου HELLP επιβεβαιωθεί, μια απόφαση πρέπει να παρθεί σχετικά με την ανάγκη τοκετού. Οι γυναίκες με σύνδρομο HELLP οι οποίες βρίσκονται σε κύηση μικρότερη των 35 εβδομάδων θα πρέπει να παραπέμπονται σε τριτοβάθμια μονάδα φροντίδας της μητέρας, εφόσον η κατάσταση είναι σταθερή. Η πρώτη προτεραιότητα είναι να αξιολογηθεί και να σταθεροποιηθεί η κατάσταση της μητέρας, ιδιαίτερα της αρτηριακής πίεσης και των διαταραχών. Το επόμενο βήμα είναι να αξιολογηθούν η εμβρυϊκή κατάσταση με τη χρήση της εμβρυϊκής παρακολούθησης του καρδιακού ρυθμού, το βιοφυσικό προφίλ, ή η Doppler εκτίμηση των αγγείων εμβρύου. Τέλος, πρέπει να παρθεί απόφαση ως προς

το αν ο τοκετός πρέπει να πραγματοποιηθεί ή εάν ο τοκετός μπορεί να καθυστερήσει για 48 ώρες για να καταστεί δυνατό το πλήρες όφελος των κορτικοστεροειδών.

Έτσι, στην πράξη, ο τοκετός επιτυγχάνεται σε όλους τους ασθενείς με ουσιαστικό σύνδρομο HELLP, εκτός εκείνων με ηλικία κύησης μεταξύ 24 με 34 εβδομάδες με σταθερές μητρικές και εμβρυϊκές συνθήκες. Σε αυτούς τους τελευταίους ασθενείς χορηγήθηκε βήτα-μεθαζόνη και σε γενικές γραμμές, στη συνέχεια ξεγένησαν εντός 24 ωρών μετά την τελευταία δόση των κορτικοστεροειδών. Οι μητρικές και εμβρυϊκές συνθήκες αξιολογούνται συνεχώς κατά τη διάρκεια αυτής της χρονικής περιόδου. Σε μερικούς από αυτούς τους ασθενείς, μπορεί να υπάρξει παροδική βελτίωση στις μητρικές εργαστηριακές δοκιμές. Ωστόσο, η γέννα συνιστάται ακόμη παρά τη βελτίωση (Sibai, 2004).

Επειδή η αντιμετώπιση του εκλαμπτικού ασθενή απαιτεί τόσο τη διαθεσιμότητα των νεογνικών και μαιευτικών μονάδων όσο και του προσωπικού εντατικής παρακολούθησης με πρόσθετη πείρα, συνιστάται οι εκλαμπτικοί ασθενείς με περιόδους κύησης να φροντίζονται μόνο στα νοσοκομεία Δευτεροβάθμιων ή Τριτοβάθμιων Επιπέδων με επαρκείς εγκαταστάσεις και με συμβούλους από άλλες ειδικότητες. Για εκείνες τις εκλαμπτικές ασθενείς που είναι απομακρυσμένες, το παραπεμπτικό πρέπει να γίνει σε κάποιο τριτοβάθμιο κέντρο περίθαλψης. Τα ακόλουθα μέτρα που πρέπει να ληφθούν πριν από τη μεταφορά αυτών των κρίσιμα άρρωστων ασθενών είναι:

1. Ο παραπέμπων παθολόγος ή η μαία πρέπει να συσχεφτεί με τον παθολόγο στο περιγεννητικό κέντρο σχετικά με την παραπομπή και την κατάλληλη επεξεργασία. Όλα τα μητρικά αρχεία συμπεριλαμβανομένων των προγεννητικών στοιχείων και μιας λεπτομερούς περίληψης της κατάστασης του ασθενή πρέπει να σταλούν με τον ασθενή.
2. Η αρτηριακή πίεση (BP) πρέπει να σταθεροποιηθεί και οι σπασμοί να ελεγχθούν.
3. Πρέπει να δοθούν, για προφύλαξη, επαρκή σπασμολυτικά φάρμακα. Μια αποδεκτή θεραπευτική αγωγή είναι 4g ενδοφλέβιου θειικού άλατος μαγνησίου ως δόση φόρτωσης, με μια ταυτόχρονη ενδομυϊκή δόση 10g.

4. Μια μητρική εργαστηριακή αξιολόγηση (πλήρης μέτρηση αίματος με την αρίθμηση αιμοπεταλίων, ένζυμα ήπατος) και ανάλογος εμβρυϊκός έλεγχος πρέπει να αναληφθούν.
5. Τέτοιοι ασθενείς πρέπει να σταλούν σε ασθενοφόρο με το ιατρικό προσωπικό να είναι παρόν για όσο το δυνατόν πιο σωστή αντιμετώπιση σε περίπτωση επόμενων σπασμών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η υπέρταση της κύησης είναι μία επικίνδυνη κατάσταση, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε προεκλαμψία, εκλαμψία και / ή σύνδρομο HELLP με βαριές επιπτώσεις για τη ζωή μητέρας και βρέφους.

Χωρίζεται σε τρία επίπεδα ανάλογα με την εμφάνιση της αρτηριακής πίεσης. Έτσι έχουμε : την υπέρταση με ΑΠ $\geq 140/90$ mmHg (συστολική ΑΠ ≥ 140 mmHg ή διαστολική ΑΠ ≥ 90 mmHg) χωρίς απόδειξη προεκλαμψίας σε μια γυναίκα που προηγουμένως είχε φυσιολογική πίεση, την ήπια με διαστολική πίεση αίματος 90-99mmHg, με συστολική αρτηριακή πίεση 140-149mmHg, που είναι συνήθως καλοήθης, την μέτρια με αρτηριακή πίεση 100-109mmHg, με συστολική αρτηριακή πίεση 150-159mmHg και τη σοβαρή με διαστολική πίεση του αίματος 110mmHg ή μεγαλύτερη και συστολική αρτηριακή πίεση 160mmHg ή μεγαλύτερη.

Η χρόνια υπέρταση χωρίζεται σε πρωτοπαθή, όπου η αρτηριακή πίεση παράγεται από το γινόμενο της καρδιακής παροχής και της περιφερικής αγγειακής αντίστασης. Ποικίλοι παράγοντες επηρεάζουν τόσο την καρδιακή παροχή όσο και τις αγγειακές αντιστάσεις. Ευθύνεται για το 90% της χρόνιας υπέρτασης που παρατηρείται στη διάρκεια της κύησης και της δευτεροπαθούς, η οποία οφείλεται σε υποκείμενη ανωμαλία που περιλαμβάνει τη νεφρική νόσο, ορισμένες ενδοκρινολογικές διαταραχές, αγγειακή νόσο του κολλαγόνου, στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αορτής.

Η χρόνια υπέρταση εκτιμάται ότι είναι παρούσα στο $\approx 3\%$ έως 5% των κύσεων. Οι παράγοντες που συμβάλλουν στην αύξηση του επιπολασμού περιλαμβάνουν 2 κύριους παράγοντες κινδύνου για την υπέρταση, την παχυσαρκία και την μεγαλύτερη ηλικία, οι οποίοι παρουσιάζουν αυξανόμενο επιπολασμό κατά την εγκυμοσύνη

Στα αίτια της περιλαμβάνονται η περιγεννητική θνησιμότητα όπου αυξάνεται με τις διαστολικές αρτηριακές πιέσεις πάνω από 90 mmHg. Σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας (20-44 ετών) υπολογίζεται ότι ανέρχεται σε ποσοστό 7,7%. Επιπλέον εκτιμάται ότι το 4,9% των γυναικών βρίσκεται υπό αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή, με τις δύο πιο συνήθεις κατηγορίες φαρμάκων να είναι τα διουρητικά (47,9%) και οι Αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης.

Στην κατάσταση της προεκλαμψίας, εκτός από υπέρταση, εμφανίζεται και λευκωματουρία (με ή χωρίς γενικευμένο οίδημα). Η προεκλαμψία ταξινομείται σε : Ηπια προεκλαμψία με ΑΠ $\geq 140/90$ (συστολική ΑΠ ≥ 140 mmHg ή διαστολική ΑΠ

≥ 90 mmHg) και $< 160/110$ mm Hg και λευκωματουρία (πρωτεϊνουρία) > 300 mg/L, σε Σοβαρή προεκλαμψία (ΣΠ), όπου η ΑΠ είναι $\geq 160/110$ mm Hg (συστολική ΑΠ ≥ 160 mmHg ή διαστολική ΑΠ ≥ 110 mmHg). Για τη διάγνωση της προεκλαμψίας (ΠΕ), θα πρέπει να υπάρχει συστολική ΑΠ ≥ 140 mmHg ή διαστολική ΑΠ ≥ 90 mm Hg σε δύο μετρήσεις (που απέχουν μεταξύ τους τουλάχιστον 4 ώρες) μετά τις 20 εβδομάδες της κύησης σε μια γυναίκα που προηγουμένως είχε φυσιολογική ΑΠ.

Η εκλαμψία εμφανίζει τα ευρήματα της προεκλαμψίας, ωστόσο συνοδεύεται και με οίδημα και σπασμούς, που δεν μπορούν να αποδοθούν σε άλλη αιτία. Πρόκειται για πολύ επικίνδυνη κατάσταση καθώς η μέλλουσα μητέρα μπορεί να πέσει σε κώμα.

Το σύνδρομο HELLP συμβαίνει σε περίπου 0,5 έως 0,9% όλων των κυήσεων και σε 10 έως 20% των περιπτώσεων με σοβαρή προεκλαμψία. Σε περίπου το 70% των περιπτώσεων, το σύνδρομο HELLP αναπτύσσεται πριν από τον τοκετό, με συχνότητα αιχμής μεταξύ της 27ης και της 37ης εβδομάδας κύησης. Το 10% συμβαίνει πριν από την 27η εβδομάδα και το 20% πέρα από την 37η εβδομάδα κύησης.

Για όλες τις καταστάσεις της υπέρτασης κύησης και των επιπλοκών που μπορούν να προκύψουν συνιστάται καταρχάς ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης της εγκυμονούσας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΔΙΕΘΝΗΣ

Abalos E, Duley L, Steyn DW. (2014). Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*; (2):CD002252.

Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. (2001). Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*; (2):CD002252

Abenhaim HA, Bujold E, Benjamin A, Kinch RA. (2008). Evaluating the role of bedrest on the prevention of hypertensive diseases of pregnancy and growth restriction. *Hypertens Pregnancy*; 27(2):197–205.

ACOG 2013).

Asherson RA, Schamroth-Rapaport N, Skudowitz B, Singh S, Marx D, Miesbach W. (2007). Recurrent deep vein thrombosis, ovarian carcinoma and antibodies to mitochondria M5 in a patient with asymptomatic primary "plus" antiphospholipid syndrome: an unusual combination. *Clin Exp Rheumatol*; 25:890–895

August P, Sibai BM. (2015). Preeclampsia: Clinical features and diagnosis

Ayala DE & Hermida RC. (2012). Ambulatory Blood Pressure Monitoring for the Early Identification of Hypertension in Pregnancy. *Chronobiol Int*.

Beckmann CR, Ling FW, Laube DW, Smith RP, Barzansky BM, Herbert WNP. (2002). *Hypertension in Pregnancy*. In: Obstetrics and Gynecology. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins

Bramham Kate, Parnell Bethany, Nelson-Piercy Catherine, Paul T Seed, Lucilla Poston, and Lucy C Chappell (2014). Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 348: g2301. Ανακτήθηκε από: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3988319/>

Bramham K, Nelson-Piercy C, Brown MJ, Chappell LC. (2013). Postpartum management of hypertension. *BMJ*; 346:30–4.

Cabassi A, Rocco R, Berretta R, Regolisti G, Bacchi-Modena A. (2012). Eplerenone use in primary aldosteronism during pregnancy. *Hypertension*. Feb; 59(2):e18–19

Cavkaytar S, Ugurlu EN, Karaer A, Tapisiz OL, Danisman N. (2007). Are clinical symptoms more predictive than laboratory parameters for adverse maternal outcome in HELLP syndrome? *Acta Obstet Gynecol Scand*; 86:648–651.

Chames MC, Livingston JC, Ivester TS, et al (2002). Late postpartum eclampsia: A preventable disease?. *Am J Obstet Gynecol* ; 186:1174.

Chan PD, Winkle CR. (2002). *Gynecology and Obstetrics*. California, Current Clinical Strategies Publishing.

- Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. (2006). Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med*. 8;354(23):2443–2451
- De Regil LM, Palacios C, Ansary A, Kulier R, Peña-Rosas JP. (2011). Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*
- Dowswell T., Carroli G., Duley L., et al. (2015). Alternative versus standard packages of antenatal care for low-risk pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 7, p. CD000934
- Duhig Kate, Brooke Vandermolen, and Andrew Shennan,(2018). Recent advances in the diagnosis and management of pre-eclampsia. *Version 1. F1000Res.*; 7: 242.
Ανακτήθηκε από: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5832913/>
- Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S. (2010). Altered dietary salt for preventing pre-eclampsia, and its complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews.*; (4)CD005548
- Falcao S, Bisotto S, Michel C, et al. (2010). Exercise training can attenuate preeclampsia-like features in an animal model. *J Hypertens*. 28(12):2446–2453.
- Gasnier Rose (2016). Eclampsia: an overview clinical presentation, diagnosis and management. *MOJ Womans Health*. Ανακτήθηκε από:
<https://medcraveonline.com/MOJWH/MOJWH-03-00061.pdf>
- Gilboa Y, Bardin R, Feldberg D, Bachar GN. (2006). Postpartum hepatic rupture and retroperitoneal hematoma associated with HELLP syndrome. *Isr Med Assoc J.*;8:219–220
- Haram Kjell,Einar Svendsen, and Ulrich Abildgaard (2009). The HELLP syndrome: Clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 9: 8.
Ανακτήθηκε από: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2654858/>
- Hiby SE (2004). Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success. *J Exp Med*; 200:957-965
- Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah ÁN, Duley L. (2010). Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (8):CD001059
- Hofmeyr G.J., Belizan J.M., von Dadelszen P. (2014). Low-dose calcium supplementation for preventing pre-eclampsia: a systematic review and commentary. *BJOG*, 121, pp. 951-957
- Jobe AH, Soll RF. (2004). Choice and dose of corticosteroid for antenatal treatments. *Am J Obstet Gynecol.*;190:878–881

- Kattah Andrea G., MD and Garovic Vesna D., (2014). The Management of Hypertension in Pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis*. Ανακτήθηκε από: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3925675/>
- Khandelwal M, Kumanova M, Gaughan JP, Reece EA. (2002). Role of diltiazem in pregnant women with chronic renal disease. *J Matern Fetal Neona*. 12(6):408–412
- Kintiraki Evangelia, Papakatsika Sophia, Kotronis George, Goulis Dimitrios G., Kotsis Vasilios. (2015). Pregnancy-Induced hypertension. *HORMONES* 14(2):211-223. Ανακτήθηκε από: <http://www.hormones.gr/pdf/Hormones-211.pdf>
- Lassi Z.S., Mansoor T. Salam, R.A., et al. (2014). Essential pre-pregnancy and pregnancy interventions for improved maternal, newborn and child health. *Reprod Health*, 11 (Suppl. 1) p. S2
- Leveno KJ, Cunningham FG, Gant NF, Alexander JM, Bloom SL, Casey BM, Dashe JS, Sheffield JS, Yost NP. (2003). *Gestational hypertension and preeclampsia*. In: Williams manual of Obstetrics. New York, McGraw-Hill Medical Publishing Division
- Li DK, Yang C, Andrade S, Tavares V, Ferber JR. Maternal exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors in the first trimester and risk of malformations in offspring: a retrospective cohort study. *Bmj*. 2011;343:d5931
- Magee L.A., A. Pels, M. Helewa, et al. (2014). Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens*, 4 (2), pp. 105-145
- Magee L.A., Abalos E., von Dadelszen P., et al.(2011). How to manage hypertension in pregnancy effectively. *Br J Clin Pharmacol*, 72 (3) pp. 394-401
- Magee L, Sadeghi S. (2005). Prevention and treatment of postpartum hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*;(1):CD004351
- Maia Sammya Bezerra e Holanda Moura, Laudelino Marques Lopes, Padma Murthi, and Fabricio da Silva Costa (2012). *Prevention of Preeclampsia J Pregnancy*. 435090. Ανακτήθηκε από: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3534321/>
- Maloni JA. (2011). Lack of evidence for prescription of antepartum bed rest. *Expert Rev Obstet Gynecol*.;6:385-93
- Maloni JA, Park S, Anthony MK, Musil CM. (2005). Measurement of antepartum depressive symptoms during high-risk pregnancy. *Res Nurs Health*.;28:16-26.

Martin JN Jr, Thigpen BD, Moore RC, Rose CH, Cushman J, May W. (2005). Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol*;105: 246–54.

Mattar F, Sibai BM (2000). Eclampsia VIII risk factors for maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 182:307.

Nathan Hannah L., Kate Duhig Natasha L Hezelgrave Lucy C Chappell Shenna Andrew H. (2015). Blood pressure measurement in pregnancy. *The Obstetrician & Gynaecologist* 17:91–8. Ανακτήθηκε από: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/tog.12173>

National Institute for Health and Care Excellence.(2010).Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy. NICE clinical guideline 107. London: *NICE*;

NHBPEP (2000). Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 183(1):S1–S22.

NICE (2010). Hypertension in pregnancy: diagnosis Hypertension in pregnancy: diagnosis and management and management. Ανακτήθηκε από: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg107/resources/hypertension-in-pregnancy-diagnosis-and-management-pdf-35109334011877>

Oliva R, Angelos P, Kaplan E, Bakris G. (2010). Pheochromocytoma in pregnancy: a case series and review. *Hypertension*.55(3):600–606

Oliveira Daniela do Carmo (2015). Women with high-risk pregnancy: experiences and perceptions of needs and car. *Esc Anna Nery* 2015;19(1):93-101. Ανακτήθηκε από: http://www.scielo.br/pdf/ean/v19n1/en_1414-8145-ean-19-01-0093.pdf

Oudejans CB (2004). The parent-of-origin-effect of 10q22 in pre-eclamptic females coincides with two regions clustered for genes with down-regulated expression in androgenetic placentas. *Mol Hum Reprod*; 10:589-598.

Red-Horse K et al. (2004). Trophoblast differentiation during embryo implantation and formation of the maternal–fetal interface. *J Clin Invest*; 114:744-754.

Reynolds C, Mabie W, Sibai BM. (2003). *Hypertensive States of Pregnancy*. In: Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment. DeCherney AH, Nathan L. New York, Lange Medical Books

Rodrigues Paula Borba, Carla Fonseca Zambaldi, Amaury Cantilino, Everton Botelho Sougey. (2016). Special features of high-risk pregnancies as factors in development of mental distress: a review. *Trends Psychiatry Psychother.*;38(3) – 136-140.

Ανακτήθηκε από: <http://www.scielo.br/pdf/trends/v38n3/2237-6089-trends-38-03-00136.pdf>

Rothberger S, Carr D, Brateng D, Hebert M, Easterling TR.(2010).

Pharmacodynamics of clonidine therapy in pregnancy: a heterogeneous maternal response impacts fetal growth. *Am J Hypertens.* 23(11):1234–1240

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (2006) The management of severe pre-eclampsia/eclampsia; National Institute for Health and Clinical Excellence (2008) Antenatal care .NICE clinical guideline 62. London: *National Institute for Health and Clinical Excellence.*

Rossi GP, Seccia TM, Pessina AC. (2007). Clinical use of laboratory tests for the identification of secondary forms of arterial hypertension. *Crit Rev Clin Lab Sci*; 44(1): 1-85. Review.

Rumbold A, Duley L, Crowther CA, Haslam RR. (2008). Antioxidants for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (1):CD004227

Saftlas A, Wang W, Risch H, Woolson R, Hsu C, Bracken M. (2000). Prepregnancy body mass index and gestational weight gain as risk factors for preeclampsia and transient hypertension. *Ann Epidemiol.* 1;10(7):475

Scott CA, Bewley S, Rudd A, Spark P, Kurinczuk JJ, Brocklehurst P, et al. (2012). Incidence, risk factors, management, and outcomes of stroke in pregnancy. *Obstet Gynecol*;120(2 Part 1):318–24

Seely Ellen W. and Ecker Jeffrey (2014). Chronic Hypertension in Pregnancy. *Circulation.*;129:1254–1261. Ανακτήθηκε από: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003904>

Sibai BM, Dekker G, Kupferminc M. (2005). Pre-eclampsia. *Lancet* ; 365:785.

Siega-Riz AM, Viswanathan M, Moos MK, et al. (2009). A systematic review of outcomes of maternal weight gain according to the Institute of Medicine recommendations: birthweight, fetal growth, and postpartum weight retention. *Am J Obstet Gynecol.* 201(4):339 e331–314.

Simmons HA, Goldberg LS. (2011). ‘High-risk’ pregnancy after perinatal loss: understanding the label. *Midwifery.*;27:452-7

Somanz (2008). GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF HYPERTENSIVE DISORDERS OF PREGNANCY 2008. Ανακτήθηκε από:
http://www.somanz.org/pdfs/somanz_guidelines_2008.pdf

Stiles AD. (2007). Prenatal corticosteroids – early gain, long-term questions. *N Engl J Med.*;357:1248–1250

Thorsteinsdottir B, Kane GC, Hogan MJ, Watson WJ, Grande JP, Garovic VD.(2006). Adverse outcomes of renovascular hypertension during pregnancy. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2(11):651–656

van Rijn BB, Hoeks LB, Bots ML, Franx A, Bruinse HW. (2006). Outcomes of subsequent pregnancy after first pregnancy with early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 195(3):723–728

Vollebregt KC, Gisolf J, Guelen I, Boer K, van Montfrans G, Wolf H. (2010). Limited accuracy of the hyperbaric index, ambulatory blood pressure and sphygmomanometry measurements in predicting gestational hypertension and preeclampsia. *J Hypertens.* 28(1):127–134

Von Dadelszen P.& Magee L.A, (2016). Preventing deaths due to the hypertensive disorders of pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* Volume 36, Pages 83-102. Ανακτήθηκε από:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521693416300311>

von Dadelszen P., L.A. Magee (2014). Pre-eclampsia: an update. *Curr Hypertens Rep*, 16 (8), p. 454

von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, Logan AG, Koren G, Magee LA. (2000). Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet*;355:87–92.

Wagner SJ, Acquah LA, Lindell EP, Craici IM, Wingo MT, Rose CH, et al. (2011). Posterior reversible encephalopathy syndrome and eclampsia: pressing the case for more aggressive blood pressure control. *Mayo Clin Proc*;86:851–6.

WHO (2011). WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Ανακτήθηκε από:
http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44703/9789241548335_eng.pdf;jsessionid=F9FB678EA61CA9CFCA8A294B22962E70?sequence=1

Williams KP and Galerneau F (2015). Pathophysiology of Eclampsia. *Clinics in Mother and Child Health*. Ανακτήθηκε από: <https://www.omicsonline.org/open-access/pathophysiology-of-eclampsia-2090-7214-1000197.php?aid=65211>

Wongkitisophon K, Phupong V, Yamasmit W, Pansin P, Tannirandom Y, Charoenvidhya D. Correlation of 4and 24-hour urine protein in women with initially diagnosed hypertensive disorders in pregnancy. *J Med Assoc Thai* 2003, 86:529-34

ΕΛΛΗΝΙΚΗ

Αγνώστου (2006). Κεφάλαιο 6_Υπερτασικές διαταραχές κατά την κύηση.
Ανακτήθηκε από: https://repository.kallipos.gr/bitstream/11419/2355/1/02_chapter%2006.pdf

Βαβάτση Μ(χ.η.). Προεκλαμψία – Εκλαμψία. ΘΕΜΑΤΑ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΕΝΤΑΠΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ . Ανακτήθηκε από:
https://anesthesia.gr/download/TOMOS_1/tefhos_2/5.pdf.pdf

Γραμματικάκης Ι., Ν. Ευαγγελινάκης, Γ. Σαλαμαλέκης, Μ. Κρεατσά, Δ. Κασσάνος. (2010). ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ: παθογενετικοί μηχανισμοί σε κυτταρικό και μοριακό επίπεδο. Θέματα Μαιευτικής και Γυναικολογίας, τ-1

Ιατράκης Γ (Μετάφραση-Επιμέλεια-Σχόλια). (2011). *Αλγόριθμοι στη Μαιευτική: Αντιμετώπιση και Τεκμηρίωση των* Norwitz ER, Belfort MA, Saade GR, Miller H. Αθήνα, Εκδόσεις Παρισιάνος

Ιατράκης Γεώργιος, (2004). Βιβλίο Μαιευτικής, *Εκδόσεις Δεσμός*, Αθήνα.

Μακρής Θωμάς Κ. & Θωμόπουλος Κ., (2016). Υπέρταση στην εγκυμοσύνη. *Αρτηριακή Υπέρταση*, 25, 2-3: 82-92. Ανακτήθηκε από:
https://www.hypertasi.gr/UsersFiles/Documents/tomos25_2-3_2016/82-92-MAKRIS.pdf

Μαστοραντωνάκης Στυλιανός Ε. (2012). Υπέρταση: Πόσο απειλητική είναι στην εγκυμοσύνη. Ανακτήθηκε από: <https://www.hygeia.gr/ypertasi-poso-apeilitiki-einai-stin-egkymosyni>

Μπουγιακλή Μαρία, Ζαρίφης Ιωάννης (2017). Υπέρταση και Εγκυμοσύνη. *Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση*. Σελ. 472-475.

Χιντιπάς Ηλίας (2012). Προεκλαμψία στην εγκυμοσύνη. *Ιατρικός Κόσμος*. Σελ 60-63