



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΕΘΝΙΚΗΣ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ  
ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ  
ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ  
ΙΔΡΥΜΑ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ

**ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**  
**ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ**



**ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: ΣΡΕΜΠΡΟΒΑ ΒΕΣΣΕΛΙΝΑ**  
**ΕΠΟΠΤΕΥΩΝ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟΣ: Δρ ΗΛΙΑΣ ΚΑΤΣΙΚΗΣ**

**ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ 2018**



### Δήλωση περί μη λογοκλοπής

Δηλώνω ότι είμαι ο συγγραφέας της παρούσας εργασίας με τίτλο «ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ» που συντάχθηκε στα πλαίσια της πτυχιακής μου εργασίας και παραδόθηκε το μήνα Νοέμβριος 2018. Η αναφερόμενη εργασία δεν αποτελεί αντιγραφή ούτε προέρχεται από ανάθεση σε τρίτους. Οι πηγές που χρησιμοποιήθηκαν αναφέρονται σαφώς στη βιβλιογραφία και στο κείμενο ενώ κάθε εξωτερική βοήθεια, αν υπήρξε, αναγνωρίζεται ρητά.

Όνομα (κεφαλαία)

ΣΡΕΜΠΡΟΒΑ ΒΕΣΕΛΙΝΑ

ΑΜ

4040/2014

Υπογραφή:

.....

Ημερομηνία: ...../...../.....

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	σελ.6
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	σελ.7

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup> : ΗΠΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΥΗΣΗΣ

1.1.	
Ορισμός.....	σελ.8
1.2.	
Φυσιολογία.....	σελ.8
1.3.	Παθολογικά σημεία και
διάγνωση.....	σελ.8
1.4.	Κλινική
αντιμετώπιση.....	σελ.9
1.5.	Συστάσεις για αγωγή στο
σπίτι.....	σελ.11
1.6.	Έκβαση της
κύησης.....	σελ.12

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup> : ΧΡΟΝΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΥΗΣΗΣ

2.1.		
Ορισμός.....	σελ.14	
2.2.	Επιδημιολογία.....	σελ.14
2.3.	Επιπλοκές της εγκυμοσύνης.....	σελ.15
2.4.	Διαχείριση των περιστατικών.....	σελ.15
2.4.1.	Προγεννητική φροντίδα.....	σελ.15
2.4.2.	Αλλαγές στον τρόπο ζωής.....	σελ.16
2.5.	Ασφάλεια στην εγκυμοσύνη.....	σελ.16
2.6.	Αντιυπερτασική αγωγή στην χρόνια υπέρταση.....	σελ.17
2.7.	Οξεία αντιμετώπιση της υπέρτασης κατά την εγκυμοσύνη.....	σελ.21
2.8.	Πρόληψη της προεκλαμψίας σε γυναίκες με χρόνια υπέρταση.....	σελ.22

2.9. Παρακολούθηση της κατάστασης του εμβρύου.....	σελ.22
2.10. Κατάλληλος χρόνος τοκετού σε γυναίκες με χρόνια υπέρταση.....	σελ.23
2.11. Μητρικός θηλασμός.....	σελ.23

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3<sup>ο</sup> : ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ**

3.1. Ορισμός.....	σελ.25
3.2. Επιδημιολογία.....	σελ.25
3.3. Σημεία και συμπτώματα.....	σελ.26
3.4. Αίτια.....	σελ.28
3.5. Παράγοντες κινδύνου.....	σελ.30
3.6. Παθογένεια.....	σελ.31
3.7. Διάγνωση.....	σελ.33
3.7.1. Διαγνωστικά κριτήρια.....	σελ.33
3.7.2. Εργαστηριακές εξετάσεις.....	σελ.34
3.7.3. Προβλεπτικές εξετάσεις.....	σελ.35
3.8. Διαφορική διάγνωση.....	σελ.36
3.9. Αξιολόγηση κινδύνου σε ασυμπτωματικές γυναίκες.....	σελ.36
3.10. Πρόληψη.....	σελ.37
3.11. Αντιμετώπιση.....	σελ.40
3.12. Πρωτόκολλα φροντίδας κατ'οικον.....	σελ.46

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4<sup>ο</sup> : ΣΥΝΔΡΟΜΟ HELLP**

4.1. Ορισμός.....	σελ.48
4.2. Σημεία και συμπτώματα.....	σελ.48
4.3. Εργαστηριακά κριτήρια για διάγνωση.....	σελ.49
4.4. Παράγοντες κινδύνου.....	σελ.50
4.5. Παθοφυσιολογία.....	σελ.51
4.6. Διάγνωση.....	σελ.52
4.7. Διαφορική διάγνωση.....	σελ.53
4.8. Ταξινόμηση.....	σελ.54
4.9. Αντιμετώπιση.....	σελ.55

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5<sup>ο</sup> : ΕΚΛΑΜΨΙΑ**

5.1. Ορισμός .....	σελ.57
5.2. Παθοφυσιολογία.....	σελ.57
5.3. Παράγοντες κινδύνου.....	σελ.57
5.4. Επιπλοκές.....	σελ.58
5.5. Διάγνωση.....	σελ.59
5.6. Χρόνος έναρξης της εκλαμψίας.....	σελ.60
5.7. Διαφορική διάγνωση.....	σελ.62
5.8. Μητρική και περιγεννητική έκβαση.....	σελ.63
5.9. Αντιμετώπιση.....	σελ.63

**ΕΠΙΛΟΓΟΣ.....σελ.66**

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....σελ.67**

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα μελέτη που διεξήχθη μέσα στα πλαίσια πτυχιακής εργασίας με θέμα «Υπερτασική νόσος της κύησης», περιλαμβάνει την καταγραφή ενός συνόλου καταστάσεων, οι οποίες συμπεριλαμβάνονται στη νόσο. Η υπερτασική νόσος είναι γνωστή από τον 18<sup>ο</sup> αιώνα και έλαβε κατά καιρούς διάφορες ονομασίες, όπως σπασμοί της λοχείας, τοξιναιμία, προεκλαμψία, εκλαμψία και λευκωματουρία. Με τη βοήθεια της βιβλιογραφικής ανασκόπησης, αναφέρονται και αναλύονται εκτενώς η ήπια και χρόνια υπέρταση της κύησης, η προεκλαμψία, το σύνδρομο HELLP και η εκλαμψία. Ο σκοπός της πτυχιακής εργασίας είναι η συγκέντρωση και η καταγραφή των σύγχρονων δεδομένων επί του θέματος, καθώς και η κατάλληλη προσέγγιση των επαγγελματιών υγείας.

## ABSTRACT

This study, which was conducted within the framework of a dissertation on "Pregnancy Induced hypertension-PIH", includes the recording of a set of conditions that are included in the disease. Hypertensive disease has been known since the 18th century and has received various names from, such as seizures of pox, toxinemia, pre-eclampsia, eclampsia and albuminuria. Within the help of bibliographic review, mild and chronic gestational hypertension, pre-eclampsia, HELLP syndrome and eclampsia are extensively reported and analyzed. The aim of the dissertation is to collect and record the current data over the subject, as well as the appropriate approach to the health professionals.

**Λέξεις κλειδιά: κύηση, υπέρταση, προεκλαμψία, εκλαμψία, σύνδρομο HELLP**  
**Key words: pregnancy, hypertension, pre-eclampsia, eclampsia, HELLP syndrome**  
**ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Ο όρος «υπερτασική νόσος της κύησης» ( Pregnancy Induced Hypertension – PIH) αναφέρεται σε μία διαταραχή της αρτηριακής πίεσης που προκύπτει εξαιτίας της παρουσίας της κύησης.

Η υπέρταση αποτελεί τη συχνότερη παθολογική επιπλοκή της εγκυμοσύνης, με μια αναφερόμενη συχνότητα μεταξύ 5 και 10 τοις εκατό επί του συνόλου των κύησης. Η επίπτωση διαφέρει ανάλογα με το νοσοκομείο, την περιφέρεια και τις διάφορες χώρες. Οι υπερτασικές διαταραχές αποτελούν την κύρια αιτία της μητρικής και περιγεννητικής θνησιμότητας και της νοσηρότητας παγκοσμίως. Ο όρος «υπέρταση στην εγκυμοσύνη» χρησιμοποιείται συνήθως για τις έγκυες, οι οποίες παρουσιάζουν κλινικές εκδηλώσεις από ήπιες αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης (BP) έως σοβαρή υπέρταση με διάφορες δυσλειτουργίες οργάνων.

Η ταξινόμηση των υπερτασικών διαταραχών της κύησης προκαλεί σύγχυση καθώς οι καθιερωμένοι ορισμοί δεν χρησιμοποιούνται με συνέπεια από όλους τους επαγγελματίες υγείας. Ωστόσο το σύστημα ταξινόμησης που εφαρμόζεται πιο συχνά παγκοσμίως προέρχεται από το National High Blood Pressure Educational Program Working Group (2000). Σύμφωνα με το αυτό, διακρίνονται τέσσερις διαφορετικές υπερτασικές διαταραχές της κύησης: ήπια υπέρταση κύησης, προεκλαμψία, εκλαμψία, χρόνια υπέρταση.

Η ήπια υπέρταση κύησης εμφανίζεται στη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε μία προηγουμένως νορμοτασική γυναίκα, χωρίς πρωτεϊνουρία και με φυσιολογικό εργαστηριακό έλεγχο. Υποχωρεί στα φυσιολογικά επίπεδα μετά την 6<sup>η</sup> εβδομάδα της λοχείας.

Η προεκλαμψία αποτελείται από την εμφάνιση υπέρτασης και πρωτεϊνουρίας σε μια προηγουμένως νορμοτασική γυναίκα μετά την 20<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης ή στην πρώιμη περίοδο της λοχείας.



Η εκλαμψία χαρακτηρίζεται από την παρουσία σπασμών σε ασθενή με προεκλαμψία. Οι σπάνιες περιπτώσεις εκλαμψίας μπορούν να αναπτυχθούν πριν από τις 20 εβδομάδες κύησης και πέρα των 48 ωρών μετά τον τοκετό.

Τέλος, η χρόνια υπέρταση ορίζεται ως υπέρταση που προϋπήρχε της κύησης ή εμφάνιση αρτηριακής πίεσης  $\geq 140$  mmHg πριν την 20<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης σε δύο μετρήσεις, με χρονική απόσταση 6 ωρών. [1]

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup>**

### **ΗΠΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΥΗΣΗΣ**

#### **1.1. Ορισμός**

Η υπέρταση της κύησης (Gestational hypertension) συνήθως ορίζεται ως αύξηση της αρτηριακής πίεσης πάνω από 140/90 mmHg (συστολική / διαστολική) σε δύο μετρήσεις, με χρονική διαφορά πάνω από 6 ώρες, χωρίς την παρουσία πρωτεϊνουρίας στα ούρα με διάγνωση μετά την 20<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης. Υποχωρεί πριν την 12<sup>η</sup> εβδομάδα λοχείας. [2]

#### **1.2. Φυσιολογία**

Στη φυσιολογική κύηση η αρτηριακή πίεση της μητέρας μειώνεται ελαφρώς στο πρώτο τρίμηνο, παρουσιάζεται δηλαδή μία ήπια υπόταση, ως συνέπεια της μειωμένης συστηματικής αγγειακής αντίστασης. Η μητρική πίεση του αίματος συνεχίζει να έχει φθίνουσα πορεία κατά τη διάρκεια του 2<sup>ου</sup> τριμήνου και φθάνει στο ναδίρ περίπου στις 22- 24 εβδομάδες κύησης. Έκτοτε, η μητρική πίεση αίματος έχει την τάση να αυξάνεται μέχρι το 3<sup>ο</sup> τρίμηνο όπου φθάνει στα επίπεδα προ της κύησης. Η πίεση του αίματος της μητέρας πέφτει σχεδόν αμέσως μετά τον τοκετό, στη συνέχεια αυξάνεται και φθάνει στα ανώτερα επίπεδα την 4<sup>η</sup> ημέρα μετά την γέννηση. Αρκετά συχνά, οι γυναίκες με ήπια υπέρταση στη διάρκεια της κύησης εμφανίζουν λίγα ή καθόλου συμπτώματα. [3]

#### **1.3. Παθολογικά σημεία και διάγνωση**

Υπάρχουν ορισμένα παθολογικά σημεία τα οποία θα καθοδηγήσουν τον επαγγελματία υγείας στη σωστή διάγνωση. Αυτά είναι:

- Η κατάσταση χαρακτηρίζεται ως «υπέρταση της κύησης» εάν η έγκυος παρουσιάζει αρτηριακή πίεση  $\geq 140/90$  mmHg (συστολική / διαστολική) σε δύο μετρήσεις με περισσότερες από 4 ώρες απόσταση μεταξύ τους.
- Η παρουσία διαστολικής πίεσης αίματος  $\geq 110$  mmHg έστω και σε μία μέτρηση ή συστολική πίεση αίματος  $\geq 160$  mmHg έστω και σε μία περίπτωση συνιστούν σοβαρή υπέρταση επίσης αποτελεί σημείο αναφοράς. ( Πίνακας 1 )
- Συστολική πίεση αίματος 30 mmHg μεγαλύτερη από τη συστολική πίεση της πρώτης επίσκεψης ή διαστολική πίεση αίματος 15-20 mmHg μεγαλύτερη από τη διαστολική πίεση της πρώτης επίσκεψης αποτελούν εναλλακτικά και ευρέως χρησιμοποιούμενα κριτήρια για τη διάγνωση της υπέρτασης κύησης[3]. Ωστόσο οι απόψεις για το κριτήριο αυτό δίστανται διότι υπάρχει η άποψη ότι οι γυναίκες αυτής της ομάδας δεν έχουν αυξημένη πιθανότητα για δυσμενή έκβαση της κύησης (Leveno et al, 2003).

#### Πίνακας 1: Κριτήρια για Ήπια Υπέρταση Κύησης σε Υγιείς Έγκυες Γυναίκες

Συστολική αρτηριακή πίεση <160 mm Hg και διαστολική αρτηριακή πίεση <110 mm Hg
Πρωτεϊνουρία < 300 mg/24 ώρες
Αριθμός αιμοπεταλίων > 100.000/mm <sup>3</sup>
Φυσιολογικά ένζυμα ήπατος
Απόντα μητρικά συμπτώματα
Απόντα IUGR και ολιγουδράμνιο με υπερήχους

IUGR: Περιορισμός ενδομήτριας ανάπτυξης.

Πηγή [4] : Sibai BM: Gabbe: Μαιευτική: Φυσιολογικές και Προβληματικές Εγκυμοσύνες, 5th ed. Churchill Livingstone, An Imprint of Elsevier, 2007

### 1.4. Κλινική αντιμετώπιση

Αν η πίεση του μητρικού αίματος διαπιστωθεί αυξημένη, η μέτρηση πρέπει να επαναλαμβάνεται μετά από 10 με 20 λεπτά. Αν τότε είναι φυσιολογική, δεν απαιτεί περαιτέρω δράσεις. Αν είναι ακόμα αυξημένη, χρήζει περαιτέρω διερεύνηση ιδανικά σε προγεννητική μονάδα βραχείας νοσηλείας. Η γυναίκα πρέπει να ερωτάται για συμπτώματα προεκλαμψίας (κεφαλαλγίες, διαταραχές όρασης, επιγαστραλγία, οίδημα) και πρέπει να προσδιορίζονται το μέγεθος του εμβρύου, ο όγκος του αμνιακού υγρού και η κυματομορφή Doppler της εμβρυϊκής ομφαλικής αρτηρίας. Πρέπει επίσης να ελέγχονται το ουρικό οξύ (που αυξάνεται στην προεκλαμψία), η ουρία και οι ηλεκτρολύτες (U&Es), τα ηπατικά ένζυμα και τα αιμοπετάλια (που μειώνονται στην προεκλαμψία).

Επί απουσίας σοβαρής υπέρτασης (160/110 mmHg ή περισσότερο), σημαντικής πρωτεϊνουρίας ή συμπτωμάτων προεκλαμψίας και, αν τα αποτελέσματα βιοχημικού και αιματολογικού ελέγχου είναι φυσιολογικά, η γυναίκα συνήθως μπορεί να αντιμετωπιστεί ως εξωνοσοκομειακή ασθενής. Πρέπει να ελέγχεται τουλάχιστον δύο φορές την εβδομάδα για μέτρηση αρτηριακής πίεσης και ανάλυση ούρων. Βιοχημικός και αιματολογικός έλεγχος του ορού πρέπει επίσης να επαναλαμβάνονται τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα. Η γυναίκα συμβουλεύεται να επανέλθει στο νοσοκομείο, αν αισθάνεται αδιαθεσία, ή αν εκδηλωθεί κεφαλαλγία, διαταραχές της όρασης ή επιγαστραλγία. [3]

Οι γυναίκες με ήπια υπέρταση της κύησης μπορούν να ακολουθούν ένα κανονικό διαιτολόγιο, χωρίς να είναι απαραίτητος ο περιορισμός της πρόσληψης νατρίου. Η αγωγή με αντιυπερτασικά φάρμακα ελέγχει την υπέρταση, αλλά δεν τροποποιεί την πορεία της προεκλαμψίας. Η αντιμετώπιση της υπέρτασης μπορεί να επιτρέπει επιμήκυνση της κύησης και έτσι μπορεί να βελτιώνεται έμμεσα η έκβαση της πορείας του εμβρύου. Η αντιυπερτασική αγωγή αρμόζει επί σταθερών καταγραφών πίεσης τουλάχιστον 150/100 mmHg. [5]

Οι γυναίκες με ήπια υπέρταση της κύησης συνεχίζουν κανονικά την κύηση τους μέχρι να έρθει ο αυτόματος τοκετός στο τέλος της κύησης. Η πρόκληση του τοκετού μπορεί να διενεργηθεί όταν η γυναίκα πλησιάζει στην 40<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης (στην πιθανή ημερομηνία τοκετού, ΠΗΤ) ή μετά την 37<sup>η</sup> εβδομάδα εάν ο τράχηλος είναι ώριμος.

Ασφαλώς, σε περίπτωση που παρατηρηθεί επιδείνωση της κατάστασης της μητέρας ή του εμβρύου, ο τοκετός μπορεί να προκληθεί και νωρίτερα. Κατά τη διάρκεια του τοκετού και της άμεσης περιόδου της λοχείας, στις γυναίκες δεν είναι απαραίτητο να χορηγηθεί θειικό μαγνήσιο (για την πρόληψη σπασμών) καθώς έχει αποδειχτεί ότι λιγότερες από 1 στις 500 γυναίκες με ήπια υπέρταση θα εκδηλώσουν εκλαμψία. Τα μέχρι στιγμής ερευνητικά δεδομένα

δεν έχουν ακόμα αποδείξει την πρόληψη των σπασμών στις γυναίκες με ήπια υπέρταση (Sibai, 2007). Ως εκ τούτου η απόφαση χορήγησης θεικού μαγνήσιου σε αυτές τις γυναίκες βασίζεται μέχρι σήμερα στις επιλογές του θεράποντα ιατρού. [1,4]

## **1.5. Συστάσεις για αγωγή στο σπίτι**

Σε ήπια υπέρταση χωρίς λευκωματουρία και σε μικρή ηλικία κύησης θα μπορούσε να προταθεί αγωγή στο σπίτι με τις πιο κάτω συστάσεις που σχεδόν στο σύνολό τους αποτελούν μέρος και της νοσοκομειακής νοσηλείας:

1) Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να ελέγχεται τουλάχιστον 3 φορές την ημέρα (πρωί-μεσημέρι-βράδυ) και ανάλογα με τη συμπτωματολογία της ασθενούς.

2) Έλεγχος πιθανής λευκωματουρίας με τα ειδικά stick ούρων και μέτρηση της ποσότητας των ούρων.

3) Η διατροφή θα πρέπει να σχετίζεται με τις προτιμήσεις της ασθενούς αλλά πρέπει να είναι πλούσια σε λευκώματα (και «ανάλατη;»).

4) Καταγραφή του βάρους.

5) Η κατάκλιση της ασθενούς θα πρέπει να έχει «νοσοκομειακό» χαρακτήρα, δηλαδή αρκετές ώρες κατάκλισης από τις οποίες το μεγαλύτερο διάστημα να είναι σε αριστερή πλάγια θέση. Με τον τρόπο αυτό, δεν πιέζεται η κάτω κοίλη φλέβα (όπως και η αορτή και οι λαγόνιες αρτηρίες), εξασφαλίζεται η καλύτερη δυνατή ροή αίματος προς τη μήτρα, βελτιώνεται η μητροπλακουντιακή κυκλοφορία και ελαττώνεται ο κίνδυνος της μη καλής ανάπτυξης του εμβρύου.

6) Σε εμφάνιση κεφαλαλγίας, διαταραχών της όρασης, επιγαστραλγίας και δύσπνοιας θα πρέπει να γίνει επικοινωνία με τον γιατρό (Reynolds et al 2003).

7) Αδρός έλεγχος της δραστηριότητας του εμβρύου με την καταγραφή από τη μητέρα των εμβρυϊκών κινήσεων (kick chart) σε δωδεκάωρη βάση ή για μικρότερα χρονικά διαστήματα και αναγωγή στο δωδεκάωρο. Αν σε αυτό το διάστημα καταγράφονται λιγότερες από 10 κινήσεις πρέπει η ασθενής να επικοινωνήσει με το μαιευτικό προσωπικό. Η καταγραφή των σκιρτημάτων γίνεται συνήθως μετά από γεύμα ή σνακ (Chan & Winkle 2002).

8) Καρδιοτοκογραφικός έλεγχος, βιοφυσικό προφίλ και υπερηχογραφικός έλεγχος της ανάπτυξης του εμβρύου προτείνονται σε μεσοδιαστήματα μισής εβδομάδας, μιας εβδομάδας και δύο εβδομάδων αντίστοιχα, αν και αυτές οι συστάσεις ποικίλλουν.

Χρήσιμος φάνηκε, επίσης, ο έλεγχος της αιματικής παροχής στα αγγεία της μητροπλακουντο-εμβρυϊκής μονάδας με Doppler.

Σε διαπίστωση προβλημάτων που σχετίζονται με τα 6-8 είναι πιθανόν να απαιτηθεί νοσοκομειακή νοσηλεία. Νοσοκομειακή νοσηλεία συστήνεται, επίσης, αν η ασθενής δεν μπορεί να κάνει συχνές επισκέψεις στο νοσοκομείο ή αν δεν παραμένει ξαπλωμένη στο σπίτι (Beckmann et al 2002).

## 1.6. Έκβαση της κύησης

Η υπέρταση της κύησης αποτελεί την πιο συχνή επιπλοκή της κύησης, με επίπτωση που κυμαίνεται από 6% έως 17% στις πρωτοτόκες και από 2% έως 4% στις πολυτόκες γυναίκες. Ασφαλώς η συχνότητα της είναι πολύ υψηλότερη στις πολύδυμες κυήσεις (Sibai, 2007).

Στις γυναίκες που εμφανίζουν υπέρταση της κύησης και δεν έχουν προηγούμενο ιστορικό υπέρτασης, ως επί το πλείστον η ΑΠ τους επανέρχεται σε φυσιολογικά επίπεδα εντός 6 εβδομάδων από τον τοκετό. Η έκβαση της κύησης στις γυναίκες με ήπια υπέρταση είναι συνήθως καλή. Σε μερικές γυναίκες με αρχική διάγνωση υπέρτασης κύησης εν τέλει διαγιγνώσκεται η παρουσία χρόνιας υπέρτασης, ενώ άλλες περιπτώσεις τελικά παρουσιάζεται λευκωματουρία μετά την 20<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης, η οποία θέτει τη διάγνωση της προεκλαμψίας. Συνεπώς, οι έγκυες με διαγνωσμένη υπέρταση της κύησης πριν την 35<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να καταλήξουν στην εμφάνιση προεκλαμψίας, σε σύγκριση με τις γυναίκες που την εκδηλώνουν προς το τέλος της κύησης. (Sibai, 2007). [3,4]

Σε γενικές γραμμές, η πλειονότητα των περιπτώσεων της υπέρτασης κύησης αναπτύσσεται σε ή πέρα από τις 37 εβδομάδες κύησης, και ως εκ τούτου, η συνολική έκβαση της εγκυμοσύνης είναι συνήθως παρόμοια ή ακόμα και ανώτερη από αυτήν που παρατηρήθηκε σε γυναίκες με φυσιολογική αρτηριακή πίεση κατά την εγκυμοσύνη (Πίνακας 2). Τόσο η ηλικία κύησης κατά τον τοκετό όσο και το βάρος γέννησης σε αυτές τις εγκυμοσύνες είναι σημαντικά υψηλότερα από ότι στις φυσιολογικές εγκυμοσύνες. Ωστόσο, οι γυναίκες με ήπια υπέρταση κύησης έχουν υψηλότερα ποσοστά έναρξης τοκετού και, υψηλότερα ποσοστά καισαρικής τομής κατά την γέννα σε σύγκριση με γυναίκες οι οποίες έχουν φυσιολογική αρτηριακή πίεση κύησης.

**Πίνακας 2: Έκβαση Εγκυμοσύνης σε Γυναίκες με Ήπια Υπέρταση Κύησης**

	<b>KNUIST ET</b> <b>AL. N = 396</b>	<b>HAUTH ET</b> <b>AL. N = 715</b>	<b>BARTON ET</b> <b>AL. N = 405</b>	<b>SIBAI ET AL.</b> <b>N = 186</b>
Κύηση κατά την γέννα (wk) <sup>[*]</sup>	N/R	39.7	37.4 <sup>[†]</sup>	39.1
<37 wk (%)	5.3	7.0	17.3	5.9
<34 wk (%)	1.3	1.0	4.9	1.6
Βάρος κατά τη γέννα (g) <sup>[*]</sup>	N/R	3303	3038	3217
SGA (%)	1.5 <sup>[‡]</sup>	6.9	13.8	7.0
<2,500 g (%)	7.1	7.7	23.5	N/R
Αποκόλληση πλακούντα	0.5	0.3	0.5	0.5
Περιγεννητικοί θάνατοι	0.8	0.5	0	0
N/R: δεν αναφέρθηκε· SGA: Μικρό για την ηλικία κύησης. * Μέσες τιμές † Οι γυναίκες που εμφάνισαν υπέρταση σε 24-35 εβδομάδες. ‡ <3° εκατοστημόριο.				

**Πηγή:** Sibai BM., *Διάγνωση και αντιμετώπιση της υπέρτασης κύησης και της προεκλαμψίας*. *Obstet Gynecol* 102:181, 2007.

Από την άλλη πλευρά, οι μητρικές και περιγεννητικές νοσηρότητες αυξάνονται αισθητά στις γυναίκες με σοβαρή υπέρταση κύησης. Στην πραγματικότητα, αυτές οι γυναίκες έχουν υψηλότερη νοσηρότητα σε σχέση με γυναίκες που έχουν ήπια προεκλαμψία. Σε αυτές τις γυναίκες τα ποσοστά αποκόλλησης πλακούντα, πρόωρου τοκετού (σε λιγότερο από τις 37 και 35 εβδομάδες), τα ποσοστά των μικρών για την ηλικία κύησης βρέφη (SGA), όπως φαίνεται και από τον πίνακα 2, είναι παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν σε γυναίκες με βαριάς μορφής προεκλαμψία. Επομένως, θα πρέπει οι έγκυες αυτές να αντιμετωπίζονται όπως εάν είχαν βαριάς μορφής προεκλαμψία. Ακόμη δεν είναι ξεκάθαρο εάν αυτή η αύξηση σε πρόωρα νεογνά είναι υποδεέστερη σε προγραμματισμένη πρόωρη γέννα σύμφωνα με την

προτίμηση παθολόγων ή επειδή η ίδια η διαδικασία της νόσου παραμένει άγνωστη (Sibai, 2007). [4,5]

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup>**

### **ΧΡΟΝΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΥΗΣΗΣ**

#### **2.1. Ορισμός**

Χρόνια υπέρταση ορίζεται ως η υπέρταση που εμφανίζεται πριν από την 20<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης ή η υπέρταση που προϋπάρχει της εγκυμοσύνης. Η χρόνια υπέρταση που υπάρχει πριν την κύηση έχει δύο εκβάσεις: η εγκυμοσύνη μπορεί να εξελιχθεί χωρίς επιπλοκές ή να και περιπλέκεται με περαιτέρω αύξηση της πίεσης, προεκλαμψία ή εκλαμψία. Επίσης η υπέρταση που διαρκεί για περισσότερο από 42 ημέρες κατά τη διάρκεια της λοχείας κατατάσσεται επίσης ως χρόνια υπέρταση. Δηλαδή ορισμένοι ερευνητές θεωρούν ότι μπορεί να τεθεί η διάγνωση της χρόνιας υπέρτασης εφόσον η αρτηριακή πίεση δεν επανέλθει στα φυσιολογικά όρια μέχρι τις 12 εβδομάδες μετά τον τοκετό. (Roberts and Funai, 2009) .

#### **2.2. Επιδημιολογία**

Η επίπτωση της χρόνιας υπέρτασης της κύησης εκτιμάται στο 3 με 5% του συνόλου των κυήσεων και συναντάται πλέον με μια αυξητική τάση. Στους παράγοντες που συμβάλλουν στην αύξηση της συχνότητας εμφάνισης της χρόνιας υπέρτασης περιλαμβάνονται δυο μείζων συντελεστές υψηλού κινδύνου : αφενός η παχυσαρκία και αφετέρου η ώριμη ηλικία των γυναικών που κυοφορούν. Αυτές οι αλλαγές στον κίνδυνο και την τεκνοποίηση έχουν οδηγήσει σε αυξημένο αριθμό γυναικών που θα χρειαστούν συμβουλευτική σχετικά με τους κινδύνους χρόνιας υπέρτασης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και τη λήψη των αντιυπερτασικών φαρμάκων τους τόσο κατά την πρώιμη περίοδο, όσο και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Όλες οι γυναίκες με χρόνια υπέρταση (προ της κύησης) θα πρέπει να λαμβάνουν τακτική συμβουλευτική ώστε να μπορούν να προβλέψουν τυχόν προβλήματα που ίσως προκύψουν

εάν μείνουν έγκυες και να βελτιστοποιήσουν την υγεία και τη φροντίδα τους για να μετριάσουν τον κίνδυνο. Επειδή στις γυναίκες που ανήκουν στη μαύρη φυλή υπάρχει υψηλότερη επικράτηση της χρόνιας υπέρτασης και εμφανίζεται σε νεότερη ηλικία, η νόσος συναντάται πιο συχνά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. (Egan, Zhao, Axon 2010)

Παρά την αυξανόμενη επικράτησή της, η πλειοψηφία των γυναικών με χρόνια υπέρταση έχει καλή έκβαση της κύησης, αλλά μερικές γυναίκες αναπτύσσουν επιπλοκές όπως προεκλαμψία, περιορισμό στην ανάπτυξη του εμβρύου, αποκόλληση πλακούντα και πρόωρο τοκετό, ενώ οι γυναίκες με χρόνια υπέρταση έχουν αυξημένη πιθανότητα της καισαρικής τομής. [6]

### 2.3. Επιπλοκές της εγκυμοσύνης

Πολλές γυναίκες με χρόνια υπέρταση έχουν καλή έκβαση της εγκυμοσύνης τους, παρ'όλα αυτά όμως διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για πολλές επιπλοκές στην εγκυμοσύνη, συμπεριλαμβανομένης της υπερκειμένης προεκλαμψίας, του περιορισμού της ανάπτυξης του εμβρύου, της αποκόλλησης του πλακούντα, της πρόωρης γέννησης και της καισαρικής τομής (Πίνακας 3). Ως μέρος του οικογενειακού προγραμματισμού πριν από τη σύλληψη, οι γυναίκες θα πρέπει να συμβουλευονται τους κινδύνους αυτούς και την αναμενόμενη ανάγκη παρακολούθησης και διαχείρισης τυχόν επιπλοκών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Πίνακας 3

Complications of Chronic Hypertension in Pregnancy
Superimposed preeclampsia
Fetal growth restriction
Placental abruption
Preterm birth
Caesarian section

Πηγή : Ellen W. Seely, Jeffrey Ecker, “Chronic Hypertension in pregnancy”

17 March 2014



## **2.4. Διαχείριση των περιστατικών**

### **2.4.1. Προγεννητική φροντίδα**

Η προγεννητική φροντίδα των γυναικών με χρόνια υπέρταση πρέπει να ξεκινήσει πριν από την σύλληψη για να παρέχει συμβουλές σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου και να βελτιστοποιεί τα αντιυπερτασικά σχήματα.

Η πλειοψηφία των γυναικών που εισέρχονται στην εγκυμοσύνη με χρόνια υπέρταση έχουν υπέρταση άγνωστης προέλευσης. Οι γυναίκες με χρόνια υπέρταση θα πρέπει να αξιολογούνται όπως υποδεικνύεται σύμφωνα με την Έβδομη Έκθεση της Μικτής Εθνικής Επιτροπής για καταστροφή του τελικού οργάνου πριν από την εγκυμοσύνη, διότι η βλάβη στο τελικό όργανο μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης ή να βοηθήσει να διαστρωματώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης συγκεκριμένων μαιευτικών επιπλοκών. Η συλλογή ούρων 24 ωρών για τον προσδιορισμό πρωτεΐνης πριν από την εγκυμοσύνη μπορεί να βοηθήσει στην διάγνωση επικείμενης προεκλαμψίας και παρέχει προγνωστικές πληροφορίες επειδή οι γυναίκες με πρωτεϊνουρία προέντασης έχουν αυξημένο κίνδυνο για περιορισμό ανάπτυξης εμβρύου. Τέλος, μπορεί να χρειαστεί να γίνει αλλαγή στους αντιυπερτασικούς παράγοντες από μία κατηγορία σε άλλη πριν από τη σύλληψη. [7]

### **2.4.2. Αλλαγές στον τρόπο ζωής**

Οι τροποποιήσεις του τρόπου ζωής, όπως ο περιορισμός του νατρίου, η μείωση του βάρους και η εφαρμογή της διαίτας DASH έχουν αποδειχθεί ότι βελτιώνουν τον έλεγχο της πίεσης του αίματος σε πολλά άτομα που δεν βιώνουν την εγκυμοσύνη. Δεδομένης της ανάγκης για αύξηση όγκου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ο αυστηρός περιορισμός του νατρίου στις υπερτασικές γυναίκες οι οποίες επρόκειτο να μείνουν έγκυες, προκαλεί ανησυχία και ο νέος περιορισμός του νατρίου μέσω του διαιτολογίου δεν συνιστάται από τις канаδικές κατευθυντήριες οδηγίες.[8] Ωστόσο, τόσο η μείωση του βάρους όσο και η διαίτα DASH είναι λογικό να συνιστώνται στις γυναίκες. Η ACOG συνιστά τη μείωση του βάρους στις υπέρβαρες / παχύσαρκες γυναίκες με υπέρταση πριν από την έναρξη της εγκυμοσύνης. Εάν τελικά τέτοιες συστάσεις που εκτελούνται πριν από την εγκυμοσύνη έχουν ως αποτέλεσμα βελτιωμένα αποτελέσματα εγκυμοσύνης σε υπερτασικές γυναίκες, είναι ακόμη άγνωστο και πρέπει να μελετηθεί.

## 2.5. Ασφάλεια στην εγκυμοσύνη

Ζητήθηκαν αποδείξεις σχετικά με την ασφάλεια του εμβρύου μετά τη λήψη αντιυπερτασικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται σήμερα για τη χρόνια υπέρταση αφενός σε μη έγκυες γυναίκες (προ της σύλληψης) και σε γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η ασφάλεια των αντιυπερτασικών φαρμάκων είναι ιδιαίτερα σημαντική κατά την περίοδο πριν από τη σύλληψη, καθώς επίσης και κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης. [10]

Η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) παρέχει ταξινόμηση των φαρμάκων στην εγκυμοσύνη με βάση το επίπεδο δεδομένων για το πόσο επηρεάζεται το έμβρυο από μία ουσία ή ένα φάρμακο. [11] Λόγω της έλλειψης τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων μελετών, κανένα αντιυπερτασικό δεν κατηγοριοποιείται ως "κατηγορία Α δηλαδή ελεγχόμενες μελέτες σε ανθρώπους δεν έχουν αποδείξει κίνδυνο εμβρύου". Αντ' αυτού, τα αντιυπερτασικά που χρησιμοποιούνται συνήθως κατά την εγκυμοσύνη ταξινομούνται ως κλάση Β, δηλαδή οι μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα δεν υποδεικνύουν κίνδυνο εμβρύου, αλλά δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε έγκυες γυναίκες. ή μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα έδειξαν ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου αλλά όχι σε καλά ελεγχόμενες μελέτες σε έγκυες γυναίκες.

Ένα εξ' αυτών είναι το a-methyldopa. Άλλα ταξινομούνται ως κλάση C, δηλαδή οι μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα έχουν δείξει ανεπιθύμητες ενέργειες του εμβρύου αλλά δεν έχουν πραγματοποιηθεί επαρκείς μελέτες σε ανθρώπους ή ζώα · ή μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα δεν έχουν διεξαχθεί και δεν είναι γνωστό εάν το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα. Τέτοια είναι: αμπεταλόλη, β-αναστολείς, αναστολέα διαύλων ασβεστίου και θειαζιδικά διουρητικά.

Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACEI) θεωρούνται κλάση C στο πρώτο τρίμηνο και κλάση D στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο. Προς το παρόν, δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες δοκιμές που να καθοδηγούν τον τρόπο με τον οποίο η φυλή και άλλες συννοσηρότητες θα πρέπει να επηρεάσουν την επιλογή της αντιυπερτασικής θεραπείας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. [12]

## 2.6. Αντιυπερτασική αγωγή στην χρόνια υπέρταση

Αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχει έλλειψη τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών για την επίδραση των αντιυπερτασικών φαρμάκων κατά την εγκυμοσύνη, που εξετάζουν τα σημαντικά μητρικά και εμβρυϊκά / νεογνικά αποτελέσματα. Ως αποτέλεσμα, πολλά από τα στοιχεία σχετικά με την αντιυπερτασική αγωγή κατά την εγκυμοσύνη προέρχονται από ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις μικρών αναδρομικών μελετών. Η πλειοψηφία των μελετών συγκρίνει μόνον 1 αντιυπερτασικό φάρμακο, επομένως γενικά δεν υπάρχουν συγκριτικά δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας για να καθοδηγούν επιλογές μεταξύ εναλλακτικών αντιυπερτασικών.[13] Στον πίνακα 4 παρουσιάζονται τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται πιο συχνά στην αντιμετώπιση της χρόνιας υπέρτασης της κύησης.

#### Πίνακας 4.

Antihypertensive Therapies Commonly Used in Pregnancy

Agent	Indication	Dose Range	FDA Classification	Potential Side Effects	Comments
α-Methyldopa	Often used as first line	250 mg–1.5 g orally twice a day	B	Lethargy	Data on offspring up to 7.5 y of age demonstrating long-term safety
Labetalol	Often used as first line	100–1200 mg orally twice a day	C	Exacerbation of asthma	Widely used in pregnancy
Calcium channel blockers	Second line or alternative first line (nifedipine)	Varies according to drug used	C	Concern for synergy with magnesium sulfate for neuromuscular depression	
β-Blockers	Second line	Varies according to drug used	C	Exacerbation of asthma	Some recommend avoiding atenolol during pregnancy and lactation
Thiazide	Second line	12.5–50	C	Volume	

Agent	Indication	Dose Range	FDA Classification	Potential Side Effects	Comments
diuretics		mg orally once a day		depletion and hypokalemia	

- FDA indicates Food and Drug Administration.

Πηγή : Ellen W. Seely, Jeffrey Ecker “Chronic Hypertension in pregnancy” published March 17, 2014 [6]

### α) α-Methyldopa

Το φάρμακο πρώτης γραμμής ή συν-πρώτης γραμμής είναι το α-Methyldopa. Αυτό προκύπτει από πολλές κατευθυντήριες ομάδες βάσει της μεγάλης ποσότητας δεδομένων ασφάλειας από τη χρήση του φαρμάκου στην εγκυμοσύνη από τη δεκαετία του 1960. Ανήκει στην κατηγορία φαρμάκων κλάσης Β. Μία μελέτη παρακολούθησης των απογόνων των κυήσεων που εκτέθηκαν σε α-Methyldopa δεν σημείωσε αρνητικές αναπτυξιακές επιδράσεις μέχρι την ηλικία των 7.5 ετών. Ωστόσο, το φάρμακο μπορεί να μην είναι τόσο ανεκτή από τις γυναίκες λόγω της κοινής παρενέργειας της υπνηλίας ή του λήθαργου. Η συνιστώμενη ημερήσια δόση κυμαίνεται από 250mg έως 1.5 g απο το στόμα (per os) 2 φορές την ημέρα, ανάλογα με τη σοβαρότητα της κατάστασης. [12]

### β) Λαβεταλόλη (Labetalol)

Η συνδυασμένη α- και β-αναστολέα λαβεταλόλη συνιστάται συχνά ως εναλλακτική πρώτη γραμμή ή δεύτερης γραμμής παράγοντας για τη θεραπεία της υπέρτασης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η λαβεταλόλη σε σύγκριση με την α- Methyldopa ή καμία θεραπεία μελετήθηκε σε πληθυσμό 300 γυναικών με χρόνια υπέρταση. Τόσο η λαβεταλόλη όσο και η α-Methyldopa μείωσαν αποτελεσματικά την αρτηριακή πίεση.

Η έκθεση σε λαβεταλόλη (n = 86) ή α-Methyldopa (n = 88) σε σύγκριση με κανένα αντιυπερτασικό (n = 90) δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο συγγενών δυσμορφιών. , ή πρόωρης χορήγησης σε σύγκριση με την απουσία αντιυπερτασικής θεραπείας. Οι β-αναστολείς χρησιμοποιούνται λιγότερο συχνά στην εγκυμοσύνη λόγω ανησυχιών σχετικά με περιορισμό της ανάπτυξης του εμβρύου που αναφέρθηκε σε αναδρομικές μελέτες που εξετάζουν τα αποτελέσματα εγκυμοσυνών στις οποίες χρησιμοποιήθηκε ατενολόλη. Ανήκει

στην κατηγορία φαρμάκων κλάσης C. Η συνιστώμενη ημερήσια δόση κυμαίνεται από 100mg έως 1.2 g απο το στόμα (per os) δύο φορές την ημέρα, ανάλογα με τη σοβαρότητα της κατάστασης. [14]

#### **γ) Αναστολείς διαύλων ασβεστίου (Calcium channel blockers)**

Τα δεδομένα είναι σπάνια για τη χρήση αναστολών διαύλων ασβεστίου στην εγκυμοσύνη για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης (σε αντίθεση με τη βραχυχρόνια χρήση για τη θεραπεία των πρόωρων συσπάσεων / πρόωρου τοκετού) και τα περισσότερα δεδομένα είναι διαθέσιμα για τη νιφεδιπίνη μακράς δράσης. Σε μια προοπτική μελέτη στην οποία ένας μεικτός πληθυσμός 283 γυναικών με χρόνια υπέρταση ή νεοεμφανιζόμενη υπέρταση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (διαστολική αρτηριακή πίεση, 90-110 mm Hg) τυχαιοποιήθηκε η νιφεδιπίνη μακράς δράσης έναντι μηδενικής φαρμακευτικής αγωγής στις 12 έως 34 εβδομάδες κύησης.

Εν τέλει δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ της έκβασης εγκυμοσύνης σε πρόωρο τοκετό, καισαρική τομή ή βάρος γέννησης. Η μελέτη της χρήσης νιφεδιπίνης στο πρώτο τρίμηνο δεν υποδηλώνει αύξηση των μειζόνων γενετικών ανωμαλιών.

Αν και υπήρξε θεωρητική ανησυχία ότι οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου θα μπορούσαν να αλληλεπιδρούν με το θειικό μαγνήσιο (που χρησιμοποιείται για την πρόληψη της εκλαμψίας σε γυναίκες με διάγνωση προεκλαμψίας), οδηγώντας σε νευρομυϊκή κατάθλιψη, η ανησυχία αυτή δεν επιβεβαιώθηκε σε μια μεγάλη αναδρομική μελέτη. Ανήκει στην κατηγορία φαρμάκων κλάσης C. Η συνιστώμενη ημερήσια δόση κυμαίνεται ανάλογα με τη χρήση των υπόλοιπων φαρμάκων. [15]

#### **δ) Θειαζιδικά διουρητικά**

Τα διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν ότι η θεραπεία με διουρητικά κατά το πρώτο τρίμηνο και σε όλη τη διάρκεια της κύησης δεν σχετίζεται με αυξανόμενο κίνδυνο σοβαρών εμβρυϊκών ανωμαλιών ή δυσμενών εμβρυϊκών-νεογνικών γεγονότων. Εντούτοις, η χρήση τους μείωσε την επέκταση του όγκου του πλάσματος. Παρ' όλα αυτά χρησιμοποιούνται ως δεύτερη γραμμή. Ανήκουν στην κατηγορία φαρμάκων κλάσης C. Η συνιστώμενη ημερήσια δόση κυμαίνεται μεταξύ 12.5 και 50 mg από το στόμα (per os) μία φορά την ημέρα, ανάλογα με τη σοβαρότητα της κατάστασης. [16]

#### **ε) Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACEIs)**

Η έκθεση της μητέρας σε αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACEIs) στο δεύτερο και στο τρίτο τρίμηνο έχει συσχετιστεί με δυσμενή αποτελέσματα της εγκυμοσύνης, συμπεριλαμβανομένης της διαταραχής της νεφρικής λειτουργίας του εμβρύου με αποτέλεσμα ολιγοϋδράμνιο, ανωμαλίες ανάπτυξης, υποπλασία του κρανίου ακόμα και θάνατο εμβρύου. Όσον αφορά το νεογνό μπορεί να προκαλέσει νεογνική ανουρία και καθώς και θάνατο νεογνών. Παρόμοια εμβρυικά αποτελέσματα έχουν αναφερθεί όταν η εγκυμονούσα εκτίθεται σε αναστολείς των υποδοχέων αγγειοτασίνης κατά το δεύτερο ήμισυ της εγκυμοσύνης.[17]

Αρχικά, χρήση των ACEIs στο πρώτο τρίμηνο της κύησης θεωρούνταν ασφαλείς. Ωστόσο μία μελέτη του 2006 σχετική με την πιθανή αύξηση των εμβρυϊκών καρδιαγγειακών ανωμαλιών από τη χρήση και έκθεση στο συγκεκριμένο φάρμακο έθεσε το ζήτημα της ασφάλειας ξανά υπό ερώτημα. Σε αυτή την αναδρομική μελέτη, ο κίνδυνος για γενετικές ανωμαλίες μεταξύ 209 βρεφών που εκτέθηκαν σε ACEIs κατά το πρώτο τρίμηνο σε σύγκριση με εκείνα που εκτέθηκαν σε άλλα αντιυπερτασικά ήταν 4,04 (95% CI, 1,89-7,30) για καρδιαγγειακά ελαττώματα και 5,45 (95% CI, 1,69 -17.64) για ελαττώματα του κεντρικού νευρικού συστήματος. Επειδή αυτή η αναφορά ήταν αναδρομική, οι διαφορές μεταξύ ομάδων εκτός της κατηγορίας θεραπείας, θα μπορούσαν να εξηγήσουν τα αποτελέσματα (πχ δείκτη μάζα σώματος).

Μια μετέπειτα μελέτη δεν επιβεβαίωσε αυτά τα ευρήματα αλλά αντ 'αυτού πρότεινε ότι η συσχέτιση ACEIs με συγγενείς δυσμορφίες μερδεύεται με την υποκείμενη διάγνωση της υπέρτασης. Λόγω της σαφούς αντενδείξεως των αναστολέων των ACEI / υποδοχέων της αγγειοτενσίνης στο δεύτερο και το τρίτο τρίμηνο και του μεγάλου αριθμού των γυναικών που δεν παρουσιάζουν προγεννητική φροντίδα μέχρι το δεύτερο τρίμηνο, πολλοί επαγγελματίες υγείας αποφεύγουν τους ACEIs και τους αναστολείς των υποδοχέων αγγειοτενσίνης σε γυναίκες που σχεδιάζουν να συλλάβουν ή σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία συνολικά, δεδομένου ότι το 50% των εγκυμοσυνών είναι απρογραμματίστες. [18]

## **2.7. Οξεία αντιμετώπιση της σοβαρής υπέρτασης κατά την εγκυμοσύνη**

Λόγω της ανησυχίας για τη μητρική νοσηρότητα, συμπεριλαμβανομένων των εγκεφαλοαγγειακών ατυχημάτων, όταν η αρτηριακή πίεση ανεβαίνει σε σοβαρά αυξημένα

επίπεδα ( $\geq 160$  mm Hg συστολική ή  $\geq 110$  mm Hg διαστολική), συχνά χρησιμοποιούνται ενδοφλέβιες αντιυπερτασικές φαρμακευτικές ουσίες για να μειώσουν αμέσως την τιμή της αρτηριακής πίεσης κάτω από αυτά τα όρια. Το σύνολο των εμπειριών από τη χρήση ενδοφλέβιας αντιυπερτασικής χρήσης κατά την εγκυμοσύνη προέρχεται από τη χρήση τους σε περιπτώσεις σοβαρής προεκλαμψίας. Οι πιο συνηθισμένες φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιούνται σε τέτοιες καταστάσεις είναι η λαβεταλόλη και η υδραλαζίνη.[19] Μια επισκόπηση Cochrane δεν απέδειξε ποιο από τα δύο φάρμακα έχει μεγαλύτερη υπεροχή στην οξεία αντιμετώπιση της σοβαρής υπέρτασης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.[20]

## **2.8. Πρόληψη της προεκλαμψίας σε γυναίκες με χρόνια υπέρταση**

Για τις γυναίκες με χρόνια υπέρταση, η υπερκαλύπτουσα προεκλαμψία είναι το μεγαλύτερο αρνητικό αποτέλεσμα της εγκυμοσύνης. Ωστόσο, προς το παρόν δεν υπάρχουν αποτελεσματικά προληπτικά μέτρα για τη μείωση αυτού του κινδύνου. Μεγάλες, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες έχουν δείξει ότι η χρήση συμπληρωμάτων ασβεστίου, χαμηλής δόσης ασπιρίνης ή συμπληρώματος αντιοξειδωτικών με βιταμίνη C και E δεν μειώνει τον κίνδυνο για προεκλαμψία.[21]

## **2.9. Παρακολούθηση της κατάστασης του εμβρύου**

Στις έγκυες γυναίκες με χρόνια υπέρταση συνιστώνται πιο συχνές προγεννητικές επισκέψεις σε σύγκριση με υγιείς γυναίκες. Τέτοιες επισκέψεις έχουν σχεδιαστεί για να αξιολογηθούν οι επιπλοκές της χρόνιας υπέρτασης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ακολουθώντας τις πιέσεις του αίματος, τις πρωτεΐνες στα ούρων, τυχόν οίδημα και τα συμπτώματα της μητέρας. Επειδή αυτές οι εγκυμοσύνες είναι πιο πιθανό να παρουσιάσουν ανωμαλίες στην ανάπτυξη του εμβρύου, η ACOG υποδεικνύει ότι «η αξιολόγηση της ανάπτυξης του εμβρύου με υπερήχους σε γυναίκες με χρόνια υπέρταση είναι απαραίτητη.» [7]

Στην πράξη, οι περισσότεροι αναλαμβάνουν τον έλεγχο με υπερηχογραφήματα που αρχίζουν ακόμα από το πρώτο τρίμηνο και απέχει σε διαστήματα 2 έως 4 εβδομάδων, ανάλογα με τη μητρική αρτηριακή πίεση, τα φάρμακα, τις επιπλοκές και τα ευρήματα προηγούμενων εξετάσεων. Με την αναγνώριση της συσχέτισης μεταξύ χρόνιας υπέρτασης και θνησιμότητας, όπως αναφέρθηκε νωρίτερα συνιστάται συχνότερος εμβρυϊκός έλεγχος, αν

και ορισμένοι επαγγελματίες υγείας επιλέγουν να μην ακολουθήσουν αυτό το πρωτόκολλο. [22] Ωστόσο, η ACOG δηλώνει ότι δεν υπάρχει "συναίνεση για το καταλληλότερο σχήμα παρακολούθησης του εμβρύου ή το χρονικό διάστημα μεταξύ των εξετάσεων σε γυναίκες με χρόνια υπέρταση". [7]

Παρόλο που κανένα πρωτόκολλο δεν αποδεικνύει ανώτερη χρησιμότητα, οι μετρήσεις ειδικά στο τρίτο τρίμηνο συνήθως περιλαμβάνουν : καρδιοτοκογράφημα για εκτίμηση της καρδιακής λειτουργίας (Non-stress test- NST), υπερηχογραφική εκτίμηση του όγκου του αμνιακού υγρού, αναπνευστικές κινήσεις, εμβρυϊκές κινήσεων και μυϊκός τόνος (βιοφυσικό προφίλ).

Οι συγκεκριμένες δοκιμασίες που επιλέχθηκαν, η συχνότητα των εξετάσεων και ο χρόνος για την έναρξη της επιτήρησης βασίζονται συχνά σε μεμονωμένα χαρακτηριστικά του ασθενούς, όπως για παράδειγμα το βαθμό και τη διάρκεια της υπέρτασης, τη χρήση αντιυπερτασικών, την υποψία για περιορισμό της ανάπτυξης του εμβρύου (IUGR) και την παρουσία επιπλοκών εγκυμοσύνης όπως η προεκλαμψία. [7]

## **2.10. Κατάλληλος χρόνος τοκετού σε γυναίκες με χρόνια υπέρταση**

Λόγω των κινδύνων που σχετίζονται με τη χρόνια υπέρταση, ο τοκετός προγραμματίζεται συχνά κοντά στην πιθανή ημερομηνία τοκετού. Η ανάγκη για παρέμβαση, εάν οι δοκιμές και η ανάπτυξη είναι καθησυχαστικά, είναι αβέβαιη. Το 2011, το Εθνικό Ινστιτούτο Παιδικής Υγείας και Ανθρώπινης Ανάπτυξης του Eunice Kennedy Shriver και το εργαστήριο της Εταιρείας για τη Μητρική-Εμβρυϊκή Ιατρική υπέδειξε ότι για τη χρόνια υπέρταση που δεν απαιτούσε χορήγηση φαρμάκων, ο τοκετός προτείνεται να πραγματοποιείται στις 38 έως 39 εβδομάδες.

Αντίθετα, για τις γυναίκες με χρόνια υπέρταση που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή και για γυναίκες οι οποίες είναι δύσκολο να ελεγχθεί η αύξηση της αρτηριακής τους πίεσης, συστήνεται ο τοκετός να πραγματοποιείται από 37 έως 39 εβδομάδες κύησης στην πρώτη περίπτωση και στην δεύτερη περίπτωση από 36 έως 37 εβδομάδες κύησης αντίστοιχα. Για περιπτώσεις στις οποίες υπάρχει προεκλαμψία, ο τοκετός συνιστάται σε 37 εβδομάδες κύησης ή νωρίτερα, εάν υπήρχαν δείκτες σοβαρής προεκλαμψίας.[23]

## **2.11. Μητρικός θηλασμός**



Λαμβάνοντας υπόψη τα οφέλη του θηλασμού, οι γυναίκες με χρόνια υπέρταση, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που λαμβάνουν αντιυπερτασικά φάρμακα, πρέπει να ενθαρρύνονται να θηλάζουν. Αν και τα περισσότερα αντιυπερτασικά είναι μετρήσιμα στο μητρικό γάλα, τα επίπεδα είναι γενικά χαμηλότερα από ό, τι στο μητρικό πλάσμα.[24] Από τα δεδομένα αυτά και τα δεδομένα παρατήρησης, η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής έχει χαρακτηρίσει τα περισσότερα αντιυπερτασικά, συμπεριλαμβανομένων των ACEIs, ως συνήθως συμβατά με το θηλασμό.[25] Τα υψηλότερα επίπεδα γάλακτος στο μαστό και οι αναφορές περιστατικών λήθαργου και βραδυκαρδίας σε νεογέννητα που θηλάζουν από μητέρες που χρησιμοποιούν την ατενολόλη οδήγησαν την Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής να συστήσει να χρησιμοποιείται προσεκτικά η ατενολόλη.

Επιπλέον, με βάση τον υψηλότερο βαθμό απέκκρισης της ατενολόλης στο μητρικό γάλα, η βάση δεδομένων για το μητρικό θηλασμό της Εθνικής Βιβλιοθήκης της Ιατρικής δείχνει ότι παράγοντες εκτός από την ατενολόλη μπορεί να είναι προτιμότεροι για τα νεογνά και τα πρόωρα βρέφη . Η Αμερικανική Εταιρεία Υπέρτασης δεν συστήνει τη χρήση διουρητικών κατά τη διάρκεια του θηλασμού λόγω της ανησυχίας ότι μπορεί να μειώσει την παραγωγή μητρικού γάλακτος. [24]

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3<sup>ο</sup>**

### **ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ**

#### **3.1. Ορισμός**

Η προεκλαμψία , pre-eclampsia (PE) είναι μια διαταραχή της εγκυμοσύνης που χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση υψηλής αρτηριακής πίεσης η οποία συνοδεύεται από σημαντική ποσότητα πρωτεΐνης στα ούρα. [26] Συνήθως εμφανίζεται μετά την 20<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης. Σε σοβαρές καταστάσεις μπορεί να παρατηρηθεί διάσπαση των ερυθρών αιμοσφαιρίων, χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων, διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας, δυσλειτουργία των νεφρών, οίδημα, διαταραχές όρασης. Η Προεκλαμψία πολλαπλασιάζει τους κινδύνους για κακή έκβαση της εγκυμοσύνης τόσο για τη μητέρα, όσο και για το έμβρυο. Εάν η γυναίκα δεν προβεί σε θεραπεία, μπορεί να προκαλέσει επιληπτικές κρίσεις, γνωστές ως εκλαμψία. [27] [28]

#### **3.2. Επιδημιολογία**

Η προεκλαμψία επηρεάζει περίπου το 2-8% όλων των κύσεων παγκοσμίως. Η συχνότητα εμφάνισης προεκλαμψίας έχει αυξηθεί στις ΗΠΑ από τη δεκαετία του 1990, πιθανώς ως αποτέλεσμα της αύξησης του επιπολασμού των διαταραχών που προδίδουν, όπως όπως η χρόνια υπέρταση, ο διαβήτης και η παχυσαρκία.[26]

Η προεκλαμψία είναι μια από τις κύριες αιτίες της μητρικής και περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως. Σχεδόν το ένα δέκατο όλων των μητρικών θανάτων στην Αφρική και την Ασία και το ένα τέταρτο στη Λατινική Αμερική συνδέονται με υπερτασικές ασθένειες κατά την εγκυμοσύνη, μια κατηγορία που περιλαμβάνει προεκλαμψία. [30]

Η προεκλαμψία είναι συχνότερη στις πρωτοτόκες. Οι γυναίκες που έχουν προηγουμένως διαγνωστεί με προεκλαμψία σε προηγούμενη κύηση είναι επίσης πιο πιθανό να την παρουσιάσουν ξανά σε επόμενες εγκυμοσύνες. Η προεκλαμψία είναι επίσης πιο συχνή σε γυναίκες που έχουν προϋπάρχουσα υπέρταση, παχυσαρκία, διαβήτη, αυτοάνοσες ασθένειες όπως λύκο, διάφορες κληρονομικές θρομβοφιλίες όπως ο παράγοντας V Leiden, νεφρική νόσο, πολλαπλή κύηση (διδύμων ή πολλαπλών γεννήσεων) και προχωρημένη μητρική ηλικία. Οι γυναίκες που ζουν σε υψηλό υψόμετρο είναι επίσης πιο πιθανό να εμφανίσουν προεκλαμψία. Είναι επίσης πιο συνηθισμένη σε ορισμένες εθνοτικές ομάδες (π.χ. Αφροαμερικανοί, Αφρικανοί της νοτίως της Σαχάρας, Λατινοαμερικανοί, Αφρικανική Καραϊβική και Φιλιππινέζοι). Η αλλαγή της πατρότητας σε μια επόμενη εγκυμοσύνη έχει εμπλακεί ως επηρεάζοντας τον κίνδυνο, εκτός από εκείνους με οικογενειακό ιστορικό υπερτασικής εγκυμοσύνης. [33] Τα αναλυτικά αίτια παρουσιάζονται παρακάτω.

### **3.3. Σημεία και συμπτώματα**

#### **Κύρια Σημεία**

Τα κύρια σημεία της προεκλαμψίας είναι η υπέρταση και η πρωτεϊνουρία και το οίδημα. Τα σημεία αυτά εμφανίζονται συνήθως μετά την 20<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης, εκτός αν υπάρχει μύλη κύησης. Το πρώτο σύμπτωμα στα αρχικά στάδια της νόσου είναι η υπέρταση. Επομένως η εμφάνιση της πρωτεϊνουρίας δεν είναι απαραίτητη στην αρχή τουλάχιστον για τη διάγνωση της νόσου. [39]

#### **Υπέρταση**

Η διάγνωση της υπέρτασης τίθεται εάν ισχύει ένα από τα παρακάτω (μετά την 20<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης) :

- Συστολική αρτηριακή πίεση  $\geq 140$  mmHg
- Διαστολική αρτηριακή πίεση  $\geq 90$  mmHg

Η μέτρηση πρέπει να πραγματοποιηθεί τουλάχιστον 2 φορές με χρονικό διάστημα 6 ωρών μεταξύ των μετρήσεων. [39]

#### **Βάρος**

Σε κάποιες γυναίκες η ξαφνική αύξηση βάρους είναι το πρώτο σημείο. Οφείλεται σχεδόν εξ'ολοκλήρου στην ανώμαλη κατακράτηση υγρών και είναι συνήθως εμφανής πριν τα σημεία του γενικευμένου οιδήματος.

Πιστευόταν, ότι περιορίζοντας την αύξηση του βάρους μειωνόταν η πιθανότητα της προεκλαμψίας. Το συνολικό επιπλέον βάρος στην διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν έχει καμία σχέση με την προεκλαμψία εκτός και αν οφείλεται στο οίδημα. Αυστηρός περιορισμός του βάρους μπορεί να είναι επιβλαβής για την μητέρα και για το κύημα.[39]

### **Πρωτεϊνουρία**

Η διάγνωση της πρωτεϊνουρίας τίθεται εάν ισχύει ένα από τα παρακάτω:

- Πρωτεϊνουρία  $\geq 0,3$  g/L ή  $\geq 300$  mg/dL σε μέτρηση ούρων 24ωρου.
- Πρωτεϊνουρία  $\geq 0,1$  g/L ή  $\geq 100$  mg/dL σε δύο τουλάχιστον τυχαία δείγματα ούρων, τα οποία συλλέγονται με χρονική απόσταση  $\geq 6$  ωρών, υπό την προϋπόθεση ότι το ειδικό βάρος των ούρων είναι  $\leq 1030$  και το pH  $< 8$  (κάτι τέτοιο απεικονίζεται ως 1+ ή λιγότερο στο στικ ούρων).
- Κατά την εξέταση ούρων για πρωτεΐνη, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι ακόλουθες κατευθυντήριες οδηγίες:
  - ✓ Αν το δείγμα επιμολυνθεί από κολπικές εκκρίσεις, αίμα αμνιακό υγρό και βακτήρια, μπορεί να προκύψουν ψευδώς θετικά αποτελέσματα.
  - ✓ Το δείγμα λαμβάνεται είτε με τη συλλογή ούρων στο μέσο της ούρησης, είτε με καθετηριασμό της κύστης με σκοπό να αποφευχθεί η επιμόλυνση με κολπικές εκκρίσεις. Μία μελέτη έδειξε ότι η συλλογή δείγματος από το ελεύθερο ρεύμα στο μέσο της ούρησης μπορεί να είναι το ίδιο αποτελεσματική με τον καθετηριασμό της ουροδόχου κύστης. [40]
  - ✓ Ψευδώς θετικά ευρήματα μπορεί να προκύψουν αν τα ούρα είναι αλκαλικά ή πολύ συμπυκνωμένα (ειδικό βάρος  $\geq 1030$ )
  - ✓ Τα αραιά ούρα (ειδικό βάρος  $\leq 1030$ ) μπορεί να δώσουν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. [39]

### **Οίδημα**

Το οίδημα (ειδικά στα χέρια και στο πρόσωπο) θεωρήθηκε αρχικά ως σημαντικό σημάδι για τη διάγνωση της προεκλαμψίας. Ωστόσο, επειδή το οίδημα είναι ένα συνηθισμένο συμβάν κατά την εγκυμοσύνη, πλέον δεν θεωρείται τόσο σημαντικός διακριτικός παράγοντας. Το οίδημα που αφήνει εντύπωμα (δηλαδή ένα ασυνήθιστο πρήξιμο το οποίο, όταν πιέζεται αφήνει μία εσοχή για μερικά δευτερόλεπτα) μπορεί να έχει ιδιαίτερη σημασία και πρέπει να αναφέρεται στον επαγγελματία υγείας. [26]

Ταχεία ανάπτυξη οιδημάτων στο πρόσωπο και την κοιλιά ή οιδήματα κάτω άκρων που παραμένουν μετά από 12 ώρες κατάκλιση και στα οποία σχηματίζεται εντύπωμα είναι επίσης σημάδια που μπορεί να υποδηλώνουν την εμφάνιση της προεκλαμψίας.[39]

### **Συμπτώματα**

Τα συμπτώματα προεκλαμψίας που υποδηλώνουν βλάβη των οργάνων-στόχων είναι τα ακόλουθα:

- Κεφαλαλγία
- Οπτικές διαταραχές, όπως η θόλωση της όρασης
- Ολιγουρία < 500 ml/24ωρο
- Αύξηση τενόντιων αντανεκλαστικών
- Ναυτία ή εμετός
- Επιγαστραλγία και άλγος δεξιού υποχονδρίου [39]

Γενικά, κανένα από τα σημάδια προεκλαμψίας μεμονωμένα δεν είναι συγκεκριμένο και ακόμη και οι σπασμοί στην εγκυμοσύνη είναι πιθανό να έχουν αιτίες εκτός από την εκλαμψία στη σύγχρονη πρακτική. Επιπλέον, ένα σύμπτωμα όπως ο επιγαστρικός πόνος μπορεί να παρερμηνευθεί ως καούρα. Η διάγνωση, επομένως, εξαρτάται από την εύρεση μιας σύμπτωσης πολλών προεκλαμπτικών χαρακτηριστικών, ενώ η τελική απόδειξη είναι η υποχώρηση όλων των συμπτωμάτων μετά τον τοκετό. [26]

### **3.4. Αίτια**

Δεν υπάρχει οριστική γνωστή αιτία προεκλαμψίας. Πιθανότατα σχετίζεται με διάφορους παράγοντες. Μερικοί από αυτούς τους παράγοντες περιλαμβάνουν:

α) Ανωμαλίες στην πλακουντιοποίηση ( τόσο στο σχηματισμό, τόσο και στην ανάπτυξη του πλακούντα).

Ενώ η ακριβής αιτία της προεκλαμψίας παραμένει ασαφής, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι μια κύρια αιτία που προδιαθέτει μια γυναίκα στην προεκλαμψία είναι η παθολογική εμφύτευση του πλακούντα. [27] Αυτός ο μη φυσιολογικός εμφυτευμένος πλακούντας μπορεί να οδηγήσει σε φτωχή αιμάτωση της μήτρας και του πλακούντα, προκαλώντας κατάσταση υποξίας, αυξημένου οξειδωτικού στρες και απελευθέρωση αντι-αγγειογόνων πρωτεϊνών μαζί με φλεγμονώδεις μεσολαβητές στο πλάσμα της μητέρας.[33] Η μη φυσιολογική εμφύτευση μπορεί να οφείλεται στην ανταπόκριση του μητρικού ανοσοποιητικού συστήματος στον πλακούντα, συγκεκριμένα στην έλλειψη καθιερωμένης ανοσολογικής ανοχής κατά την εγκυμοσύνη. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία έχει ως αποτέλεσμα την υπέρταση και πολλά άλλα συμπτώματα και επιπλοκές που σχετίζονται με την προεκλαμψία. [27]

Οι γυναίκες με μακροχρόνια υψηλή αρτηριακή πίεση διατρέχουν κίνδυνο 7 έως 8 φορές υψηλότερο από τις υγιείς γυναίκες. [32]

Επίπροσθέτως, υπάρχει και έρευνα η οποία συνδέει την προεκλαμψία με τις ακόλουθες φυσιολογικές αλλαγές: μεταβολές στην αλληλεπίδραση μεταξύ της μητρικής ανοσοαπόκρισης και του πλακούντα, βλάβη του πλακούντα, βλάβη ενδοθηλιακών κυττάρων, αλλοιωμένη αγγειακή αντιδραστικότητα, οξειδωτικό στρες, ανισορροπία μεταξύ αγγειοδραστικών ουσιών, μειωμένος ενδοαγγειακός όγκος, και διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη. [34]

β) Ανοσολογική Δυσπροσαρμογή ( Immunologic Maladaptation) και ενεργοποίηση Φλεγμονωδών Παραγόντων

Σύμφωνα με μελέτες η επηρεασμένη ανοσολογική απάντηση της μητέρας έναντι της τροφοβλαστικής διείσδυσης οδηγεί σε ελαττωματική πλακουντιοποίηση. Αυτή η επηρεασμένη ανοσολογική απάντηση θεωρείται ότι οφείλεται στη μείωση της πρωτεΐνης G και των ανθρώπινων λευκοκυτταρικών αντιγόνων η οποία φυσιολογικά παράγεται για να ενισχύσει την άνοσο αντοχή της μητέρας στα αντιγόνα του πλακούντα. [41]

Επιπροσθέτως, μπορεί να οφείλεται στη μειωμένη παραγωγή δεσμευτικών αντισωμάτων (blocking antibodies) που προστατεύουν τον εν μέρει ανοσολογικά ξένο πλακούντα. Η επανειλημμένη έκθεση στο σπέρμα φαίνεται ότι αποτρέπει αυτή την επηρεασμένη ανοσολογική απάντηση, εξηγώντας έτσι τον αυξημένο κίνδυνο για προεκλαμψία αν

χρησιμοποιούνται αντισυλληπτικές μέθοδοι φραγμού, σε σπερματέγχυση με σπέρμα δότη και σε πρώτη κύηση με καινούργιο σύντροφο. [42]

Αυτή η ανοσολογική αντίδραση ή κάποια άλλη μεταβλητή μπορεί να πυροδοτούν μία φλεγμονώδη διεργασία. Το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από τις αυξημένες κυτταροκίνες και ιντερλευκίνες βλάπτει τα ενδοθηλιακά κύτταρα του πλακούντα οδηγώντας σε μείωση του μονοξειδίου του αζώτου και σε διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ θρομβοξάνης και προστακυκλίνης.[42]

γ) Γενετική Προδιάθεση. Φαίνεται να υπάρχει μία οικογενής προδιάθεση για προεκλαμψία που σχετίζεται με ένα υπολειπόμενο γονίδιο, ένα επικρατές γονίδιο με μικρή διεισδυτικότητα ή με πολυπαραγοντική κληρονομικότητα. Αυτή η οικογενής προδιάθεση αυξάνει την πιθανότητα προεκλαμψίας αν συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες. Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι η εμφάνιση της προεκλαμψίας μπορεί να είναι το αποτέλεσμα του περιορισμού της ενδομήτριας ανάπτυξης στο θήλυ έμβρυο μιας γυναίκας με σοβαρή προεκλαμψία. Κάθε γυναίκα που έχει κυοφορήσει έμβρυο με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, μπορεί να εμφανίσει αυξημένο κίνδυνο για υπέρταση, ινσουλινοαντοχή και δυσλιπιδαιμία στη μετέπειτα ζωή της. Κατά συνέπεια μία γυναίκα που προσβάλλεται από προεκλαμψία μπορεί να πάσχει από καρδιαγγειακές επιπλοκές οι οποίες δεν έχουν διαγνωσθεί μέχρι εκείνη τη χρονική περίοδο και την καθιστούν πιο ευάλωτη στην προεκλαμψία. [39]

δ) Διατροφικοί παράγοντες, π.χ. το συμπλήρωμα ασβεστίου σε περιοχές όπου η λήψη διατροφικού ασβεστίου είναι χαμηλή έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο προεκλαμψίας [30]

ε) Περιβαλλοντικοί παράγοντες, π.χ. ατμοσφαιρική ρύπανση [31]

### **3.5. Παράγοντες κινδύνου**

Οι ισχυρότεροι παράγοντες κινδύνου για προεκλαμψία είναι:

- Πρωτοτόκος ηλικίας  $\leq 19$  ή  $\geq 40$  ετών
- Ατομικό αναμνηστικό σοβαρής προεκλαμψίας

- Παχυσαρκία
- Σακχαρώδη διαβήτη κύησης [27] [30]

Άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με υψηλότερη της αναμενόμενης επίπτωσης προεκλαμψίας είναι οι εξής:

- Οικογενειακό ιστορικό
- Νόσος συνδετικού ιστού όπως συστηματικός ερυθηματώδης λύκος η ρευματοειδής αρθρίτιδα (Barton and Sibai, 2008)
- Περιορισμένη έκθεση στο σπέρμα, όπως σε σπερματέγχυση με σπέρμα δότη ή σε δωρεά ωαρίων (Barton and Sibai, 2008)
- Άνδρας με μητέρα ή προηγούμενη σύντροφο που εμφάνισε προεκλαμψία (Barton and Sibai, 2008)
- Μητέρα που γεννήθηκε μικρόσωμη για την ηλικία κύησης (Barton and Sibai, 2008)
- Ανεπιθύμητο σύμβαμα σε προηγούμενη κύηση, όπως εμβρυϊκή καθυστέρηση ανάπτυξης, αποκόλληση πλακούντα ή εμβρυϊκός θάνατος
- Έκθεση σε μεγάλη περίσσεια τροφοβλαστικού ιστού, όπως σε πολύδυμη κύηση και υδατώδη μήλη
- Θρομβοφιλία, επίκτητη (αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο) ή συγγενής (μετάλλαξη του παράγοντα V LEIDEN) (Lin and August, 2005)
- Περιοδοντική νόσος ( Boggess, 2003)
- Αφροαμερικανική καταγωγή (Flack, 2002)
- Χρόνια υπέρταση [35]
- Πολλαπλή κύηση [35]

### 3.6. Παθογένεια

Παρόλο που έχει πραγματοποιηθεί μεγάλη έρευνα για τον μηχανισμό της προεκλαμψίας, η ακριβής παθογένεσή της παραμένει αβέβαιη. Ωστόσο, φαίνεται ότι ο πλακούντας των γυναικών με προεκλαμψία μπορεί να παρουσιάζει ανωμαλίες και χαρακτηρίζεται από κακή τροφοβλαστική εισβολή.[34] Με άλλα λόγια, ο κυτταροτροφοβλαστικός ιστός του πλακούντα αδυνατεί να διεισδύσει σε ικανοποιητικό βαθμό στις μητριαίες σπειροειδείς αρτηρίες και να εκτοπίσει τις μυοελαστικές δομές. Έτσι, η αναδιαμόρφωση (remodeling) των σπειροειδών



αρτηριών αποτυγχάνει. Κατά συνέπεια οι αρτηρίες δεν διευρύνονται στο βαθμό που θα έπρεπε, οπότε η αιμάτωση του πλακούντα είναι υποβέλτιστη. Το φαινόμενο αυτό αναφέρεται ως ελαττωματική πλακουντιοποίηση. [39] Η μη φυσιολογική ανάπτυξη του πλακούντα επιφέρει την κακή αιμάτωση του. Θεωρείται ότι αυτό οδηγεί σε οξειδωτικό στρες, υποξία και απελευθέρωση παραγόντων που προάγουν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, φλεγμονή και άλλες πιθανές αντιδράσεις. [36]

Η απορρέουσα ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (endothelial dysfunction) οδηγεί στην προσβολή πολλαπλών οργανικών συστημάτων. [37] Τα ενδοθηλιακά κύτταρα καλύπτουν τα τοιχώματα όλων των αγγείων, παρέχοντάς τους στεγανότητα, αποτρέποντας την ενδαγγειακή πήξη, ρυθμίζοντας τη συσπαστικότητα των λείων μυϊκών ινών και δρώντας ως διαμεσολαβητές ανοσολογικών και φλεγμονωδών αντιδράσεων.

Η σύγχρονη θεώρηση είναι ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία οφείλεται σε πλακουντιακή ισχαιμία, η οποία διεγείρει την απελευθέρωση μιάς ουσίας που είναι τοξική για το ενδοθήλιο, αλλά και αντιενδοθηλιακών παραγόντων όπως ο sFlt-1, αυξάνοντας έτσι την ένταση του οξειδωτικού στρες και τις φλεγμονώδεις κυτοκίνες (TNF-α). Οξειδωτικό στρες είναι η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ προοξειδωτικών (ομοκυστεΐνη, λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας, υπερτριγλυκεριδαιμίας αυξημένου σιδήρου) και αντιοξειδωτικών παραγόντων (λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας και τρανσφερίνης, μία σιδηροδεσμευτικής πρωτεΐνης του αίματος). Η διαταραχή αυτή οδηγεί στο σχηματισμό ελεύθερων ριζών οξυγόνου και λιπιδικών υπεροξειδασών, οι οποίες ασκούν άμεση τοξική δράση στα ενδοθηλιακά κύτταρα και διεγείρουν την απελευθέρωση κυτταροκινών που βλάπτουν το τοιχωματικό αγγειακό ενδοθήλιο. [37] [38]

Όταν το ενδοθήλιο υποστεί βλάβη μειώνεται σημαντικά η παραγωγή αγγειοδιασταλτικού ουσιών όπως προστακυκλίνη και του μονοξειδίου του αζώτου με αποτέλεσμα να διαταράσσεται η λεπτή ισορροπία μεταξύ προστακυκλίνη και θρομβοξάνης. Η μειωμένη παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου και η αυξημένη παραγωγή θρομβοξάνης προκαλούν προσκόλληση των αιμοπεταλίων στην επιφάνεια της τροφοβλάστης, οδηγώντας στο σχηματισμό θρόμβων εντός των λαχνών, οπότε μειώνεται περαιτέρω η εμβρυϊκή αιμάτωση. Τα δυσλειτουργικά ενδοθηλιακά κύτταρα απελευθερώνουν μεγάλες ποσότητες ενδοθηλίνης 1 που αδρανοποιεί το μονοξείδιο του αζώτου. Η επακόλουθη αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου και λιπιδικών υπεροξειδασών έχει ως αποτέλεσμα να εξουδετερώνεται περαιτέρω η αγγειοδιασταλτική δράση του μονοξειδίου του αζώτου και να επιδεινώνεται η

ενδοθηλιακή βλάβη. Τέλος, η βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων μπορεί να ενεργοποιήσει τις οδούς της πήξης. [39]

Η προεκλαμψία λοιπόν θεωρείται ότι προέρχεται από ανώμαλη πλακουντιοποίηση, επομένως η απομάκρυνση του πλακούντα κατά τον τοκετό τερματίζει την κατάσταση αυτή στις περισσότερες περιπτώσεις. [27]

### 3.7. Διάγνωση

Το πιο εύκολο αναγνωρίσιμο σημείο της προεκλαμψίας είναι η υπέρταση. Για τη διάγνωση της υπέρτασης σε ανερχόμενο στάδιο της προεκλαμψίας, είναι απαραίτητο να λάβουμε υπόψη δύο συγκεκριμένους παραμέτρους. Ο πρώτος είναι η διαστολική αρτηριακή πίεση, η οποία φυσιολογικά πέφτει ελαφρά κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης και στη συνέχεια επανέρχεται σταδιακά στα αρχικά της επίπεδα κατά το τρίτο τρίμηνο. Ο δεύτερος είναι ότι η συστολική αρτηριακή πίεση επηρεάζεται περισσότερο από μεταβολές της καρδιακής παροχής, ενώ η διαστολική από τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις. Συνεπώς η διαστολική πίεση είναι πιο διαγνωστική στην προεκλαμψία.

#### 3.7.1 Διαγνωστικά κριτήρια

Η προεκλαμψία διαγιγνώσκεται σε μια έγκυος γυναίκα όταν αναπτύσσονται:

- Αρτηριακή πίεση αίματος  $\geq 140$  mm Hg συστολική ή  $\geq 90$  mm Hg διαστολική σε δύο ξεχωριστές μετρήσεις που απέχουν η μία από την άλλη τουλάχιστον τέσσερις έως έξι ώρες, μετά την 20<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης σε ένα άτομο με προηγούμενη φυσιολογική αρτηριακή πίεση.
- Σε μια γυναίκα με ιδιοπαθή υπέρταση που αρχίζει πριν από 20 εβδομάδες κύησης, τα διαγνωστικά κριτήρια είναι: αύξηση της αρτηριακής πίεσης ( $\geq 30$ mmHg) ή αύξηση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης ( $\geq 15$ mmHg).
- Πρωτεϊνουρία  $\geq 0,3$  γραμμάρια (300 mg) σε δείγμα ούρων 24 ωρών ή δείκτη SPOT ούρων σε κρεατινίνη  $\geq 0,3$  ή ανάγνωση δείγματος ράβδων ούρων 1+ ή μεγαλύτερης (η μέτρηση του δείκτη μέτρησης του δείγματος πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν άλλες ποσοτικές μέθοδοι δεν είναι διαθέσιμοι).[43]

Η υποψία για προεκλαμψία πρέπει να υπάρχει σε οποιαδήποτε εγκυμοσύνη στην οποία εμπλέκεται η αυξημένη αρτηριακή πίεση, ακόμη και αν δεν υπάρχει πρωτεϊνουρία. Το 10% των ατόμων με άλλα σημάδια και συμπτώματα προεκλαμψίας και το 20% των ατόμων που διαγνώστηκαν με εκλαμψία δεν παρουσιάζουν στοιχεία πρωτεϊνουρίας . Απουσία πρωτεϊνουρίας, η παρουσία νεοεμφανιζόμενης υπέρτασης (αυξημένη αρτηριακή πίεση) και η νέα εμφάνιση ενός ή περισσότερων από τα παρακάτω υποδηλώνουν τη διάγνωση της προεκλαμψίας:

Απόδειξη δυσλειτουργίας των νεφρών (ολιγουρία, αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης)

- Διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας (σημειώνεται με δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας)
- Θρομβοκυτταροπενία (αριθμός αιμοπεταλίων <100.000 / μικρολίτρα)
- Πνευμονικό οίδημα
- Οίδημα του αστραγάλου
- Εγκεφαλικές ή οπτικές διαταραχές

Η προεκλαμψία είναι μια προοδευτική διαταραχή και αυτά τα σημάδια δυσλειτουργίας οργάνων είναι ενδεικτικά της σοβαρής προεκλαμψίας. Μια συστολική αρτηριακή πίεση  $\geq 160$  ή διαστολική αρτηριακή πίεση  $\geq 110$  και / ή πρωτεϊνουρία  $> 5g$  σε περίοδο 24 ωρών είναι επίσης ενδεικτική της σοβαρής προεκλαμψίας. Κλινικά, άτομα με σοβαρή προεκλαμψία μπορεί επίσης να εμφανίσουν επιγαστρικό / δεξιό ανώτερο τεταρτημόριο κοιλιακό άλγος, πονοκεφάλους και έμετο. Η σοβαρή προεκλαμψία αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για τον ενδομήτριο θάνατο του εμβρύου. [44]

### 3.7.2. Εργαστηριακές Εξετάσεις

Εφόσον τεθεί η διάγνωση της προεκλαμψίας, συνιστώνται οι επιπρόσθετες εξετάσεις που περιλαμβάνουν:

- Γενική αίματος (με έμφαση στον αριθμό :
  - των αιμοπεταλίων δηλαδή όχι κάτω από  $100.000/mm^3$
  - του αιματοκρίτη όχι πάνω από 35% με τάση αύξησης)
- Γενική ουρών
- Έλεγχο της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας:
  - Ουρικό οξύ

- Κρεατινίνη
- Τρανσαμινάσες
- LDH
- Αλκαλική φωσφατάση
- Έλεγχο ηλεκτρολυτών
- Έλεγχο της πηκτικότητας του αίματος (π.χ Ινωδογόνο όχι πάνω από 300 mg/dL)
- Συλλογή ούρων 24ώρου για ποσοτικό προσδιορισμό πρωτεΐνης.[39]

### 3.7.3. Προβλεπτικές Εξετάσεις

Επειδή η υπερτασική νοσογόνος διεργασία αρχίζει πολύ πριν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα, διάφοροι ερευνητές έχουν προσπαθήσει να ανακαλύψουν μια προβλεπτική εξέταση. Πάνω από 100 κλινικές, βιοφυσικές και βιοχημικές εξετάσεις έχουν μελετηθεί κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών ως προς την ικανότητά τους να προβλέπουν ποιές γυναίκες επρόκειτο να εμφανίσουν προεκλαμψία. Δυστυχώς όμως, τα αποτελέσματα είναι αντιφατικά και ανακόλουθα.

Σύμφωνα με συστηματική ανασκόπηση που διενήργησε ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) δεν έχει ανακαλυφθεί μέχρι στιγμής η ιδανική προβλεπτική εξέταση. Ωστόσο, υπάρχουν κάποιες αξιοσημείωτες δοκιμές οι οποίες περιλαμβάνουν:

- Το υπερηχογράφημα Doppler αποτελεί μία χρήσιμη μέθοδο για την εκτίμηση της ταχύτητας ροής του αίματος στις μητριάιες αρτηρίες κατά την κύηση. Η διαπίστωση παθολογικών ταχυτήτων ροής στο πρώτο και δεύτερο τρίμηνο θεωρείται αξιόπιστο εύρημα του προσυμπτωματικού ελέγχου για προεκλαμψία. Στις κυήσεις με παθολογικά ευρήματα στην εξέταση Doppler κατά το δεύτερο τρίμηνο, ο κίνδυνος προεκλαμψίας εξαπλασιάζεται. [39]
- Αυξήσεις του ουρικού οξέος στον ορό (υπερουριχαιμία) χρησιμοποιείται από κάποιους να «προσδιορίσει» την προεκλαμψία, αν και έχει βρεθεί ότι είναι ένα φτωχό μέσο πρόβλεψης της διαταραχής. [42] Τα αυξημένα επίπεδα στο αίμα (υπερουριχαιμία) είναι πιθανόν να οφείλονται σε μειωμένη απέκκριση ουρικού οξέος δευτερογενώς προς διαταραγμένη νεφρική λειτουργία.
- Αγγειογόνες πρωτεΐνες όπως αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF), τον αυξητικό παράγοντα του πλακούντα (PIGF) και αντι-αγγειογόνες πρωτεΐνες,0

έχουν δείξει υπόσχεση για πιθανή κλινική χρήση στην διάγνωση της προεκλαμψίας , ωστόσο, πρέπει να προταθεί η κλινική χρήση τους.

- Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η ανίχνευση για ποδοκύτταρα (ειδικά κύτταρα του νεφρού) στα ούρα, θα μπορούσε να βοηθήσει στην πρόβλεψη της προεκλαμψίας. Οι μελέτες έχουν αποδείξει ότι η εύρεση ποδοκυττάρων στα ούρα μπορεί να χρησιμεύσει ως ένα πρώιμο δείκτη για διαγνωστικό τεστ όταν υπάρχει υποψία για προεκλαμψία. [45][46]
- Εφόσον η κακή εισβολή του τροφοβλάστης στη μήτρα είναι πιθανό να εμπλέκεται στην παθογένεση της προεκλαμψίας, τότε οι παράγοντες που απελευθερώνονται από τα κύτταρα αυτά θα μπορούσαν να είναι χρήσιμοι ως προγνωστική δείκτες. Αποδείχθηκε οι ουσίες που απελευθερώνεται από τον τροφοβλάστη στη μητρική κυκλοφορία του αίματος, μειώνεται στην αρχή της κύησης σε γυναίκες που επρόκειτο για να αναπτύξουν προεκλαμψία αργότερα κατά τη διάρκεια της κύησης. [47]

### **3.8. Διαφορική διάγνωση**

Η προεκλαμψία μπορεί να μιμείται και να μπερδεύεται με πολλές άλλες ασθένειες, όπως η χρόνια υπέρταση, η χρόνια νεφρική νόσο, οι πρωτοπαθείς διαταραχές επιληπτικών κρίσεων, η νόσος της χοληδόχου κύστης και η παγκρεατική νόσο, η ανοσολογική ή θρομβωτική θρομβοκυτταροπενική πορφύρα, το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο. Πρέπει να εξετάζεται σαν πιθανότητα σε οποιαδήποτε έγκυο γυναίκα πέραν των 20 εβδομάδων κύησης. Είναι ιδιαίτερα δύσκολη η διάγνωση όταν υπάρχουν προϋπάρχουσες καταστάσεις όπως η υπέρταση. Οι γυναίκες με οξύ λιπώδη ήπαρ μπορούν επίσης να έχουν αυξημένη αρτηριακή πίεση και πρωτεΐνη στα ούρα, αλλά διαφέρουν ως προς την έκταση της ηπατικής βλάβης.[48]

### **3.9. Αξιολόγηση κινδύνου σε ασυμπτωματικές γυναίκες**

Παρατηρητικές μελέτες που εξετάζουν την πρόβλεψη των μετρήσεων των αγγειογόνων και αντιαγγειογόνων παραγόντων σε ασυμπτωματικές εγκύους έδωσαν ασυνεπή αποτελέσματα. Αυτή η παρατήρηση εξηγείται εν μέρει από τις διαφορές στο χρόνο συλλογής δειγμάτων (πρώτο, δεύτερο ή τρίτο τρίμηνο), ορισμοί περιπτώσεων (πρώιμες, καθυστερημένες ή όλες οι

προεκλαμψίες) και στατιστικές μέθοδοι (λογική παλινδρόμηση, σταθερή εξειδίκευση ή ανάλυση καμπύλης ROC). Ωστόσο, τα περισσότερα δεδομένα υποδεικνύουν ότι αυτοί οι παράγοντες είναι απίθανο να είναι χρήσιμοι ως πρόωροι βιοδείκτες προεκλαμψίας σε ασυμπτωματικούς ασθενείς <16 εβδομάδες κύησης. [49] Η προβλεπτική απόδοση αυτών των βιολογικών δεικτών για την ταυτοποίηση των ασθενών που κινδυνεύουν να προκαλέσουν προεκλαμψία γενικά αυξάνει με την προχωρημένη ηλικία κύησης τη στιγμή της συλλογής του δείγματος. Το μέγεθος της συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων του αγγειογόνου και των αντιαγγειογόνων στο πλάσμα της μητέρας που αξιολογούνται στο δεύτερο τρίμηνο (20-25 εβδομάδες) είναι ισχυρότερο για την πρόωμη προεκλαμψία από ό, τι για την όψιμη ασθένεια.[50]

### **3.10. Πρόληψη**

Τα προληπτικά μέτρα κατά της προεκλαμψίας έχουν μελετηθεί σε μεγάλο βαθμό. Επειδή η παθογένεση της προεκλαμψίας δεν είναι πλήρως κατανοητή, η πρόληψη παραμένει ένα πολύπλοκο ζήτημα. Παρακάτω παρατίθενται ορισμένες από τις συστάσεις που είναι αποδεκτές σήμερα.

#### **A) Δίαιτα**

Μία διαίτα που περιέχει αρκετές πρωτεΐνες είναι ευεργετική γιατί προάγει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, αναπληρώνει την απώλεια πρωτεϊνών στα ούρα και μειώνει τον κίνδυνο υπέρτασης. Κατά της κύησης η συνιστώμενη διαιτητική πρόσληψη πρωτεΐνης αυξάνεται κατά 10 γραμμάρια. Επιπροσθέτως η πρωτεΐνη αυξάνει την κολλοειδωσμοτική πίεση του πλάσματος, με αποτέλεσμα να επιτρέπεται η ευκολότερη μετακίνηση υγρών από το μεσοκυττάριο χώρο προς τη συστηματική κυκλοφορία. Τόσο το ασβέστιο (Ca) τόσο και το φυλλικό οξύ ελαττώνουν τον κίνδυνο προεκλαμψίας και των υπόλοιπων διαταραχών που αφορούν την υπέρταση. Στα προηγούμενα χρόνια επικρατούσε η άποψη ότι οι βιταμίνες C και E, λόγω της αντιοξειδωτικής δράσης τους, μειώνουν τον κίνδυνο για προεκλαμψία. Ωστόσο σύγχρονες μελέτες έχουν αποδείξει ότι κάτι τέτοιο δεν ισχύει. Εκ του αντιθέτου, οι βιταμίνες αυτές αυξάνουν τον κίνδυνο για νεογνό με χαμηλό βάρος γέννησης. Έτσι τα συμπληρώματα βιταμίνης C και E δεν συνιστώνται πλέον. [51] Τέλος, η χαμηλή τιμή σεληνίου στον οργανισμό συνδέεται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης προεκλαμψίας. [52]

Η πρόσληψη νατρίου δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 6 g/ ημέρα, δηλαδή συνολικά περίπου ένα κουταλάκι του γλυκού. Σύμφωνα με μία ανασκόπηση της Cochrane, οι έγκυες γυναίκες επιτρέπεται να προσθέτουν τόσο αλάτι στο φαγητό τους, ώστε να είναι μόλις αντιληπτό. Η υπερβολική πρόσληψη αλατιού αυξάνει την ευαισθησία στην αγγειοτενσίνη II και διεγείρει την αγγειοσύσπαση. Από την άλλη πλευρά, ο υπερβολικός περιορισμός του αλατιού (< 1.5 g/ ημέρα) ελαττώνει περαιτέρω τον όγκο αίματος και την αιμάτωση του πλακούντα. [53] Ωστόσο εάν μία γυναίκα πάσχει από αλατο-ευαίσθητη χρόνια υπέρταση ή νεφρική νόσο και ακολουθούσε μία δίαιτα πτωχή σε νάτριο ακόμα και πριν από την κύηση, είναι βέβαιο ότι θα πρέπει να εξακολουθήσει να τηρεί την ίδια δίαιτα και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. [39]

## **B) Επαρκής Θρέψη**

Σε όλες τις έγκυες θα πρέπει να δίνονται οδηγίες αναφορικά με τα οφέλη μιας ισορροπημένης θρεπτικής διαίτας που παρέχει τουλάχιστον 70 με 80 γραμμάρια πρωτεΐνης 1200mg ασβεστίου και επαρκείς ποσότητες ψευδαργύρου, μαγνησίου, νατρίου και φυλλικού οξέος σε καθημερινή βάση. Σύμφωνα με ανασκόπηση της Cochrane, η συμπλήρωση μαγνησίου ή ψευδαργύρου δεν παρέχει κάποιο συγκεκριμένο όφελος. Εφόσον έχει αποδειχτεί ότι το οξειδωτικό στρες συμμετέχει ενεργά στη νοσογόνο διεργασία, μία δίαιτα πλούσια σε αντιοξειδωτικές ουσίες μπορεί να ελαττώσει την επίπτωση της νόσου. Τέτοιες ουσίες είναι για παράδειγμα λυκοπένιο σελήνιο και μελατονίνη. Στις διατροφικές οδηγίες θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται και η κατανάλωση 6 έως 8 ποτήρια νερό ή αλλα υγρά κάθε μέρα. Σύμφωνα με άλλη ανασκόπηση της Cochrane, η συμπλήρωση ασβεστίου ελαττώνει τον κίνδυνο προεκλαμψίας ειδικά σε γυναίκες που δεν καταναλώνουν αρκετό. [39]

## **Γ) Ασπιρίνη σε χαμηλή δόση**

Σύμφωνα με διάφορες μελέτες, η καθημερινή προφύλαξη με χαμηλή δόση ασπιρίνης ξεκινώντας μετά το πρώτο τρίμηνο μειώνει τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού κατά 14% και για IUGR νεογνό κατά 20%. Επίσης, υπάρχει η θεωρία ότι στις γυναίκες υψηλού κινδύνου, υπάρχει πιθανότητα μείωσης του κινδύνου εμφάνισης προεκλαμψίας κατά 24%. Η εμπιστοσύνη στο μέγεθος του συγκεντρωτικού αποτελέσματος, ωστόσο, μετριάζεται από στοιχεία μικρών αποτελεσμάτων μελέτης και μέτρια ευρήματα σε 2 μεγάλες δοκιμές. Τελικά μία μείωση των

κινδύνων κοντά στο 10% για την προεκλαμψία, το IUGR και την πρόωρη γέννηση αντιπροσωπεύουν μια πιο συντηρητική και αξιόπιστη ερμηνεία των αποτελεσμάτων.[54]

Πρόσφατα δημοσιεύτηκε μία μετα-ανάλυση αναφορικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων (κυρίως της ασπιρίνης) στην πρόληψη της προεκλαμψίας. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα φάρμακα αυτά παρέχουν μικρό ως μέτριο όφελος στην πρόληψη της προεκλαμψίας και είναι τελικά ασφαλή. Ωστόσο, είναι βέβαιο ότι χρειάζονται παραπάνω δεδομένα για να αποσαφηνιστεί ποιες γυναίκες έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να επωφεληθούν από αυτήν τη θεραπεία καθώς και ποια είναι η πιο κατάλληλη στιγμή της έναρξης της και η δοσολογία της. Η ασπιρίνη αναστέλλει εκλεκτικά την παραγωγή θρομβοξάνης με ελάχιστη δράση στη σύνθεση της προστακυκλίνης. Με αυτόν τον τρόπο αποκαθιστά την ισορροπία μεταξύ προστακυκλίνης και θρομβοξάνης. Σε αυτή τη χαμηλή δόση δεν είναι επιβλαβής για το έμβρυο, το νεογνό και τη μητέρα, ενώ είναι ασφαλής ακόμα και αν χρησιμοποιηθεί επισκληρίδιος αναισθησία. Χρειάζονται επιπρόσθετες μελέτες να διευκρινιστεί ποιες γυναίκες θα ωφεληθούν και πότε πρέπει να αρχίσει η θεραπεία.[55]

#### **Δ) Φυσική δραστηριότητα**

Η ανάπαυση στην αριστερή πλάγια κατακεκλιμένη θέση αίρει την πίεση της κυκλοφορούσας μήτρας επί της κάτω κοίλης φλέβας. Με αυτόν τον τρόπο, αυξάνεται η φλεβική επιστροφή και ο κυκλοφορών όγκος αίματος, με αποτέλεσμα την αύξηση της νεφρικής αιμάτωσης και την προαγωγή της διούρησης. Η αρτηριακή πίεση ελαττώνεται και βελτιώνεται η αιμάτωση του πλακούντα και του εμβρύου. Ωστόσο εξακολουθεί να αποτελεί αντικείμενο διχογνωμίας το χρονικό διάστημα της ημέρας το οποίο θα πρέπει να θεωρηθεί επαρκές για την ανάπαυση. Σύμφωνα με την National High Blood Pressure Education Program Working Group (2000) δεν υπάρχουν επαρκή επιστημονικά δεδομένα αναφορικά με τα οφέλη της συνεχούς παραμονής στο κρεβάτι σε σχέση με τους κινδύνους που απορρέουν από αυτή. [56]

#### **Ε) Έγκαιρη και Κατάλληλη Προγεννητική Φροντίδα**

Η έγκαιρη και κατάλληλη αντιμετώπιση είναι αποτελεσματική στην πρόληψη της σοβαρής προεκλαμψίας ή της εκλαμψίας. Συνεπώς, ο έγκαιρος εντοπισμός της απαρχής της νόσου είναι απαραίτητος για τη μείωση της υψηλής μητρικής και εμβρυϊκής θνησιμότητας που συνοδεύουν



τη νόσο. Η προσπάθεια εντόπισης της νόσου ξεκινάει από την πρώτη προγεννητική επίσκεψη αρχικό στάδιο της κύησης. Ο επαγγελματίας υγείας λαμβάνει ένα λεπτομερές ιστορικό που περιλαμβάνει την ηλικία και τον αριθμό των τοκετών, αλλά και παραμέτρους όπως η παρουσία διαβήτη και χρόνιας υπέρτασης και το οικογενειακό ιστορικό προεκλαμψίας ή εκλαμψίας. Σε κάθε προγεννητική επίσκεψη η έγκυος ζυγίζεται, η αρτηριακή πίεση μετριέται και εξετάζεται ένα πρωινό δείγμα ούρων για πρωτεΐνες. Αν ανιχνευθεί πρωτεΐνη στα ούρα, ακολουθεί μία γενική και καλλιέργεια ούρων σε καθαρό δείγμα από το ελεύθερο ρεύμα στο μέσο της ούρησης, καθώς η παρουσία βακτηρίων, κολπικών εκκρίσεων, αίματος ή αμνιακού υγρού μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Σε περίπτωση που η πρωτεΐνη στο τυχαίο δείγμα ούρων υπερβαίνει τα 11 mg/dL, θα πρέπει να γίνει συλλογή ούρων εικοσιτετραώρου για μέτρηση της πρωτεΐνης και της κάθαρσης κρεατινίνης. [39]

### **ΣΤ) Διακοπή καπνίσματος**

Στις εγκυμοσύνες χαμηλού κινδύνου, η συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος και του μειωμένου κινδύνου προεκλαμψίας βρίσκεται σε συνεχή εξέλιξη στις επιδημιολογικές μελέτες. Οι εγκυμοσύνες υψηλού κινδύνου (εκείνες με Σακχαρώδη Διαβήτη Κύησης, χρόνια υπέρταση, ιστορικό προεκλαμψίας σε προηγούμενη εγκυμοσύνη ή πολύδυμη κύηση) δεν παρουσίασαν σημαντική προστατευτική επίδραση. Ο λόγος αυτής της απόκλισης δεν είναι οριστικά γνωστός. Η έρευνα υποστηρίζει την υπόθεση ότι η υποκείμενη παθολογία αυξάνει τον κίνδυνο προεκλαμψίας σε τέτοιο βαθμό, ώστε οποιαδήποτε μετρήσιμη μείωση του κινδύνου από το κάπνισμα αποκρύπτεται. Γενικά, οι επιβλαβείς συνέπειες του καπνίσματος όσον αφορά τα γενικά αποτελέσματα για την υγεία και την εγκυμοσύνη επιπροστίθεται με τη συχνότητας εμφάνισης της προεκλαμψίας. Επομένως συνιστάται το κάπνισμα να διακόπτεται πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την εγκυμοσύνη. [57]

### **3.11. Αντιμετώπιση**

Η οριστική θεραπεία για προεκλαμψία είναι ο τοκετός του εμβρύου και του πλακούντα. Ο χρόνος του τοκετού θα πρέπει να εξισορροπείται ανάμεσα στα βέλτιστα αποτελέσματα για το έμβρυο και τη μείωση του κινδύνου για τη μητέρα. Ο στόχος της αντιμετώπισης είναι η αποτροπή της εκλαμψίας και άλλων σοβαρών επιπλοκών, κερδίζοντας έτσι χρόνο για να

ωριμάσει το έμβρυο. Επειδή το έμβρυο είναι συνήθως ανώριμο όταν εκδηλώνεται η νόσος, στον καθορισμό της ημερομηνίας τοκετού θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τόσο η σοβαρότητα της νόσου, όσο και η ωριμότητα του εμβρύου. [58]

Αν η κύηση έχει προχωρήσει πέραν της 36<sup>ης</sup> εβδομάδας κύησης ή εφόσον η εμβρυϊκή πνευμονική ωριμότητα έχει τεκμηριωθεί (λόγος λεκιθίνης/ σφιγγομυελίνης ίσος με 2:1), η θεραπεία εκλογής είναι ο τοκετός, αφού πρώτα η νόσος σταθεροποιηθεί. Αν η ηλικία κύησης είναι κάτω των 36 εβδομάδων ή το έμβρυο είναι ανώριμο, γίνονται παρεμβάσεις σε μία προσπάθεια ανάσχεσης ή ύφεσης της προεκλαμψίας, δίνοντας ταυτόχρονα χρόνο στο έμβρυο για να ωριμάσει. Ωστόσο, αν εμφανιστούν σύνδρομο HELLP, σημεία επαπειλούμενης εκλαμψίας ή συμπτώματα που είναι ενδεικτικά επιδείνωσης, απαιτείται άμεσα τοκετός ανεξάρτητα από την ηλικία κύησης. [39]

Η θεραπεία της προεκλαμψίας είναι προληπτική και συμπτωματική, δεδομένου ότι η αιτιολογία της κατάστασης αυτής είναι άγνωστη. Η αντιμετώπιση της υπερτασικής εγκύου περιλαμβάνει: την κατάκλιση της ασθενούς, τη χορήγηση κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής, τη θεραπευτική αντιμετώπιση των διαταραχών πήξης του αίματος, την κατάλληλη διεκπεραίωση του τοκετού και την χορήγηση της κατάλληλης αναισθησίας στον τοκετό.[39]

#### **A) Κατάκλιση της ασθενούς**

Η ανάπαυση της ασθενούς εγκύου για μακρό χρονικό διάστημα και μάλιστα σε πλάγια θέση βελτιώνει σημαντικά την κατάστασή της, αφού έχει αποδειχτεί ότι συμβάλλει αποφασιστικά στην πτώση της αρτηριακής πίεσης, στην αύξηση του όγκου παλμού και την αύξηση της απέκκρισης του νατρίου (Na<sup>+</sup>). Τα ευεργετικά αυτά αποτελέσματα της κατάκλισης είναι περισσότερο έκδηλα σε περιπτώσεις υπερτασικών εγκύων με έντονη λευκωματουρία και υπερουριχαιμία, καθώς και στην παρουσία εμβρύου με καθυστέρηση της ανάπτυξης του (IUGR) [59]

Επίσης, η ανάπαυση στο κρεβάτι διευκολύνουν τη φλεβική επιστροφή, αυξάνει τον κυκλοφορούντα όγκο αίματος, ενισχύει την αιμάτωση των νεφρών και του πλακούντα και μειώνει την αρτηριακή πίεση. Συνεπώς, οι γυναίκες υψηλού κινδύνου μπορεί να ωφεληθούν αν κοιμούνται 8 έως 12 ώρες κάθε βράδυ και 1-2 ώρες το μεσημέρι. Η κατάκλιση κινητοποιεί τα υγρά των οιδημάτων προς τον ανδαγγειακό χώρο. Ωστόσο, σύμφωνα με μία ανασκόπηση της Cochrane, η συνεχής παραμονή στο κρεβάτι δεν συνιστάται εκτός και αν η νόσος είναι πολύ σοβαρή. [60]

## **B) Φαρμακευτική αγωγή**

Στη φαρμακευτική αγωγή της προεκλαμψίας συμπεριλαμβάνονται: αντιυπερτασικά φάρμακα, αντιεπιληπτικά φάρμακα, κατασταλτικά φάρμακα, κορτικοστεροειδή και μετάγγιση προϊόντων αίματος.

### Αντιυπερτασικά φάρμακα

Σε πρόσφατη ανάλυση της Cochrane για την αντιυπερτασική φαρμακοθεραπεία στην ήπια ως μέτρια υπέρταση της κύησης συμπεριλήφθηκαν 40 μελέτες. Οι 24 από αυτές αφορούσαν τη σύγκριση αντιυπερτασικών φαρμάκων με εικονικό φάρμακο ή απουσία φαρμάκου. Οι μελετητές ανέφεραν υποδιπλασιασμό του κινδύνου για σοβαρή υπέρταση, χωρίς διαφορά στον κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας ή πρωτεϊνουρίας. Ωστόσο, στα περιστατικά που η διαστολική πίεση ξεπερνά τα 110 mmHg ή η συστολική τα 160 έως 180 mmHg, υπάρχει σημαντικά αυξημένος κίνδυνος για νεφρική, ηπατική και νευρολογική βλάβη της μητέρας (π.χ. αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο). Στα περιστατικά αυτά ενδεικνύεται αντιυπερτασική θεραπεία. Η αντιμετώπιση στοχεύει στην ελάττωση της αρτηριακής πίεσης σε ένα ασφαλές επίπεδο για τη μητέρα, χωρίς να απειληθεί η αιμάτωση της μήτρας. [55]

- 1) Η α-μεθυλντόπα (Aldomet) χρησιμοποιείται συχνά για την αντιμετώπιση της ιδιοπαθούς υπέρτασης στην εγκυμοσύνη και σπανιότερα στις περιπτώσεις της προεκλαμψίας. Είναι το φάρμακο εκλογής στις περιπτώσεις που χρειάζεται θεραπεία για περισσότερο χρονικό διάστημα. Η δράση του φαρμάκου είναι κεντρική και συνίσταται στην ελάττωση της διεγερσιμότητας του συμπαθητικού από το επίπεδο του εγκεφάλου. Χορηγείται συνήθως από το στόμα, σε ολική ημερήσια δόση 1-4 g. Από τις πλιό ήπιες παρενέργειες του φαρμάκου αυτού είναι ο λήθαργος, η καταστολή και λιγότερο συχνά το δερματικό εξάνθημα και ο πυρετός. Οι σοβαρότερες παρενέργειές του είναι η ηπατοτοξικότητα και η αιμολυτική αναιμία. [59]
- 2) Στις ΗΠΑ, το φάρμακο εκλογής είναι η υδραλαζίνη (Nepressol), καθώς είναι αποτελεσματικότερο στην ελάττωση της μέσης αρτηριακής πίεσης σε ασφαλή επίπεδα συγκριτικά με τα άλλα φάρμακα. Αποτελεί ένα αγγειοδιασταλτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται περισσότερο στην αντιμετώπιση της προεκλαμψίας. Προκαλεί αύξηση του καρδιακού ρυθμού και του όγκου παλμού, ενώ μειώνει παροδικά την προσαγωγή αίματος στους νεφρούς. Η υδραλαζίνη μπορεί να χορηγηθεί ενδομυϊκά ή ενδοφλέβια σε δόση 5-20

mg. Η μέγιστη ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 300 mg . Όταν χορηγείται ενδοφλέβια, η δράση της παρουσιάζεται μέσα σε μόλις λίγα λεπτά.

Οι παρενέργειες της υδραλαζίνης είναι όλες εκείνες των αγγειοδιασταλτικών φαρμάκων δηλαδή κεφαλαλγία, ταχυκαρδία, παλμοί και στηθάγχη. Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας του φαρμάκου με συνέπεια την απότομη πτώση της αρτηριακής πίεσης έχει παρατηρηθεί εμβρυϊκή δυσφορία, που εκδηλώνεται με απότομη βραδυκαρδία του εμβρύου κάτω από 110 παλμούς ανά λεπτό. Σπανιότερα χρησιμοποιούνται τα αντιυπερτασικά διαζοξίδη και νιφεδιπίνη (Adalat). Σε ορισμένες μικρές σειρές μελετών έχει αποδειχτεί υπεροχή της νιφεδιπίνης και της λεβεταλόλης ως προς την υδραλαζίνη όσον αφορά το περιγεννητικό αποτέλεσμα, αλλά και τις παρενέργειες για τη μητέρα. Απαιτούνται, όμως, ευρύτερες μελέτες προκειμένου να διευρυνθεί εάν όντως η λεβεταλόλη και η νιφεδιπίνη υπερτερούν τελικά της υδραλαζίνης.

#### Κατασταλτικά φάρμακα

Στην υπέρταση που προκαλείται από την εγκυμοσύνη, εκτός από την αντιμετώπισή της με χρησιμοποίηση του κατάλληλου αντιυπερτασικού φαρμάκου, επιβάλλεται να προλαμβάνονται οι σπασμοί, οι οποίοι εάν εμφανιστούν οι κίνδυνοι για τη μητέρα και το έμβρυο είναι μεγάλοι. Ειδικότερα για τη μητέρα, ο σοβαρότερος κίνδυνος που μπορεί να οδηγήσει ακόμα και στο θάνατο είναι η εμφάνιση εγκεφαλικής αιμορραγίας, ως αποτέλεσμα μιας οξείας υπερτασικής κρίσης. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για καταστολή της ασθενούς είναι κυρίως δύο: το θειικό μαγνήσιο και η διαζεπάμη.

Το θειικό μαγνήσιο ( $MgSO_4$ ) είναι το κατεξοχήν χρησιμοποιούμενο κατασταλτικό φάρμακο. Ο ακριβής τρόπος δράσης του επί του κεντρικού νευρικού συστήματος δεν είναι γνωστός τελείως, όμως πιστεύεται ότι συντελεί στη μείωση της φλοιώδους διεγερσιμότητας που παρατηρείται στην προεκλαμψία. Επίσης, εμφανίζει και υποτασική δράση, αφού συμμετέχει σε πολλούς μηχανισμούς όπως είναι η αύξηση της έκκρισης της προστακυκλίνης από το ενδοθήλιο των αγγείων, η ελάττωση της αγγειοπιεσίνης και η αναστολή της απελευθέρωσης των κατεχολαμινών. Όμως το αποτέλεσμα της δράσης του φαρμάκου αυτού εκδηλώνεται με την αγγειοδιαστολή και τη συνακόλουθη μείωση της εγκεφαλικής ισχαιμίας.

Το θειικό μαγνήσιο παρουσιάζει κατασταλτική δράση σε επίπεδα 4-7.5 mEq/lit αίματος. Πέρα από τις τιμές αυτές παρουσιάζει σοβαρές παρενέργειες που εκδηλώνονται αρχικά με την κατάργηση του αντανακλαστικού της επιγνατίδος ( σε επίπεδα αίματος 10 mEq/lit), στη

συνέχεια άπνοια λόγω παράλυσης των αναπνευστικών μυών (15 mEq/lit) και τέλος γενική παράλυση (25 mEq/lit). Το φάρμακο απεκκρίνεται εξ' ολοκλήρου από τους νεφρούς, για αυτό όταν χρησιμοποιείται εκτός από το αντανακλαστικό της επιγονατίδας, πρέπει να ελέγχεται και η διούρηση της ασθενούς. Σε ασθενείς με καταργημένο το αντανακλαστικό της επιγονατίδος και διούρηση μικρότερη από 100 ml/4 ώρες δεν πρέπει να χορηγείται MgSO<sub>4</sub>. Αντίδοτο του MgSO<sub>4</sub> είναι το γλυκονικό ασβέστιο, το οποίο χορηγείται ενδοφλέβια σε δόση 10ml διαλύματος 10%.

Το θεικό μαγνήσιο μπορεί να χορηγηθεί ενδομυϊκά ή σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση. Στη διάρκεια της θεραπείας δεν πρέπει να παραλείπεται ο έλεγχος του αντανακλαστικού της επιγονατίδος, της διούρησης, της αρτηριακής πίεσης και των φυσικών σημείων της ασθενούς. Το θεραπευτικό σχήμα της ενδοφλέβιας χορήγησης σε σταγόνες περιλαμβάνει τη χρησιμοποίηση ενός ορού 1000cc 5% δεξτρόζης μέσα στον οποίο τοποθετούνται 10 γραμμάρια του φαρμάκου. Η κανονική δόση είναι περίπου 100 γραμμάρια του διαλύματος κάθε ώρα.

Η διαζεπάμη (Valium) προκαλεί μωχαλάρωση και καταστολή στην έγκυο. Για την αντιμετώπιση των υπερτασικών κρίσεων της προεκλαμψίας και την πρόληψη των σπασμών της εκλαμψίας, η διαζεπάμη χορηγείται αρχικά σε δόση 10-20 mg ενδοφλέβια και στη συνέχεια 10 mg κάθε 4 ώρες. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνουμε να διατηρούμε την ασθενή σε νάρκη χωρίς την παρουσία υπερδιεγερσιμότητας. Η διαζεπάμη, όμως, έχει μία πολύ σοβαρή παρενέργεια στο έμβρυο. Έχει αποδειχθεί ότι απομακρύνεται βραδέως από τον εγκέφαλο του και αυτό συμβαίνει γιατί το έμβρυο παρουσιάζει μειωμένη ικανότητα μεταβολισμού αυτού του φαρμάκου. Έτσι μετά τη χορήγηση της διαζεπάμης κατά τη διάρκεια του τοκετού έχουν παρατηρηθεί στο νεογνό αμέσως μετά τη γέννηση του καταστολή της αναπνοής του, υποτονία και υποθερμία δηλαδή χαμηλό Apgar Score.

Θα πρέπει να τονιστεί ότι υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός μελετών που συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα του θεικού μαγνησίου με τη διαζεπάμη, την φαινυτοΐνη και κοκτεϊλ αυτών. Σε κάθε περίπτωση το θεικό μαγνήσιο σχετιζόταν με μειωμένο ποσοστό επανεμφάνισης των σπασμών καθώς και μητρικών και εμβρυϊκών θανάτων. [59]

### Κορτικοστεροειδή

Εάν επίκειται τοκετός μεταξύ 24<sup>ης</sup> και 34<sup>ης</sup> εβδομάδας κύησης χορηγείται ένας και μόνο κύκλος κορτικοστεροϊδών προκειμένου να ενισχυθεί η εμβρυϊκή πνευμονική ωριμότητα. Σε παρουσία σοβαρής προεκλαμψίας ή συνδρόμου HELLP, έχει αποδειχτεί ότι τα γλυκοκορτικοειδή

ελαττώνουν σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας, καθώς και τον κίνδυνο εγκεφαλικής ενδοκοιλιακής αιμορραγίας και λοίμωξης στο νεογνό. [39]

#### Μετάγγιση Προϊόντων Αίματος

Σε παρουσία σοβαρής και επίμονης θρομβοπενίας, χορηγούνται συνήθως φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα ή συμπυκνωμένα ερυθροκύτταρα. Η μετάγγιση αιμοπεταλίων δεν έχει νόημα, καθώς καταναλώνονται σύντομα μετά τη χορήγησή τους. [61]

#### **Γ) Θεραπεία διαταραχών πήξης**

Στις συνήθεις περιπτώσεις προεκλαμψίας δεν υφίστανται ενδείξεις τόσο προφυλακτικής όσο και θεραπευτικής αντιπηκτικής αγωγής. Σε περιπτώσεις όμως που εκδηλώνεται διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη, η μοναδική θεραπεία παραμένει η άμεση αποπεράτωση του τοκετού. Με τη σκέψη όμως ότι στη βαριά μορφή της προεκλαμψίας, οι διαταραχές πήξης αποτελούν τη θανατηφόρο επιπλοκή της κατάστασης αυτής, έχουν προταθεί διάφορες αντιπηκτικές θεραπείες, όπως χορήγηση ηπαρίνης, προστακυκλίνης, βαρφαρίνης και αντισταμοπεταλιακών φαρμάκων, όπως η ασπιρίνη και η διπυριδαμόλη. Όταν αποφασίζονται τέτοιου είδους θεραπείες πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και οι σοβαρές παρενέργειες που είναι δυνατόν να παρουσιαστούν και κυρίως η εγκεφαλική αιμορραγία.

#### **Δ) Κατάλληλη διεκπεραίωση του τοκετού**

Έχει πλέον εδραιωθεί η άποψη ότι ο τοκετός της υπερτασικής και προεκλαμπτικής εγκύου πρέπει να πραγματοποιείται με καισαρική τομή. Η πρόκληση και αποπεράτωση του με τη χρησιμοποίηση ωκυτοκίνης πρέπει να αποφεύγεται αφού η ενδοφλέβια στάγδην χορήγηση του φαρμάκου εντός ορού δεξτρόζης 5% μπορεί να προκαλέσει υπονατρίαμία και σπασμούς. Επιπλέον, η ωκυτοκίνη προκαλεί περιφερική αγγειοδιαστολή και ταχυκαρδία με αποτέλεσμα την αύξηση του όγκου παλμού, που σε περιπτώσεις προεκλαμψίας, με επηρεασμό της καρδιακής λειτουργίας μπορεί να προκαλέσει καρδιακή κάμψη. Στο τέλος της υστεροτοκίας πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση μητροσυσπαστικών φαρμάκων, αφού κύρια παρενέργειά τους είναι η υπέρταση. [59]

#### **Ε) Αναισθησία στον τοκετό σε υπερτασική έγκυο**

Η γενική αναισθησία δεν παρουσιάζει ιδιαίτερα προβλήματα στην εφαρμογή της επί των προεκλαμπτικών ασθενών. Κίνδυνοι μπορεί να παρουσιασθούν μόνο τη στιγμή της διασωλήνωσης, αφού έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις επιδείνωσης της υπέρτασης και οιδήματος του λάρυγγα. Η επισκληρίδια αναλγησία μπορεί εξίσου να εφαρμοστεί στον τοκετό των υπερτασικών εγκύων. Πρέπει, όμως, να λαμβάνεται υπόψιν ο κίνδυνος της υπότασης, ο οποίος όμως αντιμετωπίζεται με ενδοφλέβια χορήγηση μεγάλης ποσότητας υγρών. [59]

### 3.12. Πρωτόκολλα φροντίδας κατ'οικον

- Περιορισμένη δραστηριότητα στο σπίτι με 12ωρο ύπνο κάθε βράδυ και περιόδους ανάπαυσης στη διάρκεια της ημέρας, ώστε να ενισχύεται η αιμάτωση των νεφρών και του πλακούντα από την επιστροφή των εξωκυττάρων υγρών στον ενδοαγγειακό χώρο.
- Ασκήσεις στο κρεβάτι ώστε να διατηρείται ο μυϊκός τόνος και να αυξάνεται η αιματική ροή. Ασκήσεις των ποδιών, όπως κυκλικές κινήσεις των αστραγάλων τουλάχιστον δύο φορές την ημέρα. Ασκήσεις Kegel και ασκήσεις κοιλιακής σύσφιξης ώστε να διατηρείται ο τόνος των μυών του περινέου και των κοιλιακών τοιχωμάτων. Αν η ασθενής παραπονιέται για οσφυαλγία, μπορεί να ανακουφιστεί με πυελικές ασκήσεις.
- Ισορροπημένη διαίτα που περιλαμβάνει τουλάχιστον 60-70 g πρωτεΐνης, 400 mcg φυλλικού οξέος, 1200 mg ασβεστίου, αρκετό ψευδάργυρο και νάτριο (2 -6 g) και 6 έως 8 ποτήρια νερό, καθημερινά.
- Μέτρηση αρτηριακής πίεσης 4 έως 6 φορές/ ημέρα ( όταν είναι ξύπνια ).
- Καθημερινό ζύγισμα την ίδια ώρα.
- Εξέταση δείγματος των πρώτων πρωινών ούρων για πρωτεΐνη.
- Κατανόηση των συμπτωμάτων και σημείων που είναι ενδεικτικά επιδείνωσης της νόσου και άμεση αναφορά τους στο γιατρό:
  - Σοβαρή κεφαλαλγία που δεν υφίεται με παρακεταμόλη
  - Οπτικές διαταραχές, όπως θόλωση όρασης ή μυοψίες
  - Άλγος επιγαστρίου ή δεξιού υποχονδρίου
  - Επιδεινούμενα οίδημα, με αύξηση σωματικού βάρους >0,9 kg σε μία μέρα ή  $\geq 2,25$  kg σε 1 εβδομάδα
  - Κολπική αιμορραγία ή υδαρείς εκκρίσεις από τον κόλπο

- Έντονο κοιλιακό άλγος
- Σκλήρυνση της μήτρας
- Μειωμένες εμβρυϊκές κινήσεις <4/ωρα
- Ενημέρωση της ασθενούς ότι η μαία θα την επισκέπτεται κατ'οίκον δύο φορές την εβδομάδα και θα της τηλεφωνεί καθημερινά.
- Προγραμματισμός εβδομαδιαίων επισκέψεων.
- Τακτικός έλεγχος των ακόλουθων εργαστηριακών παραμέτρων:
  - Εξέταση ούρων 24ώρου για πρωτεΐνη και κάθαρση κρεατινίνης
  - Κρεατινίνη και ουρικό οξύ ορού
  - Αιματοκρίτης
  - Αλβουμίνη ορού
  - Αιμοπετάλια
  - Ηπατικά ένζυμα (AST, ALT και εαν διαπιστωθεί θρομβοπενία LDH)
- Πλήρη επεξήγηση στην έγκυο τη διαδικασία της εμβρυϊκής επιτήρησης:
  - Καθημερινή μέτρηση των εμβρυϊκών κινήσεων
  - Συχνές εκτιμήσεις με βιοφυσικό προφίλ, καρδιοτοκογράφημα ηρεμίας και όγκο αμνιακού υγρού
  - Εκτίμηση της ανάπτυξης του εμβρύου με υπερηχογράφημα τουλάχιστον κάθε 3 εβδομάδες
- Άμεση εισαγωγή της γυναίκας στο νοσοκομείο εάν η κατάσταση της επιδεινωθεί. [39]



## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4<sup>ο</sup>**

### **ΣΥΝΔΡΟΜΟ HELLP**

#### **4.1. Ορισμός**

Το σύνδρομο HELLP είναι μια πολύ γνωστή κατάσταση της εγκυμοσύνης που συνδέεται με την προεκλαμψία. Το σύνδρομο περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1982, όπως χαρακτηρίζεται από αιμόλυση- Hemolysis (H), αυξημένα ηπατικά ένζυμα- Elevated Liver Enzymes (EL) και χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων- Low Platelet Count (LP), στο οποίο αναφέρεται το ακρωνύμιο HELLP. [62]

Το σύνδρομο αυτό εμφανίζεται στο 50% των ασθενών με εκλαμψία αλλά συχνά μπορεί να εμφανιστεί σε μέτρια αύξηση της αρτηριακής πίεσης και, σπανιότερα, ανεξάρτητα από την υπερτασική νόσο.

#### **4.2. Σημεία και συμπτώματα**

Τα πρώτα σημάδια του HELLP αρχίζουν να εμφανίζονται στο μέσο του τρίτου τριμήνου, αν και τα σημάδια μπορούν να εμφανιστούν σε προγενέστερα και μεταγενέστερα στάδια. Τα συμπτώματα ποικίλλουν ανάλογα με τη σοβαρότητα και μεταξύ των ατόμων και συχνά συγχέονται με τα φυσιολογικά συμπτώματα της εγκυμοσύνης, ειδικά εάν δεν είναι σοβαρά. [63]

Οι ασθενείς με σύνδρομο HELLP πάσχουν από:

- γενική δυσφορία
- ακολουθεί σοβαρό επιγαστρικό πόνο ή πόνο στην ανώτερη κοιλότητα του τεταρτημορίου
- ναυτία
- τάση για έμετο
- οσφυαλγία
- αναιμία

- υπέρταση
- μερικοί ασθενείς μπορεί επίσης να υποφέρουν από πονοκέφαλο και οπτικά προβλήματα.

Αυτά τα συμπτώματα μπορεί επίσης να γίνουν σοβαρότερα τη νύχτα. Καθώς η κατάσταση εξελίσσεται και επιδεινώνεται, εμφανίζεται αυθόρμητο αιμάτωμα μετά τη διάρρηξη της ηπατικής κάψουλας, η οποία εμφανίζεται συχνότερα στον δεξιό λοβό. Η παρουσία οποιωνδήποτε συνδυασμών αυτών των συμπτωμάτων, ειδικότερα του αιματώματος που εντοπίζεται στο ήπαρ, απαιτεί άμεσο έλεγχο εξαιτίας των υψηλών ποσοστών νοσηρότητας και θνησιμότητας αυτής της κατάστασης.

Έτσι, σε μερικές προεκλαμπτικές ασθενείς με σύνδρομο HELLP μπορεί να γίνει σύγχυση με άλλες παθολογικές καταστάσεις. Αργά στην πορεία της νόσου, η ασθενής μπορεί να παρουσιαστεί με εκλαμψία, αιματοουρία, αιμορραγία των ούλων ή σοβαρό πόνο στην κοιλία ή στον ώμο. Σε μη χορήγηση κορτικοειδών, η πρόοδος της νόσου συχνά φτάνει στο ναδίρ της 24 έως 48 ώρες μετά την αποβολή του πλακούντα, οπότε η αποκατάσταση του ηπατικού και αιματολογικού συστήματος αρχίζει τη διαδικασία της ανάρρωσης. Συχνά, η χειρότερη κλινική έκφραση αυτής της διαταραχής εκδηλώνεται μετά τον τοκετό. Μια σε πέντε ασθενείς με το σύνδρομο θα διαγνωστούν στη διάρκεια της λοχείας [64]

### **4.3. Εργαστηριακά κριτήρια για διάγνωση**

Για να γίνει η διάγνωση, ο ιατρός πρέπει να ζητήσει γενική αίματος σε οποιαδήποτε ασθενή με πιθανή προεκλαμψία ή οποιαδήποτε άλλη κατάσταση που σχετίζεται με το σύνδρομο. Για να γίνει η διάγνωση, η θρομβο-κυτταροπενία, αν υπάρχει, πρέπει να συνδυάζεται με άλλη εργαστηριακή απόδειξη αιμόλυσης ή ηπατικής δυσλειτουργίας. Αν δεν υπάρχει ηπατική δυσλειτουργία, η ασθενής με θρομβοκυτταροπενία μπορεί να έχει θρομβοκυτταροπενία της κύησης, ανοσολογική θρομβοκυτταροπενία ή άλλη αιμοπεταλιακή διαταραχή. Γενικά, η LDH, η AST και η ALT αυξάνουν προοδευτικά καθώς συμβαίνει προοδευτική πτώση των αιμοπεταλίων. Συνήθως δεν παρατηρείται επηρεασμός της νεφρικής λειτουργίας με πρωτεϊνουρία και αύξηση του ουρικού οξέος.

Τα διαγνωστικά κριτήρια που χρησιμοποιεί το σύνδρομο HELLP είναι ποικίλα και δεν έχουν συνέπεια. Η αιμόλυση, προσδιοριζόμενη ως παρουσία μικροαγγειοπαθολογικής αιμολυτικής αναιμίας, αποτελεί το σήμα κατατεθέν της τριάδας του συνδρόμου HELLP. Τα

κλασικά ευρήματα της μικροαγγειοπαθολογικής αιμόλυσης περιλαμβάνουν ασυνήθη περιφερικά επιχρίσματα (σχιστοκύτταρα, κύτταρα buff, εχινοκύτταρα), αυξημένο ορό χολερυθρίνης (έμμεση μορφή), χαμηλά επίπεδα ορού απτογλοβίνης, αυξημένα επίπεδα αφυδρογονάσης λακτόζης (LDH) και σημαντική πτώση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης. Ένα σημαντικό ποσοστό δημοσιευμένων αναφορών συμπεριλαμβάνει ασθενείς που δεν παρουσίαζαν ενδείξεις αιμόλυσης. Επομένως, αυτοί οι ασθενείς πληρούν τα κριτήρια του συνδρόμου HELLP. Σε μερικές μελέτες όπου περιγράφεται η αιμόλυση, η διάγνωση είναι ύποπτη καθώς έχει βασιστεί στην παρουσία μη φυσιολογικού περιφερικού επιχρίσματος (καμία περιγραφή του είδους ή του βαθμού των ανωμαλιών) ή σε αυξημένα επίπεδα LDH (όριο στα 180–600 U/L). [62]

#### 4.4. Παράγοντες κινδύνου

Ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) και οι μεταβολικές διαταραχές, καθώς και το σύνδρομο αντιφωσφολιπιδίου-αντισώματος (APLS) αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο του συνδρόμου HELLP σε όλους τους ασθενείς. Οι γυναίκες που είχαν ιστορικό συνδρόμου HELLP σε προηγούμενη κύηση, τείνουν να βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο σε όλες τις επόμενες εγκυμοσύνες [65]

Ο κίνδυνος να υποφέρει μία έγκυο από σύνδρομο HELLP δεν συσχετίζεται καθοριστικά με συγκεκριμένη γενετική προδιάθεση, αλλά είναι πολύ πιθανό ότι ένας συνδυασμός γενετικών παραλλαγών, όπως το γονίδιο FAS, το γονίδιο VEGF, το γονίδιο υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών και το γονίδιο υποδοχέα τύπου tol, αυξάνουν κινδύνου. Μπορεί να παρουσιαστεί ως πρωτογενής εκδήλωση της προεκλαμψίας σε έγκυες ασθενείς ή ως δευτεροπαθές φαινόμενο σε άλλες με επιπλεγμένη σηπτική κατάσταση, σε σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας του ενήλικα, σε νεφρική ανεπάρκεια και σε πολυοργανική νόσο με διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (disseminated intravascular coagulation-DIC). [66]

Η προοδευτική ελάττωση του αριθμού των αιμοπεταλίων είναι η αρχική ανωμαλία που διαπιστώνεται. Μέτρια θρομβοκυτταροπενία (αιμοπετάλια 100.000-150.000/μL) μπορεί να επιμένουν για ποικίλο χρονικό διάστημα πριν την επιταχυνόμενη φάση. Μετά την αρχική εμφάνιση θρομβοκυτταροπενίας παρατηρούνται μέτριες αυξήσεις της γαλακτικής δεϋδρογενάσης (LDH), της έμμεσης χολερυθρίνης και της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST). Στην επιταχυνόμενη φάση, ο χαμηλός αριθμός των αιμοπεταλίων (κυρίως σε τιμές

<50.000  $\mu\text{L}$ ) συνεπάγεται αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας σε πιθανό τραυματισμό. Οι πολύ χαμηλοί αριθμοί των αιμοπεταλίων αποτελούν αντένδειξη για τη χορήγηση επισκληρίδιας ή ραχιαίας αναισθησίας. Η σοβαρή θρομβοκυτταροπενία μπορεί να καταλήξει σε εγκεφαλική ή ηπατική αιμορραγία. Καθώς το ήπαρ και το αγγειακό δέντρο προοδευτικά προσβάλλονται από μικροαγγειακή αιμολυτική αναιμία, παρατηρείται επιδείνωση των εργαστηριακών εξετάσεων (LDH, AST, έμμεση χολερυθρίνη). Επειδή η LDH αντιπροσωπεύει και την έκταση της αιμόλυσης και την ηπατική δυσλειτουργία, αυτή η εξέταση και ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι οι δύο σημαντικότερες εργαστηριακές εξετάσεις για τη διάγνωση και την παρακολούθηση της πάθησης (Ιατράκης, 2004).

#### **4.5. Παθοφυσιολογία**

Το σύνδρομο HELLP δεν έχει ακόμη κατανοηθεί πλήρως, επομένως η παθοφυσιολογία του εξακολουθεί να είναι ασαφής και δεν έχει βρεθεί ακόμη η ακριβής αιτία. Ωστόσο, μοιράζεται έναν κοινό παθοφυσιολογικό μηχανισμό με άλλες καταστάσεις όπως η οξεία νεφρική ανεπάρκεια και η θρομβωτική θρομβοκυτταροπενική πορφύρα, ο οποίος είναι η βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων. Η κατανόηση της παθοφυσιολογίας του συνδρόμου HELLP θα ενισχύσει τη διαγνωστική ακρίβεια, ειδικά στα αρχικά στάδια. Αυτό θα οδηγήσει σε πρόοδο στην πρόληψη, τη διαχείριση και τη θεραπεία της κατάστασης, γεγονός που θα αυξήσει την πιθανότητα επιβίωσης τόσο της μητέρας όσο και του εμβρύου. [67]

##### **Hemolysis – Αιμόλυση**

Ως αποτέλεσμα του μεγάλου αριθμού αγγειοπαθειών, τα ερυθροκύτταρα τεμαχίζονται καθώς διέρχονται μέσω των αιμοφόρων αγγείων με κατεστραμμένο ενδοθήλιο και μεγάλα δίκτυα ινώδους, οδηγώντας σε μακροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία. Ως συνέπεια της αιμόλυσης, η αφυδρογονάση του γαλακτικού οξέος (LDH) και η αιμοσφαιρίνη απελευθερώνονται, με την τελευταία να συνδέεται με τη χολερυθρίνη ή την αποσφαιρίνη. [68]

##### **Elevated liver enzymes – Αυξημένα ηπατικά ένζυμα**

Κατά τη διάρκεια του καταρράκτη πήξης, το ινώδες εναποτίθεται στο ήπαρ και οδηγεί σε ηπατική ημιτονοειδή απόφραξη και αγγειακή συμφόρηση, που αυξάνει την ενδοηπατική

πίεση. Το FasL που προέρχεται από πλακούντα (CD95L), το οποίο είναι τοξικό για τα ανθρώπινα ηπατοκύτταρα, οδηγεί σε απόπτωση και νέκρωση ηπατοκυττάρων προκαλώντας την έκφραση του TNF $\alpha$  και οδηγεί στην απελευθέρωση των ηπατικών ενζύμων. Οι ηπατικές βλάβες επιδεινώνονται από τη διαταραγμένη πύλη και τη συνολική ροή του αίματος που προκύπτει ως συνέπεια των μικροαγγειοπαθειών. Συλλογικά, η εκτεταμένη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και η ηπατοκυτταρική βλάβη οδηγούν σε ολική ηπατική δυσλειτουργία που συχνά οδηγεί σε νέκρωση ήπατος, αιμορραγίες και ρήξη καψών. [69]

#### **Low platelet count – χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων**

Τα μειωμένα επίπεδα αποικοδομούμενων πρωτεϊνών οδηγούν σε αυξημένη έκθεση των αιμοπεταλίων. Ως αποτέλεσμα, αναπτύσσονται θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες και οδηγούν σε θρομβοπενία. [69]

## **4.6. Διάγνωση**

Η έγκαιρη και ακριβής διάγνωση, η οποία βασίζεται σε εργαστηριακές εξετάσεις και εξετάσεις απεικόνισης, είναι απαραίτητη για τη θεραπεία και τη διαχείριση και μειώνει σημαντικά το ποσοστό νοσηρότητας. Ωστόσο, η διάγνωση του συνδρόμου είναι δύσκολη, ιδίως λόγω της μεταβλητότητας των σημείων και των συμπτωμάτων. Οι ομοιότητες με άλλες καταστάσεις, καθώς και τα φυσιολογικά χαρακτηριστικά της εγκυμοσύνης, συχνά οδηγούν σε εσφαλμένες περιπτώσεις ή συχνότερα σε καθυστερημένη διάγνωση .

Υπάρχει γενική συναίνεση όσον αφορά τα τρία κύρια διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου HELLP, τα οποία περιλαμβάνουν ηπατική δυσλειτουργία, θρομβοπενία και μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία σε ασθενείς που υποπτεύονται να έχουν προεκλαμψία.

- Σε ένα τυχαίο επίχρισμα αίματος συχνά εμφανίζονται ανωμαλίες, όπως τα σχιστοκύτταρα, τα βλαστικά κύτταρα και τα κύτταρα κράνους, τα οποία υποδεικνύουν βλάβη των ερυθροκυττάρων.
- Η θρομβοκυτταροπενία, η οποία είναι το πρώτο σημείο που εμφανίζεται σε όλους τους ασθενείς με σύνδρομο HELLP, υποδεικνύεται από τον χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων (κάτω από  $100 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ) ή από τη δοκιμασία των επιπέδων των μεταβολιτών της ινικής και της αντιθρομβίνης III.

- Αυξημένα επίπεδα ορού ορισμένων πρωτεϊνών, συγκεκριμένα LDH, τρανσαμινάση αλανίνης (ALT) και τρανσαμινάση ασπαρτικού (AST), είναι ενδεικτικά της ηπατικής δυσλειτουργίας. Τα εξαιρετικά υψηλά επίπεδα αυτών των πρωτεϊνών στον ορό, συγκεκριμένα επίπεδα LDH > 1.400 IU / L, επίπεδα AST > 150 IU / L και επίπεδα ALT > 100 IU / L, αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο μητρικής θνησιμότητας. [68][70]

Ορισμένα άλλα, αλλά λιγότερο σημαντικά και πειστικά, κλινικά διαγνωστικά κριτήρια χρησιμοποιούνται επίσης στη διάγνωση παράλληλα με τα κύρια κλινικά διαγνωστικά κριτήρια για το σύνδρομο HELLP.

- Εκδήλωση υπέρτασης με συστολική πίεση και διαστολική πίεση άνω των 160mmHg και 110 mmHg.
- Πρωτεϊνουρία, λευκοκυττάρωση και αυξημένες συγκεντρώσεις ουρικού οξέος > 7,8 mg.
- Μειωμένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και αιμοσφαιρίνης στον ορό.
- Αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης στον ορό και οπτικές διαταραχές.

Οι εξετάσεις απεικόνισης, όπως η υπερηχογραφήματα, η τομογραφία ή η μαγνητική τομογραφία (MRI), συμβάλλουν στη σωστή διάγνωση του συνδρόμου HELLP σε ασθενείς με υποψία δυσλειτουργίας του ήπατος. Οι περιστασιακές περιπτώσεις πρέπει να υποβάλλονται σε μαγνητική τομογραφία, αλλά οι εργαστηριακές εξετάσεις, όπως ο προσδιορισμός της γλυκόζης, ενθαρρύνονται περισσότερο στις ήπιες περιπτώσεις του συνδρόμου HELLP. [68]

#### 4.7. Διαφορική διάγνωση

Τα συμπτώματα που εμφανίζονται, τα κλινικά ευρήματα, και πολλά από τα εργαστηριακά ευρήματα σε γυναίκες με HELLP συμπίπτουν με εκείνα πολλών ιατρικών συνδρόμων, χειρουργικών καταστάσεων, και μαιευτικών επιπλοκών. Επειδή κάποιες ασθενείς με σύνδρομο HELLP μπορεί να παρουσιάζουν γαστρεντερικά, αναπνευστικά ή αιματολογικά συμπτώματα σε συνδυασμό με αυξημένα ηπατικά ένζυμα ή χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων ελλείψει της υπέρτασης ή πρωτεϊνουρίας, μπορεί αρχικά να διαγιγνώσκεται εσφαλμένα ως λοίμωξη του άνω αναπνευστικού, ηπατίτιδας, χολοκυστίτιδας, παγκρεατίτιδας, οξύ λιπαρούς ήπατος κύησης (AFLP), ή ανοσοποιητικής θρομβοκυτταρικής πορφύρας (ITP) (Sibai, 2004).

Αντιστρόφως, κάποιοι ασθενείς με άλλες καταστάσεις όπως η θρομβωτική θρομβοκυτταροπενική πορφύρα (TTP), το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (HUS), ο συστηματικός ερυθριματώδης λύκος, η σήψη ή το καταστροφικό σύνδρομο αντιφωσφατολιπιδίων αντισωμάτων μπορούν να διαγνωστούν λανθασμένα ως σύνδρομο HELLP. Επίσης, σε κάποιες ασθενείς η προεκλαμψία μπορεί να επικαλύψει μια από αυτές τις διαταραχές, συντελώντας ακόμη περισσότερο στις δυσκολίες της διάγνωσης. Εξαιτίας των παρόμοιων κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων κατά την εξέλιξη αυτής της ασθένειας, ακόμη και ο πιο έμπειρος γιατρός μπορεί να έρθει αντιμέτωπος με μια μεγάλη διαγνωστική πρόκληση (Sibai, 2004).

Επομένως, θα πρέπει να γίνουν προσπάθειες προσδιορισμού του τι ακριβώς συνιστά σωστή διάγνωση, με δεδομένο πως η στρατηγική αντιμετώπισης μπορεί να διαφοροποιείται ανάλογα με αυτές τις καταστάσεις. Έχει σημασία να δοθεί ιδιαίτερη έμφαση στο ότι οι ασθενείς αυτές μπορεί να επιδεικνύουν μια ποικιλία ασυνήθιστων σημαδιών και συμπτωμάτων, από τα οποία κανένα να μην αποτελεί στοιχείο διάγνωσης σοβαρής προεκλαμψίας. Οι έγκυες με πιθανή προεκλαμψία που παρουσιάζουν ατυπικά συμπτώματα, θα πρέπει να κάνουν πλήρη ανάλυση αίματος, καταμέτρηση αιμοπεταλίων, και προσδιορισμό των ηπατικών ενζύμων ανεξάρτητα από τη μητρική αρτηριακή πίεση (Sibai, 2004).

Περιστασιακά, η παρουσία αυτού του συνδρόμου σχετίζεται με υπογλυκαιμία που μπορεί να οδηγήσει σε κόμα, σοβαρή, και φλοιώδη τύφλωση. Μια σπάνια αλλά ενδιαφέρουσα επιπλοκή του συνδρόμου HELLP είναι ο παροδικός άνευ γεύσης νεφρογενής διαβήτης. Σε αντίθεση με τον κεντρικό άνευ γεύσης διαβήτη, που προκύπτει λόγω περιορισμένης ή μηδενικής έκκρισης αγγειοπεστίνης αργινίνης από τον υποθάλαμο, ο παροδικός άνευ γεύσης νεφρογενής διαβήτης χαρακτηρίζεται από δυσανεξία στην αγγειοπεστίνη αργινίνη μεσολαβεί από την υπερβολική αγγειοπεστίνη. Θεωρείται πως η αυξημένη αγγειοπεστίνη είναι πιθανόν να προκύψει από μειωμένο ηπατικό μεταβολισμό του ενζύμου (Sibai, 2004).

## 4.8. Ταξινόμηση

Ένα σύστημα ταξινόμησης, το οποίο αναπτύχθηκε στο Μισισιπή, μετρά τη σοβαρότητα του συνδρόμου χρησιμοποιώντας τον χαμηλότερο αριθμό των αιμοπεταλίων στους ασθενείς

παράλληλα με την εμφάνιση των άλλων δύο κύριων κλινικών κριτηρίων. Η κατηγορία I είναι η πιο σοβαρή, με σχετικά υψηλό κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας, σε σύγκριση με τις άλλες δύο κατηγορίες.

- Το σύνδρομο HELLP κατηγορίας I χαρακτηρίζεται από αριθμό αιμοπεταλίων μικρότερο από 50.000 /  $\mu\text{L}$ .
- Το σύνδρομο HELLP κατηγορίας II χαρακτηρίζεται από αριθμό αιμοπεταλίων 50.000-100.000 /  $\mu\text{L}$ .
- Το σύνδρομο HELLP κατηγορίας III χαρακτηρίζεται από αριθμό αιμοπεταλίων 100.000-150.000 /  $\mu\text{L}$ .

Ένα άλλο σύστημα ταξινόμησης, που εισήχθη στο Μέμφις, χαρακτηρίζει το σύνδρομο HELLP με βάση την έκφρασή του.

- Η μερική έκφραση της κατάστασης χαρακτηρίζεται από την εκδήλωση ενός ή δύο από τα κύρια διαγνωστικά κριτήρια.
- Η πλήρης έκφραση της κατάστασης χαρακτηρίζεται από την εκδήλωση και των τριών κύριων διαγνωστικών κριτηρίων. [68]

#### **4.9. Αντιμετώπιση**

Η αντιμετώπιση των ασθενών που παρουσιάζουν προεκλαμψία με το σύνδρομο HELLP είναι ιδιαίτερα αμφισβητούμενη. Συνεπώς, υπάρχουν διάφορες θεραπευτικές μορφές που περιγράφονται στη βιβλιογραφία για να θεραπεύσουν ή να αντιστρέψουν το σύνδρομο HELLP. Οι περισσότερες από αυτές τις μορφές είναι παρόμοιες με εκείνες που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση προεκλαμψίας βαριάς μορφής.

Η κλινική πορεία των γυναικών με σύνδρομο HELLP χαρακτηρίζεται συνήθως από την προοδευτική και ενίοτε αιφνίδια επιδείνωση της κατάστασης της μητέρας. Εξαιτίας της παρουσίας αυτού του συνδρόμου που έχει συσχετισθεί με αυξημένα ποσοστά μητρικής θνησιμότητας και νοσηρότητας, πολλοί συγγραφείς θεωρούν την παρουσία του να είναι μια ένδειξη για άμεσο τοκετό. Υπάρχει επίσης συναίνεση της γνώμης ότι ο ταχής τοκετός αναφέρεται εάν το σύνδρομο εξελίσσεται πέρα από τις 34 εβδομάδες κύησης ή νωρίτερα, εφόσον υπάρχει πολυοργανική δυσλειτουργία, DIC, έμφραγμα του ήπατος ή αιμορραγία,



νεφρική ανεπάρκεια, εάν υπάρχουν υπόνοιες για αποκόλληση πλακούντα ή μη-καθησυχαστική εμβρυϊκή κατάσταση.

Ορισμένα από τα μέτρα που χρησιμοποιούνται σε αυτές τις περιπτώσεις έχουν συμπεριλάβει ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: ξεκούραση στο κρεβάτι, αντιυπερτασικά φάρμακα, χορήγηση χρόνιου παρεντερικού θειικού άλας μαγνησίου, αντιθρομβωτικοί παράγοντες (χαμηλή δόση ασπιρίνης, διπυριδαμόλη), αύξησης του όγκου του πλάσματος (κρυσταλλοειδή, λευκωματίνης, νωπού/κατεψυγμένου πλάσματος), και στεροειδών (πρεδνιζόνης, δεξαμεθαζόνης, ή βήτα-μεθαζόνης).

Εν τέλει η μόνη συνιστώμενη και αποτελεσματικότερη θεραπεία είναι ο τοκετός του εμβρύου, καθώς τα σημεία και τα συμπτώματα μειώνονται και σταδιακά εξαφανίζονται μετά την αφαίρεση του πλακούντα. Ο άμεσος τοκετός είναι η μόνη βιώσιμη επιλογή σε περιπτώσεις πολυκεντρικής δυσλειτουργίας ή πολυοργανικής αποτυχίας, αιμορραγίας και σημαντικού κινδύνου για το έμβρυο. Ορισμένα φάρμακα χρησιμοποιούνται επίσης για να στοχεύουν και να ανακουφίζουν συγκεκριμένα συμπτώματα όπως για παράδειγμα Θειικό μαγνήσιο. [71]

Ορισμένα στεροειδή φάρμακα, όπως τα κορτικοστεροειδή για την ωρίμανση των πνευμόνων του εμβρύου, μπορούν να αυξήσουν τον αριθμό των μητρικών αιμοπεταλίων και να βελτιώσουν την υγεία των νεογνών, ωστόσο ο αριθμός και η σοβαρότητα των παρενεργειών τους είναι αβέβαιοι και δεν υπάρχει συναίνεση σχετικά με το αν τα οφέλη τους αξίζουν. [72]

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5°

### ΕΚΛΑΜΨΙΑ

#### 5.1. Ορισμός

Εκλαμψία είναι η εμφάνιση σπασμών, επιληπτικών παροξυσμών ή κόμα μη αποδοτέων σε άλλες αιτίες, με σημεία και συμπτώματα της προεκλαμψίας. Ο όρος εκλαμψία εμφανίστηκε σε μια πραγματεία περί γυναικολογίας που γράφτηκε το 1619 από τον Varandaeus. Κλονικοί σπασμοί σε σχέση με την κύηση περιγράφονται από τον Pew το 1694. Το 1772, ο De la Motte αναγνώρισε ότι ο ταχύς τοκετός των εγκύων γυναικών με σπασμούς ευνοούσε την ανάκτησή τους.

Εκλαμψία ορίζεται ως η ανάπτυξη των σπασμών ή ανεξήγητο κόμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή μετά τον τοκετό και σε ασθενείς με σημεία και συμπτώματα της προεκλαμψίας. Στο δυτικό κόσμο, η αναφερόμενη επίπτωση της εκλαμψίας κυμαίνεται από 1 στις 2.000 έως 1 στις 3.448 κύσεις. Η αναφερθείσα επίπτωση είναι συνήθως υψηλότερη στα τριτοβάθμια αναφερόμενα κέντρα, στις πολλαπλές εμβρυϊκές κύσεις, και σε πληθυσμούς χωρίς προγεννητική φροντίδα. [73]

#### 5.2. Παθοφυσιολογία

Η παθογένεια των εκλαμπτικών σπασμών συνεχίζει να αποτελεί αντικείμενο εκτενής έρευνας και προβληματισμού. Διάφορες θεωρίες και παθολογικοί μηχανισμοί έχουν εμπλακεί ως πιθανοί αιτιολογικοί παράγοντες, αλλά κανένας από αυτούς δεν έχει ολοκληρωτικά αποδειχθεί. Δεν είναι σαφές εάν τα παθολογικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα στην εκλαμψία είναι ένα αίτιο ή ένα αιτιατό των σπασμών (Sibai, 2005).

#### 5.3. Παράγοντες κινδύνου

Ο αρχικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση της εκλαμψίας είναι η υπάρχουσα προεκλαμψία.

Άλλοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της εκλαμψίας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι οι εξής:

- Ήπια ή χρόνια υπέρταση κύησης
- Ηλικία της εγκυμονούσας κάτω από 20 ετών και πάνω από 35 ετών
- Δίδυμη ή πολύδυμη κύηση
- Έγκυος η οποία κυοφορεί για πρώτη φορά- πρωτοτόκος
- Σακχαρώδη διαβήτη ή άλλη πάθηση η οποία επηρεάζει τα αιμοφόρα αγγεία
- Νεφρική νόσος [74]

#### **5.4. Επιπλοκές**

Υπάρχουν κίνδυνοι τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο όταν εμφανίζεται η εκλαμψία. Το έμβρυο μπορεί να αναπτυχθεί πιο αργά από το φυσιολογικό εντός της ενδομήτριας κοιλότητας μιας γυναίκας με εκλαμψία, το οποίο ονομάζεται ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης και μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα το έμβρυο να γεννηθεί με χαμηλό βάρος γέννησης. Η εκλαμψία μπορεί να προκαλέσει προβλήματα με τον πλακούντα. Ο πλακούντας μπορεί να αιμορραγήσει ή μπορεί να αρχίσει να διαχωρίζεται από το τοίχωμα της μήτρας δηλαδή να αποκολλάται. [74] Είναι φυσιολογικό ο πλακούντας να διαχωρίζεται από το τοίχωμα της μήτρας κατά τη διάρκεια του σταδίου της υστεροτοκίας, αλλά είναι ανώμαλο για να διαχωριστεί πριν από τον τοκετό του εμβρύου. Αυτή η κατάσταση ονομάζεται πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα και μπορεί να είναι επικίνδυνη για το έμβρυο. Μπορεί επίσης να εμφανιστεί ανεπάρκεια του πλακούντα, κατάσταση στην οποία ο πλακούντας αποτυγχάνει να υποστηρίξει την κατάλληλη εμβρυϊκή ανάπτυξη επειδή δεν μπορεί να παραδώσει την απαραίτητη ποσότητα οξυγόνου ή θρεπτικών ουσιών στο έμβρυο. Κατά τη διάρκεια μιας εκλαμπατικής κρίσης, ο εμβρυϊκός καρδιακός ρυθμός μπορεί να γίνει βραδύτερος από τον κανονικό (βραδυκαρδία δηλαδή λιγότερο από 120 bpm το λεπτό). [75]

Εάν παρουσιαστεί κάποια από αυτές τις επιπλοκές, μπορεί να αναπτυχθεί εμβρυϊκή δυσφορία. Εάν ο κίνδυνος για την υγεία του εμβρύου ή της μητέρας είναι υψηλός, η οριστική θεραπεία για την εκλαμψία είναι ο τοκετός. Μπορεί να είναι πιο ασφαλές να πραγματοποιηθεί ο τοκετός πριν την ολοκλήρωση των 40 εβδομάδων εμβρυϊκής ανάπτυξης και ως εκ τούτου η προωρότητα είναι επίσης πιθανή επιπλοκή της εκλαμψίας. [76]

Στη μητέρα μπορεί να εμφανιστούν μεταβολές στην όραση ως αποτέλεσμα της εκλαμψίας και αυτές οι αλλαγές μπορεί να περιλαμβάνουν θολή όραση, μονόπλευρη τύφλωση (είτε προσωρινή λόγω αμαύρωσης fugax είτε δυνητικά μόνιμη οφειλόμενη στην αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς) ή φλοιώδη τύφλωση, όραση και από τα δύο μάτια. [77]

Υπάρχουν επίσης πιθανές επιπλοκές στους πνεύμονες. Η γυναίκα μπορεί να έχει συλλεγμένο υγρό στους πνεύμονες γνωστό ως πνευμονικό οίδημα. Κατά τη διάρκεια μιας εκλαμπτικής κρίσης, είναι πιθανό ένα άτομο να αδειάσει το περιεχόμενο του στομάχου με έμετο και να εισπνεύσει μερικό από το υλικό με μια διαδικασία γνωστή ως εισρόφηση. Εάν εμφανιστεί η εισρόφηση, η γυναίκα μπορεί να αντιμετωπίσει δυσκολία στην αναπνοή αμέσως ή μπορεί να αναπτύξει αργότερα μια λοίμωξη στους πνεύμονες, που ονομάζεται πνευμονία εισπνοής. [78] [79]

Αν δυσκολεύεται η γυναίκα να αναπνεύσει, μπορεί να χρειαστεί να στηριχθεί προσωρινά η αναπνοή της από μια βοηθητική συσκευή με μηχανικό εξαερισμό. Σε ορισμένες σοβαρές περιπτώσεις εκλαμψίας, η μητέρα μπορεί να γίνει αδύναμη και υποτονική (λήθαργος) ή ακόμα και να πέσει σε κώμα. Αυτά μπορεί να είναι ενδείξεις ότι ο εγκέφαλος έχει οίδημα (εγκεφαλικό οίδημα) ή αιμορραγία (ενδοεγκεφαλική αιμορραγία). [77]

## 5.5. Διάγνωση

Η διάγνωση της εκλαμψίας είναι ασφαλής με την παρουσία γενικευμένου οιδήματος, υπέρτασης, πρωτεϊνουρίας και σπασμών. Όμως, οι γυναίκες στις οποίες αναπτύσσεται εκλαμψία παρουσιάζουν ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων, που κυμαίνονται από σοβαρή υπέρταση, σοβαρή πρωτεϊνουρία, και γενικευμένο οίδημα, έως ανύπαρκτη ή ελάχιστη υπέρταση, όχι πρωτεϊνουρία, και όχι οίδημα.

Υπέρταση θεωρείται το σήμα κατατεθέν για τη διάγνωση της εκλαμψίας. Η υπέρταση μπορεί να είναι σοβαρή (τουλάχιστον 160 mm Hg συστολική ή τουλάχιστον 110 mm Hg διαστολική) σε 20% με 54% των περιπτώσεων ή ήπια (συστολική αρτηριακή πίεση (BP) μεταξύ 140 και 160 mm Hg ή διαστολική αρτηριακή πίεση μεταξύ 90 και 110 mm Hg) σε 30% έως 60% των περιπτώσεων. Σε ένα μικρό ποσοστό της τάξης 16% των περιπτώσεων, η αυξημένη αρτηριακή πίεση απουσιάζει. (Mattar 2000)

Η διάγνωση της εκλαμψίας συνδέεται συνήθως με πρωτεϊνουρία (τουλάχιστον για 1+ dipstick). Σε μια μελέτη από 399 γυναίκες με εκλαμψία, η σημαντική πρωτεϊνουρία ( $\geq 3+$

dipstick) ήταν εμφανής σε μόνο 48% των περιπτώσεων, ενώ η πρωτεϊνουρία απουσίαζε στο 14% των περιπτώσεων. Ανώμαλη αύξηση βάρους (με ή χωρίς κλινικό οίδημα) άνω των 2 λίτρων την εβδομάδα κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου θα μπορούσε να είναι το πρώτο σημάδι πριν την έναρξη της εκλαμψίας. Ωστόσο, το οίδημα απουσίαζε στο 26% από τις 399 εκλαμπτικές γυναίκες. (Mattar 2000)

Αρκετά κλινικά συμπτώματα είναι δυνητικά χρήσιμα στον καθορισμό της διάγνωσης της εκλαμψίας. Αυτά περιλαμβάνουν επίμονους ινιακούς ή μετωπικούς πονοκεφάλους, θολή όραση, φωτοφοβία, και/ή επιγαστρικό πόνο του δεξιού άνω τεταρτημορίου, και αλλαγή της νοητικής κατάστασης. Οι ασθενείς έχουν τουλάχιστον ένα από αυτά τα συμπτώματα σε 59% με 75% των περιπτώσεων (Πίνακας 5). Πονοκέφαλοι αναφέρονται από 50% μέχρι 75% των ασθενών, ενώ οπτικές αλλαγές αναφέρθηκαν σε 19 με 32 τοις εκατό των ασθενών. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να συμβούν πριν ή μετά την έναρξη των σπασμών (Chames et al., 2002, Sibai, 2005).

**Πίνακας 5: Συμπτώματα σε γυναίκες με εκλαμψία**

	<b>DOUGLAS &amp; REDMAN N = 325</b>	<b>KATZ ET AL N = 53</b>	<b>CHAMES ET AL N = 89</b>
<b>Πονοκέφαλος</b>	50	64	70
<b>Οπτικές αλλαγές</b>	19	32	30
<b>RUQ / Επιγαστρικός πόνος</b>	19	Δεν έχει αναφερθεί	12
<b>Τουλάχιστον ένας</b>	59	Δεν έχει αναφερθεί	75
<b>Πηγή:</b> Sibai BM.: Διάγνωση, διαφορική διάγνωση και αντιμετώπιση εκλαμψίας. Obstet Gynecol 105:402, 2005.			
RUQ, δεξιό άνω τεταρτημόριο. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως ποσοστό.			

## 5.6. Χρόνος έναρξης της εκλαμψίας

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% (Πίνακας 6), 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 (Mattar, 2000, Sibai, 2005, Chames, 2002).

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

**Πίνακας 6: Χρόνος έναρξης εκλαμψίας σε σχέση με τον τοκετό**

	<b>DOUGLAS &amp; REDMAN N = 383</b>	<b>KATZ ET AL N = 53</b>	<b>MATTAR &amp; SIBAI N = 399</b>	<b>CHAMES ET AL N = 89</b>
<b>Πριν τον τοκετό</b>	38	53	53	67 <sup>[*]</sup>
<b>Κατά τη διάρκεια του τοκετού</b>	18	36	19	—
<b>Μετά τον τοκετό</b>	44	11	28	33
≤48 ώρες	39	5	11	7
>48 ώρες	5	6	17	26

**Πηγή:** Sibai BM: Διάγνωση, διαφορική διάγνωση και αντιμετώπιση εκλαμψίας. *Obstet Gynecol* 105:402, 2005.

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως ποσοστό.

\* Περιλαμβάνει περιπτώσεις πριν και μετά τον τοκετό.

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%), 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 θεικού 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 πρωτεινουρία 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)

## 5.7. Διαφορική διάγνωση

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 πρωτεινουρία 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 ιδιαιτέρως 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 (συνδετικός 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, υπονατρίαμια,

- 4) η μεταγενέστερη λευκοεγκεφαλοπάθεια,
- 5) η αγγειοπάθεια,
- 6) τα εγκεφαλοαγγειακά ατυχήματα,
- 7) η αιμορραγία,
- 8) η ρήξη ανευρύσματος ή πλημμελής διάπλαση,
- 9) η αρτηριακή εμβολή, θρόμβωση,
- 10) η φλεβική θρόμβωση,
- 11) η υποξική ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια.

## 5.8. Μητρική και περιγεννητική έκβαση

Η εκλαμψία συνδέεται με έναν ελαφρώς αυξανόμενο κίνδυνο μητρικού θανάτου στις αναπτυγμένες χώρες (0 έως 1.8%), αλλά ο δείκτης μητρικής θνησιμότητας είναι υψηλός στο 14% στις αναπτυσσόμενες χώρες. Η υψηλή μητρική θνησιμότητα που αναφέρεται από τις αναπτυσσόμενες χώρες εμφανίζεται πρώτιστα μεταξύ των ασθενών που είχαν πολλαπλάσιους επιληπτικούς παροξυσμούς έξω από νοσοκομείο και εκείνων χωρίς προγεννητική προσοχή. Επιπρόσθετα, αυτός ο υψηλός δείκτης θνησιμότητας θα μπορούσε να αποδοθεί στην έλλειψη πόρων και διευκολύνσεων εντατικής παρακολούθησης που απαιτήθηκαν για να αντιμετωπίσουν τις μητρικές επιπλοκές από την εκλαμψία (Mattar, 2000, Sibai, 2005, Moodley, 2004, Koum et al., 2004).

## 5.9. Αντιμετώπιση

Οι τέσσερις στόχοι της θεραπείας της εκλαμψίας είναι:

- να σταματήσει και να αποτρέψει περαιτέρω σπασμούς,
- να ελέγξει την αυξημένη αρτηριακή πίεση,
- να γεννηθεί το έμβρυο όσο το δυνατόν πιο γρήγορα
- να υπάρξει ιδιαίτερη παρακολούθηση για την εμφάνιση συνδρόμου πολυοργανικής δυσλειτουργίας

### A) Σπασμοί



Οι εκλαμπτικοί σπασμοί είναι μια απειλητική για τη ζωή περίσταση 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 υπεραϊμική 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.

Οι σπασμοί αποτρέπονται και αντιμετωπίζονται χρησιμοποιώντας θειικό μαγνήσιο. Η μελέτη που αποδεικνύει την αποτελεσματικότητα του θειικού μαγνησίου για τη διαχείριση της εκλαμπσίας δημοσιεύθηκε για πρώτη φορά το 1955. [80] Οι συγκεντρώσεις μαγνησίου στον ορό που σχετίζονται με τη μητρική τοξικότητα καθώς και την αναπνευστική καταστολή του νεογνού, ο χαμηλός μυϊκός τόνος και οι χαμηλές βαθμολογίες Apgar είναι:

7.0-10.0 mEq / L: απώλεια επιγονατιδικού αντανακλαστικού

10,0-13,0 mEq / L: αναπνευστική καταστολή

15,0-25,0 mEq / L: αλλοιωμένη αττοκοιλιακή αγωγή και (περαιτέρω) πλήρη καρδιακή προσβολή

> 25,0 mEq / L: καρδιακή ανακοπή

Με ενδοφλέβια χορήγηση η έναρξη της αντισπασμωδικής δράσης είναι γρήγορη και διαρκεί περίπου 30 λεπτά. Μετά από ενδομυϊκή χορήγηση, η έναρξη της δράσης είναι περίπου μία ώρα και διαρκεί τρεις έως τέσσερις ώρες. Τα αποτελεσματικά αντισπασμωδικά επίπεδα στον

ορό κυμαίνονται από 2,5 έως 7,5 mEq / λίτρο. Το μαγνήσιο αποβάλλεται αποκλειστικά από τους νεφρούς με ρυθμό ανάλογο με τη συγκέντρωση στο πλάσμα και τη πειραματική διήθηση. [81]

Ακόμη και με θεραπευτικές συγκεντρώσεις μαγνησίου στον ορό, μπορεί να εμφανιστούν υποτροπιάζοντες σπασμοί και μπορεί να χρειαστεί επιπρόσθετο μαγνήσιο, αλλά με προσεκτική παρακολούθηση της αναπνευστικής, καρδιακής και νευρολογικής κατάθλιψης. Εάν η μέθοδος της χορήγησης μαγνησίου με υψηλές συγκεντρώσεις ορού αποτύχει να ελέγξει τους σπασμούς, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η προσθήκη άλλων ενδοφλέβιων αντισπασμωδικών. Επίσης πρέπει να διευκολυνθεί η διασωλήνωση και ενδεχομένως ο μηχανικός αερισμός και να αποφευχθεί η τοξικότητα του μαγνησίου συμπεριλαμβανομένης της παράλυσης των θωρακικών μυών της μητέρας.

Το θειικό μαγνήσιο έχει καλύτερα αποτελέσματα από τη διαζεπάμη, τη φαινοτοΐνη ή από συνδυασμό χλωροπρομαζίνης, προμεθαζίνης και πεθιδίνης.[82]

#### B) Διαχείριση αρτηριακής πίεσης

Οι παράγοντες επιλογής για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης κατά την εκλαμψία είναι η υδραλαζίνη και / ή η λαβεταλόλη. Αυτό συμβαίνει λόγω της αποτελεσματικότητάς τους, της έλλειψης αρνητικών επιπτώσεων στο έμβρυο και του μηχανισμού δράσης.

#### Γ) Τοκετός

Εάν το έμβρυο δεν έχει ακόμη γεννηθεί, πρέπει να ληφθούν μέτρα για τη σταθεροποίηση της γυναίκας και την ταχεία διεκπεραίωση του τοκετού της. Αυτό πρέπει να γίνει ακόμα και αν το μωρό έχει μικρή ηλικία κύησης, καθώς η εκλαμπτική κατάσταση είναι ανασφαλής τόσο για το μωρό όσο και για τη μητέρα. Δεδομένου ότι η εκλαμψία είναι μια εκδήλωση ενός τύπου μη μολυσματικής πολυοργανικής δυσλειτουργίας ή βλάβης, άλλα όργανα (ήπαρ, νεφρό, πνεύμονα, καρδιαγγειακό σύστημα και σύστημα πήξης) πρέπει να αξιολογούνται κατά την προετοιμασία για χορήγηση (συχνά και καισαρική τομή). Η περιφερειακή αναισθησία για καισαρική τομή αντενδείκνυται όταν έχει αναπτυχθεί κάποια διαταραχή της πήξης.

## ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Συμπερασματικά, η υπέρταση είναι η πιο συνηθισμένη ιατρική επιπλοκή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η κατάσταση αυτή αποτελεί μία σιωπηλή πάθηση η οποία πρέπει να ελέγχεται και αντιμετωπίζεται. Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης τόσο κατά την επίσκεψη στον επαγγελματία υγείας, όσο και στο σπίτι είναι ζωτικής σημασίας σχετικά με την πρόληψη της νόσου. Στις μέρες μας υπάρχουν όλα τα διαθέσιμα μέσα για τη σωστή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης προς αποφυγή των περισσότερων πιθανών επιπλοκών. Ο στόχος είναι ο επαγγελματίας υγείας να προσφέρει στην έγκυο μία κύηση όσο το δυνατόν χωρίς προβλήματα και να δοθεί η έναρξη της ζωής ενός υγιούς βρέφους.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] «Νοσηλευτική μητρότητας» 8<sup>η</sup> έκδοση 2013 σελ.695
- [2] Jamie O, F Mission, Aaron B Caghey “Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality” 25 (2) 124-32
- [3] «Κλινική μαιευτική γυναικολογία» Δεύτερη έκδοση Brian Magowan, Philip Owen, James Drife 2011
- [4] Sibai BM Gabbe Μαιευτική Φυσιολογικές και προβληματικές εγκυμοσύνες edition 2007
- [5] Ghanem FA, Movahed A “Use of antihypertensive drugs during pregnancy and lactation”2008 38-41
- [6] Ellen W., Seely, Jeffrey Ecker “ Chronic Hypertension in pregnancy”Published March 17, 2014
- [7] “Committee on hypertension in pregnancy” Hypertension in pregnancy Washington DC , ACOG 2013
- [8] Magee LA, Helewa M, Moutquin JM, “Hypertension Guideline Committee, Strategic Training initiative in research in the reproductive Health Sciences . Scholars, Diagnonsis, Evaluation and management of the hypertensive disorders in pregnancy. Obstet. Gynaecol. 2008 S1-S48
- [9] ACOG Committee opinion number 315: obesity in pregnancy Obstet. Gynaecol. 2005 671-675
- [10] Hypertension in pregnancy, the management of hypertensive disorders during pregnancy Nice clinical guidelines N 107 Published August 2010
- [11] US Food and Drug Administration, code of federal regulations title 21
- [12] ‘Lindneimer MD, Taler SJ, Cunningham Fg, ASH position article: hypertension in pregnancy; 2010
- [13] Abalos E, Duley L, Steyn DW “Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy” Cochrane Database Syst Review 2007
- [14] Tabacova S, Kimmel CA, Walk K “Atenolol developmental toxicity, animal-to-human comparisons.”2003; 181-197
- [15] Magee LA, Miremad SL “Therapy with both magnesium sulfate and nifedipine does not increase the risk of serious magnesium- related maternal side effects in women with preeclampsia. Am J. Obstet, Gynaecol. 2005
- [16] Mosa’b, Pina Bozzo, Adrienne Einarson “Use of diuretics during pregnancy” Jan 2009

- [17] Gersa K, Cvijic M, “Angionens in II receptor blockers in pregnancy” report of five cases, *reprod toxicol* 2009; 28:109-112
- [18] Li DK, Yang C “Maternal exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors in the first trimester and risk of malformations in offspring” a retrospective cohort study *BMJ* 2011
- [19] Committee on obstetric practice, Committee opinion N 514 emergent therapy for acute-onset severe hypertension with preeclampsia or eclampsia , 2011; 1465-1468
- [20] Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S. “Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy” *Cochrane Database Syst Review* 2006
- [21] Roberts JM, Myatt L, Spong CY. “Vitamin C and E to prevent complications of pregnancy “ *N. Engl J Med* 2010; 362: 1282-1291
- [22] Free,am RK, Antepartum testing in patients with hypertensive disorders in pregnancy”*Semin Perinatal* 2008; 32: 271-273
- [23] Spong CY, Mercer BM : Timing of indicated late-preterm and early –term birth. *Obstet, Gynaecol*, 2011: 323-333
- [24] Beardmore KS, Morris JM, Gallery ED Excretion of antihypertensive medication into human breast milk: a systematic review. *Hypertens Pregnancy*. 2002;21:85–95
- [25] American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics*. 2001;108:776–789
- [26] Eiland, Elosha; Nzerue, Chike; Faulkner, Marquetta (2012). "Preeclampsia 2012". *Journal of Pregnancy*. 2012: 1–7
- [27] Al-Jameil, N; Aziz Khan, F; Fareed Khan, M; Tabassum, H (February 2014). "A brief overview of preeclampsia". *Journal of clinical medicine research*.
- [28] Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy" (PDF). *Obstet. Gynecol*. 122 (5): 1122–31. Nov 2013.
- [30] WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia (PDF). 2011 ISBN 978-92-4-154833-5.
- [31] Jun Wu; Cizao Ren; Ralph J. Delfino; Judith Chung; Michelle Wilhelm; Beate Ritz (2009). "Association Between Local Traffic-Generated Air Pollution and Pre-eclampsia and Preterm Delivery in the South Coast Air Basin of California" (PDF). *Environmental Health Perspectives*. Archived from the original on 2009-07-19
- [32] Bramham, K; Parnell, B; Nelson-Piercy, C; Seed, PT; Poston, L; Chappell, LC (Apr 15, 2014). "Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis". *BMJ (Clinical research ed)*. 348: g2301.
- [33] Steegers, Eric AP; von Dadelszen, Peter; Duvekot, Johannes J; Pijnenborg, Robert (August 2010). "Pre-eclampsia". *The Lancet*. 376 (9741): 631–644.

- [34] Mustafa, Reem; Ahmed, Sana; Gupta, Anu; Venuto, Rocco C. (2012). "A Comprehensive Review of Hypertension in Pregnancy". *Journal of Pregnancy*. 2012: 1–19.
- [35] Bartsch, E; Medcalf, KE; Park, AL; Ray, JG; High Risk of Pre-eclampsia Identification, Group (19 April 2016). "Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies"
- [36] Drife, James O.; Magowan, Brian. (2004). *Clinical obstetrics and gynecology*. Edinburgh, New York: Saunders. pp. 367–70
- [37] Roberts J, Funai F : pregnancy-related hypertension. Creasy and Resnik’s maternal-fetal medicine: principles and practice, ed 6, Philadelphia 2009
- [38] Mignini J and others. Mapping the theories of preeclampsia: the role of homocysteine, *Obstet Gynecol* 105(2): 411-425, 2005
- [39] Κύηση και τοκετός υψηλού κινδύνου Πέμπτη Έκδοση Elizabeth Stepp Gilbert 2016
- [40] Chen B and others. Correlation of catheterized and clean catch urine protein/ creatinine ratios in preeclampsia evaluation, *Obstet Gynecol* 198q 45-47, 2008
- [41] Moreau P, Contu L, Alba F, and others; HLA-G gene polymorphism in human placentas: possible association of G0106 allele with preeclampsia and miscarriage; *Biol Reprod*. 79; 459-467, 2008
- [42] Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Hauth J, Rouse D, Spong C, Williams’ obstetrics ed 23 New York 2010
- [43] Longo, Dan L. (Dan Louis) (2012). *Harrison's principles of internal medicine*. New York: McGraw-Hill. pp. 55–61.
- [44] Arulkumaran, N.; Lightstone, L. (December 2013). "Severe pre-eclampsia and hypertensive crises". *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 27 (6): 877–884
- [45] Craici, IM; Wagner, SJ; Bailey, KR; Fitz-Gibbon, PD; Wood-Wentz, CM; Turner, ST; Hayman, SR; White, WM; Brost, BC; Rose, CH; Grande, JP; Garovic, VD (Jun 2013). "Podocyturia predates proteinuria and clinical features of preeclampsia: longitudinal prospective study". *Hypertension*. 61 (6): 1289–96.
- [46] "BBC News – Pre-eclampsia predicted using test during pregnancy". 2011-11-12. Archived from the original on 2011-11-18. Retrieved 2011-11-22.
- [47] Velicky P, Windsperger K, Petroczi K, Pils S, Reiter B, Weiss T, Vondra S, Ristl R, Dekan S, Fiala C, Cantonwine DE, McElrath TF, Jilma B, Knöfler M, Boehm T, Pollheimer J (2018). "Pregnancy-associated diamine oxidase originates from extravillous trophoblasts and is decreased in early-onset preeclampsia". *Scientific Reports*. 8 (6342). doi:10.1038/s41598-018-24652-0

[48] "Pre-eclampsia-Eclampsia". Diagnosis and management of pre-eclampsia and eclampsia. Armenian Medical Network. 2003. Retrieved 2005-11-23

[49] Angiogenic factors combined with clinical risk factors to predict preterm pre-eclampsia in nulliparous women: a predictive test accuracy study.

Myers JE, Kenny LC, McCowan LM, Chan EH, Dekker GA, Poston L, Simpson NA, North RA, SCOPE consortium.

BJOG. 2013 Sep; 120(10):1215-23.

[50] A prospective cohort study of the value of maternal plasma concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in early pregnancy and midtrimester in the identification of patients destined to develop preeclampsia.

Kusanovic JP, Romero R, Chaiworapongsa T, Erez O, Mittal P, Vaisbuch E, Mazaki-Tovi S, Gotsch F, Edwin SS, Gomez R, Yeo L, Conde-Agudelo A, Hassan SS

J Matern Fetal Neonatal Med. 2009 Nov; 22(11):1021-38.

[51] Rumbold AR, Crowther CA, Haslam RR, Dekker GA, Robinson JS (April 2006).

"Vitamins C and E and the risks of pre-eclampsia and perinatal complications". The New England Journal of Medicine. 354 (17): 1796–806

[52] Rayman MP, Bode P, Redman CW (November 2003). "Low selenium status is associated with the occurrence of the pregnancy disease pre-eclampsia in women from the United Kingdom". American Journal of Obstetrics and Gynecology. 189 (5): 1343–49.

[53] International Food Information Council Foundation (IFIC) Healthy eating during pregnancy Washington, DC, 2008

[54] Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force.

Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, Senger CA, Thompson JH, Rowland MG. 20 May 2014

[55] Barton J, Simbai B. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia, obstet and Gynecol 112(2): 359-372, 2008

[56] Meher S, Duley L (2006). Meher, Shireen, ed. "Rest during pregnancy for preventing pre-eclampsia and its complications in women with normal blood pressure". Cochrane Database of Systematic Reviews (2): CD005939

[57] Jeyabalan A, Powers RW, Durica AR, Harger GF, Roberts JM, Ness RB (August 2008). "Cigarette Smoke Exposure and Angiogenic Factors in Pregnancy and Preeclampsia". Am. J. Hypertens. 21 (8): 943–47.

[58] Charles R.B. Beckmann ... [et al.]; American Congress of Obstetricians and Gynecologists (2010). Obstetrics and gynecology (6th ed.). Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins.

[59] «Συγχρονη Γυναικολογία και Μαιευτική» Τόμος 2 Γεωργίου Κ. Κρεατσά 2009

- [60] Meher S, Abalos E, Carroli G. Bed rest with or without hospitalization for hypertension during pregnancy, Cochrane Database syst review 2007.
- [61] Mabie W: Life-threatening complications of hypertension in pregnancy . Philadelphia 2001
- [62] Haram K, Svendsen E, and Abildgaard U (February 2009). "The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review". BMC Pregnancy Childbirth. 9: 8.
- [63] Ertan AK, Wagner S, Hendrik HJ, Tanriverdi HA, Schmidt W (2003). "Clinical and biophysical aspects of HELLP-syndrome". J Perinat Med. 30 (6): 483–9.
- [64] Sibai BM (May 2004). "Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count". Obstet Gynecol. 103 (5 Pt 1): 981–91
- [65] Hupuczi P, Rigo B, Sziller I, Szabo G, Szigeti Z, Papp Z (2006). "Follow-up analysis of pregnancies complicated by HELLP syndrome". Fetal Diagn Ther. 21 (6): 519–22.
- [66] Sziller I, Hupuczi P, Normand N, Halmos A, Papp Z, Witkin SS (March 2009). "Fas (TNFRSF6) gene polymorphism in pregnant women with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets and in their neonates". Obstet Gynecol. 107 (3): 582–7.
- [67] Benedetto C, Marozio L, Tancredi A, Picardo E, Nardolillo P, Tavella AM, Salton L (2011). "Biochemistry of HELLP syndrome". Adv Clin Chem. 53: 85–104.
- [68] Sibai BM (May 2004). "Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count". Obstet Gynecol. 103 (5 Pt 1): 981–91.
- [69] Kawabata I, Nakai A, Takeshita T (August 2006). "Prediction of HELLP syndrome with assessment of maternal dual hepatic blood supply by using Doppler ultrasound". Arch Gynecol Obstet. 274 (5): 303–9.
- [70] Norwitz ER, Hsu CD, Repke JT (June 2002). "Acute complications of preeclampsia". Clin Obstet Gynecol. 45 (2): 308–29.
- [71] Standardized Mississippi Protocol Treatment of 190 Patients with HELLP Syndrome: Slowing Disease Progression and Preventing New Major Maternal Morbidity  
James N. Martin Jr. , MD,Michelle Y. Owens , MD, MS,Sharon D. Keiser , MD, MS,Marc R. Parrish , DO,Kiran B. Tam Tam , MD,Justin M. Brewer , MD  
Pages 79-90 | Published online: 10 Jan 2011
- [72] Aloizos S, Seretis C, Liakos N, Aravosita P, Mystakelli C, Kanna E, Gourgiotis (May 2013). "HELLP syndrome: understanding and management of a pregnancy-specific disease". J Obstet Gynaecol. 33(4): 331–7.
- [73] Williams obstetrics (24th ed.). McGraw-Hill Professional. 2014.



- [74] Bersten, Andrew D. (2014). "Chapter 63: Preeclampsia and eclampsia". *Oh's Intensive Care Manual*. Soni, Neil (Seventh ed.). [Oxford]: Elsevier Ltd. pp. 677–683.
- [75] ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002". *Obstet Gynecol*. 99 (1): 159–67. January 2002
- [76] Chapter 35: Hypertension". *High risk pregnancy : management options*. James, D. K. (David K.), Steer, Philip J. (4th ed.). St. Louis, MO: Saunders/Elsevier. 2011. pp. 599–626.
- [77] James, David K. (2011). "Chapter 48: Neurologic Complications of Preeclampsia/Eclampsia". *High Risk Pregnancy*. Steer, Philip J. (4th ed.). St. Louis, MO: Saunders/Elsevier. pp. 861–891
- [78] Gabbe MD, Steven G. (2017). "Chapter 31: Preeclampsia and Hypertensive Disorders". *Obstetrics : Normal and Problem Pregnancies*. Jennifer R. Niebyl MD, Joe Leigh Simpson MD, Mark B. Landon MD, Henry L. Galan MD, Eric R.M. Jauniaux MD, PhD, Deborah A. Driscoll MD, Vincenzo Berghella MD and William A. Grobman MD, MBA (Seventh ed.). Philadelphia, PA: Elsevier, Inc. pp. 661–705.
- [79] Cronenwett, Jack L. (2014). "Chapter 40: Systemic Complications: Respiratory". *Rutherford's vascular surgery*. Johnston, K. Wayne, (Eighth ed.). Philadelphia, PA: Saunders, Elsevier. pp. 626–637
- [80] Pritchard JA (February 1955). "The use of the magnesium ion in the management of eclamptogenic toxemias". *Surg Gynecol Obstet*. 100 (2): 131–40.
- [81] "Magnesium Sulfate - FDA prescribing information, side effects and uses". *drugs.com*. Archived from the original on 29 May 2016. Retrieved 4 September 2016.
- [82] Duley, L; Henderson-Smart, DJ; Walker, GJ; Chou, D (Dec 8, 2010). "Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia". *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (12): CD000127.
- [83] "ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002". *Obstet Gynecol*. 99 (1): 159–67. January 2002.