ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΑΘΗΝΩΝ-ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

<<ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ>>

Διεύθυνση προγράμματος: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου

ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΣΤΟ ΤΡΙΤΟ ΤΡΙΜΗΝΟ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

Μεταπτυχιακή Εργασία

ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ ΖΑΧΑΡΟΥΛΑ

Γ΄ Μαιευτική Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,

Νοσοκομείο <<Αττικόν>>

Διευθύντρια: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΑΘΗΝΩΝ-ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

<<ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ>>

Διεύθυνση προγράμματος: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου

ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΣΤΟ ΤΡΙΤΟ ΤΡΙΜΗΝΟ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

Μεταπτυχιακή Εργασία

ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ ΖΑΧΑΡΟΥΛΑ

Γ΄ Μαιευτική Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,

Νοσοκομείο <<Αττικόν>>

Διευθύντρια: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου

Στην οικογένειά μου

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελ.
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	**1**
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	**2**
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	**3**
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ:	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο	
ΚΥΗΣΗ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	
1.1. ΓΕΝΙΚΑ	**2**
1.2. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΚΑΤΑΤΑΣΣΟΥΝ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΩΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	**2**
1.3. ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΤΗΣ ΕΜΒΡΥΟ-ΠΛΑΚΟΥΝΤΙΑΚΗΣ ΜΟΝΑΔΑΣ	**3**
1.4. ΒΙΟΦΥΣΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΤΗΣ ΕΜΒΡΥΟ-ΠΛΑΚΟΥΝΤΙΑΚΗΣ ΜΟΝΑΔΑΣ	**4**
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο	
ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΥΗΣΗΣ	
2.1. ΓΕΝΙΚΑ ΠΕΡΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΥΗΣΗΣ	**5**
2.2. ΟΡΙΣΜΟΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΚΥΗΣΗΣ	**5**
2.3. ΧΡΟΝΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ	**8**
2.4. ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ ΧΑΜΗΛΟΥ - ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	**9**
2.5. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ	**9**
2.6. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ	**10**
2.7. ΔΙΑΓΝΩΣΗ	**10**
2.8. ΠΡΟΛΗΨΗ	**12**
2.9. ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ	**13**
2.10. ΝΙΤΡΟΠΡΩΣΣΙΚΟ ΝΑΤΡΙΟ	**13**
2.11. ΝΙΤΡΟΓΛΥΚΕΡΙΝΗ	**14**
2.12. ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ	**15**
2.13. Η ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΤΩΝ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ	**16**

Σελ.

ΣΚΟΠΟΣ-ΥΛΙΚΟ

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ:

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3ο

ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ

3.1. ΓΕΝΙΚΑ ΠΕΡΙ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑΣ 19

3.2. ΧΡΟΝΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΜΕ ΥΠΕΡΘΕΤΗ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ 20

3.3. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ 21

3.4. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ 22

3.5. ΘΕΩΡΙΕΣ ΠΟΥ ΣΥΝΔΕΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑΣ 22

3.6. ΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΗ ΜΗΤΡΑ 23

3.7. ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ ΚΑΙ ΦΛΕΓΜΟΝΗ 24

3.8. ΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟ ΑΠΟΤΥΠΩΜΑ 27

3.9. ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΩΝ ΠΡΟΣΤΑΝΟΕΙΔΩΝ 28

3.10. ΛΙΠΙΔΙΚΑ ΥΠΕΡΟΞΕΙΔΙΑ, ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΡΙΖΕΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ 29

3.11. ΔΙΑΓΝΩΣΗ 29

3.12. ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑΣ 31

3.13. ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑΣ 32

3.14. ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ 32

3.15. ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ 33

3.16. ΒΙΤΑΜΙΝΗ C ΚΑΙ Ε 36

3.17. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΤΗΣ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑΣ 36

3.17.1 Νεφρική λειτουργία 36

3.17.2. Ηπατική λειτουργία 37

3.17.3. Αιματολογικές αλλαγές 37

Σελ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4ο

ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ HELLP

4.1. ΓΕΝΙΚΑ ΠΕΡΙ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ HELLP **39**

4.2. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ **40**

4.3. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΓΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗ **40**

4.4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ **43**

4.5. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ **44**

4.6. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ HELLP **45**

4.7. ΤΑ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΜΠΟΡΟΥΝ ΝΑ ΒΕΛΤΙΩΣΟΥΝ ΤΗΝ ΕΚΒΑΣΗ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ ΣΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ HELLP; **49**

4.8. ΜΗΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΕΚΒΑΣΗ **50**

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5ο

ΕΚΛΑΜΨΙΑ

5.1. ΟΡΙΣΜΟΙ ΕΚΛΑΜΨΙΑΣ **53**

5.2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ **54**

5.3. ΔΙΑΓΝΩΣΗ **54**

5.4. ΧΡΟΝΟΣ ΕΝΑΡΞΗΣ ΤΗΣ ΕΚΛΑΜΨΙΑΣ **55**

5.5. ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΕΚΛΑΜΨΙΑΣ **57**

5.6. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΕΚΛΑΜΨΙΑΣ **60**

5.7. ΜΗΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΕΚΒΑΣΗ **60**

5.8. ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΕΚΛΑΜΨΙΑΣ **61**

5.9. ΜΗΤΡΙΚΗ ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΤΟΥ ΕΚΛΑΜΠΤΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΗ **62**

5.10. ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΕΚΛΑΜΠΤΙΚΩΝ ΣΠΑΣΜΩΝ **63**

5.11. ΠΡΟΛΗΨΗ ΜΗΤΡΙΚΟΥ ΤΡΑΥΜΑΤΙΣΜΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΩΝ ΣΠΑΣΜΩΝ **63**

5.12. Η ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΩΝ ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΩΝ ΣΠΑΣΜΩΝ **64**

5.13. Ο ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΣΟΒΑΡΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ **65**

Σελ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6ο

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ - ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ - ΜΕΤΡΑ

6.1. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ HELLP **68**

6.2. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΚΕΤΟΥ **70**

6.3. Η ΕΝΔΕΙΚΝΥΟΜΕΝΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ **70**

6.4. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΑΣ **71**

6.5. Η ΜΕΤΑ ΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ **73**

6.6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ **74**

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ **75**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

SUMMARY

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ **78**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα εργασία αποτελεί διπλωματική εργασία στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος <<Παθολογία της Κύησης>> του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, της Ιατρικής Σχολής.

Πριν την παρουσίαση της παρούσας διπλωματικής εργασίας, αισθάνομαι την υποχρέωση να ευχαριστήσω ορισμένους ανθρώπους που γνώρισα, συνεργάστηκα μαζί τους και έπαιξαν πολύ σημαντικό ρόλο στην πραγματοποίησή της.

Πρώτον από όλους θέλω να ευχαριστήσω την καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου, Διευθύντρια της Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου <<Αττικόν>>.

Στην συνέχεια θερμές ευχαριστίες οφείλω στον επιβλέποντα καθηγητή της διπλωματικής μου εργασίας, τον κύριο Νικόλαο Ευαγγελινάκη, μαιευτήρα-γυναικολόγο. Είμαι ιδιαίτερα ευγνώμων στον καθηγητή της Ιατρικής Σχολής Νικόλαο Παπαντωνίου, όπως επίσης και στον καθηγητές Δημήτριο Κασσάνο και Εμμανουήλ Σαλαμαλέκη που συνεισφέρουν με την συγγραφική τους ικανότητα στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα. Στην συνέχεια θερμές ευχαριστίες οφείλω σε όλους τους καθηγητές του μεταπτυχιακού προγράμματος για την πολύτιμη καθοδήγησή τους στα μαθήματα.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου, καθώς και την αδερφή μου, για την τεράστια υπομονή τους, την ηθική τους συμπαράσταση και την μεγάλη τους αγάπη και κατανόηση για την ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας.

ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ ΖΑΧΑΡΟΥΛΑ

ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όνομα Πατρός: Χρήστος

Όνομα Μητρός: Μαρία

Ημερομηνία Γέννησης: 27 Απριλίου 1969

Οικογενειακή Κατάσταση: Άγαμη

Τηλέφωνο επικοινωνίας:6936593780,6984788369

Email: smaragda.papageorgiou@yahoo.gr

ΣΠΟΥΔΕΣ

Γενικό Λύκειο Αριδαίας (Γενικός βαθμός απολυτηρίου 18,7)

Απόφοιτος Τ.Ε.Ι. Θεσσαλονίκης (Τμήμα Μαιευτικής, Βαθμός Πτυχίου:6,5)

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

- Γαλλικά

ΛΟΙΠΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ

- **Ηλεκτρονικοί Υπολογιστές** : Χειρισμός σε περιβάλλον MS-Windows: Office, Word, Excel, Εφαρμογές διαδικτύου

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

Μαιευτήριο «Μητέρα Κρήτης, Ηράκλειο Κρήτης, ως μαία, (1997-2000)

Ιατρικό Διαβαλκανικό Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη, ως μαία, (2000 - 2002)

ΙΑΣΩ, Μαρούσι, ως προϊσταμένη μαία στην αίθουσα τοκετών (2002 - σήμερα)

ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ - ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. 6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Επιστημόνων Μαιών-Μαιευτών, Θεσσαλονίκη 1994
2. Λοιμώξεις και Νοσηλευτική, Αλεξανδρούπολη 1994
3. 6ος Κύκλος Μετεκπαιδευτικών Μαθημάτων στην Ανοσολογία, Τμήμα Ανοσολογίας και Εθνικό Περιφερειακό Κέντρο Ιστοσυμβατότητας, Ιπποκράτειο Γ.Ν.Θ., Θεσσαλονίκη 1995
4. 3η Ημερίδα της Καρδιολογικής Κλινικής του 424 Γ.Ν.Σ.Ε., Θεσσαλονίκη 1995
5. Διαπροσωπικές Σχέσεις και Επιχειρησιακή Επικοινωνία, Αθήνα 2007
6. 20ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο Μητρικού Θηλασμού, Αθήνα 2007
7. «Customer Care», Αθήνα 2012
8. 1ος Κύκλος Εκπαιδευτικών Μαθημάτων Ε.Σ.Ν.Ε., Αθήνα 2014-2015
9. «Νεοπλάσματα του Μαστού και του Γεννητικού Συστήματος της Γυναίκας», Αθήνα 2016
10. «Πρώιμη και Όψιμη Ενδομήτρια Υπολειπόμενη Ανάπτυξη, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Αττικόν», Αθήνα 2017
11. «Η Στρατηγική της Κατάψυξης όλων», Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Αττικόν», Αθήνα 2017
12. «Preterm Birth. Management Guidelines», Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Αττικόν», Αθήνα 2017
13. «Επιπλοκές της Κύησης», Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Αττικόν», Αθήνα 2018

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ

1. Ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις στη μαιευτική
2. Παιδιά με σύνδρομο Down

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ

Διάβασμα-Ανάλυση Εξωτερικής Πολιτικής, Ιστορική διερεύνηση, Θέατρο, Κινηματογράφος, Παραδοσιακοί δημοτικοί χοροί, Μουσική,Συλλέκτης(αντίκες).

Συστάσεις

Σταύρου Χρήστος, μαιευτήρας-γυναικολόγος (ΙΑΣΩ)

Νικολιδάκης Ιωάννης, μαιευτήρας-γυναικολόγος (ΙΑΣΩ)

Ιωαννίδης Χαράλαμπος, μαιευτήρας-γυναικολόγος (ΙΑΣΩ)

Μετά τιμής,

Παπαγεωργίου Ζαχαρούλα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι υπερτασικές διαταραχές αντιπροσωπεύουν τις πιο συχνές απρόβλεπτες γενικευμένες και ευμετάβλητες επιπλοκές της εγκυμοσύνης. Σήμερα πολλές επιδημιολογικές μελέτες υπολογίζουν το ποσοστό αυτό των υπερτασικών συνδρόμων στο 6-8% περίπου όλων των κυήσεων. Η επίπτωση αυτής της υπέρτασης στην εγκυμοσύνη κρίνεται ως η κύρια αιτία της μητρικής και περιγεννητικής θνησιμότητας και νοσηρότητας, μετά την θρομβοεμβολική νόσο και σε ποσοστό μεγαλύτερο του 20-25% οφείλεται σε βλάβες εγκεφαλικών αγγείων. Οι τέσσερις μορφές υπέρτασης είναι: υπέρταση της κύησης, προεκλαμψία (και προεκλαμψία που εκδηλώθηκε σε χρόνια υπέρταση), εκλαμψία, υπέρταση που προϋπήρχε της εγκυμοσύνης. Ο τρόπος με τον οποίο η κύηση προκαλεί υπέρταση ή επιβαρύνει προϋπάρχουσα υπέρταση παραμένει άγνωστος, παρά τις δεκαετίες εντατικής έρευνας και οι υπερτασικές διαταραχές παραμένουν μεταξύ των πιο σημαντικών άλυτων προβλημάτων της μαιευτικής. Οι βασικοί στόχοι της αντιμετώπισης κάθε κύησης επιπλεγμένης με εμμένουσα ή επιδεινούμενη υπέρταση είναι 1) ο τερματισμός της κύησης με τον μικρότερο δυνατό τραυματισμό της μητέρας και του εμβρύου 2) η γέννηση ενός παιδιού που στη συνέχεια θα ευημερεί και 3) η πλήρης αποκατάσταση της υγείας της μητέρας.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο

ΚΥΗΣΗ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

1.1. ΓΕΝΙΚΑ

Κύηση υψηλού κινδύνου (High Risk Pregnancy) ονομάζεται εκείνη, κατά την οποία η μητέρα και το έμβρυο βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο σε σχέση με τις κυήσεις που έχουν φυσιολογική εξέλιξη.

1.2. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΚΑΤΑΤΑΣΣΟΥΝ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΩΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Κύριοι παράγοντες που η παρουσία τους κατά την κύηση, τη χαρακτηρίζει ως κύηση υψηλού κινδύνου είναι η ηλικία της γυναίκας (< 18 και > 36), το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, η έγκυος να είναι ανύπανδρη (και γενικότερα η κακή οικογενειακή κατάσταση), η πολυτοκία, η πολύδυμη κύηση, σοβαρά παθολογικά και χειρουργικά προβλήματα κατά την κύηση, οι ανωμαλίες και φλεγμονές του ουρογεννητικού συστήματος, ειδικές λοιμώξεις αλλά και οποιαδήποτε εμπύρετη κατάσταση.

Ειδικότερα, στους παθολογικούς παράγοντες περιλαμβάνονται ο σακχαρώδης διαβήτης, άλλες ενδοκρινικές παθήσεις, η αναιμία και η χρόνια υπέρταση. Στις επικίνδυνες λοιμώξεις περιλαμβάνονται ο κυτταρομεγαλοϊός, η τοξοπλάσμωση, η ερυθρά, η λιστερίωση, η σύφιλη, το AIDS κ.λπ.(Abalos, E.,2014).

Η πολύδυμη κύηση, που παλαιότερα αποτελούσε μικρή κατηγορία των κυήσεων υψηλού κινδύνου, σήμερα με τις μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής αποκτά μεγαλύτερο ποσοστό στο σύνολο. Αυτό συμβαίνει διότι αφενός αυτή καθαυτή η πολύδυμη κύηση είναι κύηση υψηλού κινδύνου και αφετέρου διότι οι έγκυες αυτές ανήκουν πολύ συχνά σε ‘‘ειδικές’’ κατηγορίες υψηλού κινδύνου (όπως μακροχρόνια στείρωση, μεγάλη ηλικία). Πάντως, αυτή η κατηγορία των ασθενών έχει το ‘‘πλεονέκτημα’’ της στενότερης παρακολούθησης.

Άλλη κατηγορία που αυξάνει το ποσοστό της στις κυήσεις υψηλού κινδύνου αποτελούν και εκείνες οι έγκυες με προηγούμενη καισαρική τομή, αφού το ποσοστό των καισαρικών τομών σε κάποια κράτη είναι ιδιαίτερα υψηλό ή παρουσιάζει περαιτέρω αυξητική τάση.

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

Η μη παρακολούθηση ή η ‘‘χαλαρή’’ παρακολούθηση στη διάρκεια της κύησης (π.χ. με λιγότερες από 3 προγεννητικές επισκέψεις σε όλη τη διάρκεια της κύησης) κατατάσσουν την έγκυο σε ομάδα υψηλού κινδύνου (Abalos, E.,2014).

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

Σε κάθε περίπτωση, δεν πρέπει να αγνοηθεί και ο πιθανός κίνδυνος από τη χορήγηση διαφόρων (ίσως απαραίτητων) φαρμάκων στην έγκυο. Τα φάρμακα αυτά μπορεί να έχουν δυσμενείς επιπτώσεις στο έμβρυο προκαλώντας του συγγενείς ανωμαλίες ή γενικότερα προβλήματα κατά την ενδομήτριο ζωή ή κατά τη γέννηση.

1.3. ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΤΗΣ ΕΜΒΡΥΟΠΛΑΚΟΥΝΤΙΑΚΗΣ ΜΟΝΑΔΑΣ

Παλαιότερα, είχε καθιερωθεί η μέτρηση των επιπέδων της οιστριόλης και του πλακουντιακού γαλακτογόνου στο πλάσμα του μητρικού αίματος, που γινόταν από την 34η εβδομάδα της κύησης (ή νωρίτερα), κατά μέσο όρο, δύο φορές την εβδομάδα (και συχνότερα σε ενδείξεις μη καλής λειτουργίας της εμβρυοπλακουντιακής μονάδας). Η απότομη πτώση των τιμών της οιστριόλης αποτελεί κακό προγνωστικό δείκτη για το έμβρυο, διότι συχνά 24-48 ώρες μετά από αυτή την πτώση παρατηρείται ενδομήτριος θάνατος του εμβρύου. Πρακτικά, πτώση των τιμών της οιστριόλης του ορού ή των ούρων κατά 30% περίπου σε σχέση με την προηγούμενη μέτρηση, υποδηλώνει εμβρυϊκή δυσχέρεια και, αν υπάρχει εμβρυϊκή ωριμότητα, πρέπει να γίνεται πρόκληση τοκετού (Abalos, E.,2014).

Η ευρεία, πάντως, διακύμανση και επικάλυψη φυσιολογικών και παθολογικών τιμών και η συστηματικότερη καθιέρωση άλλων μεθόδων εκτίμησης (Δοκιμασία μη έντασης (NST), υπέρηχοι) της καλής κατάστασης του εμβρύου, έχουν πρακτικά καταργήσει σήμερα την εφαρμογή των παραπάνω μετρήσεων.

Αν σε μια κύηση υψηλού κινδύνου διαπιστωθούν σοβαρά προβλήματα από τη μητέρα ή από το έμβρυο επιλέγεται συχνά η πρόκληση τοκετού ή η καισαρική τομή. Στις περιπτώσεις αυτές «συμπεραίνεται» η πνευμονική ωριμότητα του εμβρύου ανάλογα με την εβδομάδα της κύησης (συνήθως μετά την 36^{η}) ή μετά από πραγματικό έλεγχο της πνευμονικής ωριμότητας του εμβρύου. Ο τελευταίος γίνεται με έλεγχο του κλάσματος λεκιθίνη προς σφυγγομυελίνη (L/S) και μέτρηση της φωσφατιδυλογλυκερόλης στο αμνιακό υγρό. Φυσιολογικά, μετά την 35^{η} εβδομάδα της κύησης, παρατηρείται απότομη αύξηση της λεκιθίνης, ενώ το επίπεδο της σφιγγομυελίνης παραμένει αμετάβλητο. Όταν το κλάσμα L/S είναι πάνω από 2, υποδηλώνεται πνευμονική ωριμότητα του εμβρύου.

Η παρουσία της φωσφατιδυλογλυκερόλης πιστοποιεί την ύπαρξη πνευμονικής ωριμότητας του εμβρύου, αλλά αυτό το φωσφολιπίδιο μπορεί να μην υπάρχει, σε ανιχνεύσιμες ποσότητες, ακόμα και σε προχωρημένη κύηση (Ιατράκης, 2004).

1.4. ΒΙΟΦΥΣΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΤΗΣ ΕΜΒΡΥΟΠΛΑΚΟΥΝΤΙΑΚΗΣ ΜΟΝΑΔΑΣ

Εδώ περιλαμβάνονται η καρδιοτοκογραφία σε κατάσταση ηρεμίας (NonStress Test-NST), η καρδιοτοκογραφία μετά από διέγερση του μυομητρίου (Stress Test-ST ή Oxytocin Challenge Test-OCT), το βιοφυσικό προφίλ, η απλή παρακολούθηση των εμβρυϊκών κινήσεων και η Doppler υπερηχογραφία (Ιατράκης, 2004).

Σχετικά με την αξία της μέτρησης των εμβρυϊκών κινήσεων από κάποιους εκφράζονται επιφυλάξεις ενώ σχετικά με το ποια από τις τρεις πρώτες μεθόδους, είναι η ‘‘καλύτερη’’ για την εκτίμηση της κατάστασης του εμβρύου δεν υπήρξε ομοφωνία (Ιατράκης, 2004).

Ανάλογα με το ειδικό αίτιο που κατατάσσει την κύηση ως υψηλού κινδύνου, μπορεί να συστηθούν ειδικές εξετάσεις, όπως υπερηχοκαρδιο-γραφία του εμβρύου από το πρώτο τρίμηνο ή τις αρχές του δεύτερου τριμήνου (Abalos, E.,2014).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο
ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΥΗΣΗΣ

2.1. ΓΕΝΙΚΑ ΠΕΡΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΥΗΣΗΣ

Στη φυσιολογική κύηση, υπάρχει πτώση της αρτηριακής πίεσης (BP) στο πρώτο τρίμηνο και η αρτηριακή πίεση φτάνει στο ναδίρ στις 20 εβδομάδες της κύησης. Κοντά στο τέρμα της κύησης, η αρτηριακή πίεση επανέρχεται στα επίπεδα πριν από την κύηση.

Η υπερτασική νόσος της κύησης είναι συνηθισμένη επιπλοκή της κύησης που παρατηρείται συνήθως μετά την 20η εβδομάδα. Προκαλεί σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο, παρά τη βελτιωμένη περιγεννητική φροντίδα. Η νόσος έρχεται δεύτερη σε συχνότητα μετά την αναιμία. Μετά την 30η εβδομάδα μπορεί να παρατηρηθεί ακόμα και σε μια στις 10 κυήσεις (Ιατράκης, 2004).

Η αρτηριακή πίεση, στην υπερτασική νόσο της κύησης, είναι ίση ή μεγαλύτερη από 140/90 (συστολική/διαστολική) mm στήλης Hg και αυτά τα επίπεδα (κυρίως της διαστολικής) μπορεί να αποτελούν προγνωστικό σημείο εμφάνισης προεκλαμψίας. Η διαστολική αρτηριακή πίεση, είναι πιο αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης σε σύγκριση με τη συστολική. Πρέπει να γνωρίζουμε ότι η θέση της ασθενούς επηρεάζει την αρτηριακή πίεση. Η μικρότερη πίεση μετράται όταν η ασθενής βρίσκεται ξαπλωμένη σε πλάγια θέση και η υψηλότερη όταν είναι όρθια (Ιατράκης, 2004).

Απότομη και μεγάλη αύξηση του βάρους της γυναίκας, συχνά, είναι πρόδρομο σημείο της υπερτασικής νόσου της κύησης.

2.2. ΟΡΙΣΜΟΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

Η υπέρταση μπορεί να προϋπάρχει πριν από την εγκυμοσύνη, ή μπορεί να εντοπιστεί για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Επιπλέον, σε μερικές γυναίκες, η υπέρταση μπορεί να γίνει εμφανής μόνο κατά τη διάρκεια του τοκετού ή κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά τον τοκετό. Για κλινικούς λόγους, οι γυναίκες με υπέρταση μπορούν να ταξινομηθούν σε μια από τρεις κατηγορίες (Πίνακας 1) (Sibai, 1996).

Πίνακας 1: Υπερτασικές διαταραχές της εγκυμοσύνης

ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	ΧΡΟΝΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗ	ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΥΗΣΗΣ [*]	ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ
Χρόνος εμφάνισης υπέρτασης	< 20 εβδομάδων	Συνήθως στο τρί-το τρίμηνο	≥ εβδομάδων
Βαθμός υπέρτασης	Ήπιος ή βαρύς	Ήπιος	Ήπιος ή βαρύς
Πρωτεϊνουρία [*]	Δεν εμφανίζεται	Δεν εμφανίζεται	Συνήθως εμφανίζεται
Ουρικό οξύ > 5.5 mg/dl (0.33 mmol/L)	Σπάνιο	Δεν εμφανίζεται	Εμφανίζεται στις περισσότερες περιπτώσεις
Αιμοσυμπύκνωση	Δεν εμφανίζεται	Δεν εμφανίζεται	Σοβαρή ασθένεια
Θρομβοπενία	Δεν εμφανίζεται	Δεν εμφανίζεται	Σοβαρή ασθένεια
Ηπατική δυσλειτουργία	Δεν εμφανίζεται	Δεν εμφανίζεται	Σοβαρή ασθένεια
* Ορίζεται ως ≥ 1 + από τις δοκιμές δείκτη στάθμης λαδιού σε δύο περιπτώσεις, ή ≥ 300 mg σε 24-ωρη συλλογή ούρων.			

Πηγή: Sibai BM, *Φαρμακευτική θεραπεία: Θεραπεία της υπέρτασης στις έγκυες γυναίκες*. Drug Therapy Series. N Engl J Med 335:257, 1996. Copyright 1996 Massachusetts Medical Society.

Υπέρταση κύησης είναι η ανάπτυξη μιας αυξημένης αρτηριακής πίεσης (ΒΡ) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή στις πρώτες 24 ώρες μετά τον τοκετό χωρίς άλλα σημάδια ή συμπτώματα προεκλαμψίας ή προϋπάρχουσας υπέρτασης. Η αρτηριακή πίεση πρέπει να επιστρέψει στα φυσιολογικά επίπεδα μέσα σε 6 εβδομάδες μετά από τον τοκετό. Υπέρταση ορίζεται ως η αρτηριακή πίεση μεγαλύτερη ή ίση με 140 mm Hg συστολικά ή 90 mm Hg διαστολικά (Πίνακας 2). Η υπέρταση πρέπει να εμφανίζεται σε τουλάχιστον δύο περιπτώσεις, τουλάχιστον 4 ώρες ξεχωριστά, αλλά εντός μιάς μεγίστης περιόδου μιας εβδομάδας.

Πίνακας 2: 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^3
Φυσιολογικά ένζυμα ήπατος
Απώντα μητρικά συμπτώματα
Απώντα IUGR και ολιγουδράμνια με υπερήχους

IUGR: Περιορισμός ενδομήτριας ανάπτυξης.

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

Η υπέρταση κύησης είναι η συχνότερη αιτία της υπέρτασης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η συχνότητα της νόσου κυμαίνεται μεταξύ 6 και 17 τοις εκατό σε άτοκες γυναίκες και μεταξύ 2 και 4 τοις εκατό στις πολύτοκες γυναίκες. Η συχνότητα της νόσου αυξάνεται εμφανώς σε ασθενείς με πολλαπλή κύηση. 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 3). 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 (Sibai, 2003).

Πίνακας 3: Έκβαση Εγκυμοσύνης σε Γυναίκες με Ήπια Υπέρταση Κύησης

	KNUIST ET AL. N = 396	**HAUTH ET AL. N = 715**	**BARTON ET AL.N = 405**	**SIBAI ET AL. N = 186**
Κύηση κατά την γέννα (wk)[*]	N/R	39.7	37.4[†]	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) [*]	N/R	3303	3038	3217
SGA (%)	1.5[‡]	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, 2003.

Από την άλλη πλευρά, οι μητρικές και περιγεννετικές 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, πρόωρης γέννας (σε λιγότερο από τις 37 και 35 εβδομάδες), τα ποσοστά των μικρών για την ηλικία κύησης βρέφη (SGA) είναι παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν σε γυναίκες με βαριάς μορφής προεκλαμψία. Επομένως, αυτές οι γυναίκες πρέπει να αντιμετωπίζονται σαν να είχαν βαριάς μορφής προεκλαμψία. Είναι ασαφές 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, 2003, Buchbinder et al. 2002).

2.3. ΧΡΟΝΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ

Χρόνια υπέρταση ορίζεται ως η υπέρταση που προϋπάρχει της εγκυμοσύνης ή η υπέρταση που εντοπίζεται πριν από την 20η εβδομάδα της κύησης. Η υπέρταση που διαρκεί για περισσότερο από 42 ημέρες μετά τον τοκετό κατατάσσεται επίσης ως χρόνια υπέρταση.

Σύμφωνα με το Αμερικάνικο Κολλέγιο Μαιευτήρων-Γυναικολόγων, η υπερτασική νόσος της κύησης μπορεί να ταξινομηθεί σε τρεις κατηγορίες ως εξής: **1)** Υπέρταση που εμφανίζεται για πρώτη φορά στη διάρκεια της κύησης και μπορεί να εκδηλωθεί ως ήπια ή βαριά προεκλαμψία ή εκλαμψία, **2)** Χρόνια υπέρταση που υπάρχει πριν από την κύηση και επιπλέκεται με περαιτέρω αύξηση της πίεσης, προεκλαμψία ή εκλαμψία και **3)** Χρόνια υπέρταση που υπάρχει πριν από την κύηση χωρίς άλλες επιπλοκές (Ιατράκης, 2004).

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

Η χρόνια υπέρταση μπορεί να είναι πρωτοπαθής (ιδιοπαθής) ή δευτεροπαθής. Η πρώτη, που δε σχετίζεται με κάποια μοναδική αιτιολογία, ευθύνεται για το 90% της χρόνιας υπέρτασης που παρατηρείται στη διάρκεια της κύησης. Η δεύτερη οφείλεται σε υποκείμενη ανωμαλία που περιλαμβάνει τη νεφρική νόσο, ορισμένες ενδοκρινολογικές διαταραχές, αγγειακή νόσο του κολλαγόνου, φαιοχρωμοκύτωμα, στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αορτής. Εκτός κύησης, η χρόνια υπέρταση ταξινομείται ως ήπια (σταδίου 1), μέτρια (σταδίου 2), σοβαρή (σταδίου 3) ή πολύ σοβαρή (σταδίου 4). Κατά τη διάρκεια της κύησης, η υπέρταση ταξινομείται συνήθως ως ήπια ή σοβαρή σύμφωνα με τη συστολική (140-159 mm Hg και > 160 mm Hg αντίστοιχα) ή τη διαστολική αρτηριακή πίεση (90-109 mm Hg και > 110 mm Hg αντίστοιχα) (Ιατράκης, 2004).

Η έκβαση της κύησης σε ασθενείς με χρόνια υπέρταση, εξαρτάται από τη σοβαρότητα της υπέρτασης. Αυτές οι ασθενείς βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας και απαιτούν συχνή εκτίμηση στη διάρκεια της κύησης. Η αντιυπερτασική θεραπεία είναι απαραίτητη για τη μητέρα με σοβαρή υπέρταση για να ελαττωθεί ο κίνδυνος εγκεφαλικής αιμορραγίας ή υπερτασικής εγκεφαλοπάθειας(Rothberger, S.,2013).

2.4. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΧΑΜΗΛΟΥ - ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου έχουν ευνοϊκή μητρική και περιγεννητική πρόγνωση χωρίς τη χρήση αντιυπερτασικής θεραπείας. Στις γυναίκες που δε λαμβάνουν αντιυπερτασική θεραπεία δε φάνηκε να αυξάνεται η συχνότητα προεκλαμψίας, αποκόλλησης του πλακούντα, πρόωρου τοκετού ή κακής περιγεννητικής έκβασης(Abalos, E.,2014).

Επομένως, η αντιυπερτασική θεραπεία σε αυτή την ομάδα χαμηλού κινδύνου μπορεί να μην προσφέρει κάποιο πρόσθετο όφελος στην κύηση.

Οι κυήσεις των ασθενών που κατατάσσονται ως υψηλού κινδύνου βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο μητρικών και περιγεννητικών επιπλοκών (περιλαμβάνοντας την προεκλαμψία, την αποκόλληση του πλακούντα και την προωρότητα). Κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να χρειαστεί η αλλαγή των αντιυπερτασικών σκευασμάτων σε άλλα με αποδεδειγμένη ασφάλεια και να γίνει παρακολούθηση της ανταπόκρισης των ασθενών σε αυτά τα νέα φάρμακα. Η μεθυλ-ντόπα υπήρξε για πολύ καιρό φάρμακο εκλογής διότι ήταν εκείνο που μελετήθηκε πιο εκτεταμένα. Η δόση της ρυθμίζεται από 750 mg έως 4.000 mg/ημέρα, ανάλογα με την ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης. Φάρμακα που επίσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν είναι η νιφεδιπίνη (nifedipine-Adalat) σε δοσολογία 40-120 mg/ημέρα και η λαβηταλόλη (labetalol) σε δοσολογία 300-2.400 mg/ημέρα. Διουρητικά μπορεί να χρησιμοποιηθούν σε μια επιλεγμένη ομάδα που είναι γνωστό ότι είναι ευαίσθητη στο αλάτι και στις ασθενείς με διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.

2.5. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Η αιτιολογία της νόσου δεν έχει αποσαφηνιστεί παρά τις θεωρίες που αναπτύχθηκαν κατά καιρούς. Η νόσος έχει ονομαστεί ‘‘νόσος των θεωριών’’ και στην αιτιολογία της έχουν ενοχοποιηθεί αγγειακοί, ορμονικοί, γενετικοί και άλλοι παράγοντες. Οι αγγειακοί παράγοντες ίσως εξηγούν καλύτερα σχεδόν το σύνολο των εκδηλώσεων της νόσου. Κατά την υπερτασική νόσο της κύησης παρατηρείται αγγειοσπασμός και βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων. Η βλάβη αυτή φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο αγγειακό τόνο (υπέρταση), αύξηση της ενδοθηλίνης, διίδρωση (οίδημα), ανισορροπία στην έκκριση θρομβοξάνης/ προστακυκλίνης υπέρ της πρώτης και ενεργοποίηση των μηχανισμών πηκτικότητας του αίματος (σύνδρομο HELLP). Η εντόπιση των αγγειακών βλαβών στο νεφρικό σύστημα εξηγεί τη λευκωματουρία. Η βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων (με την αναλογική αύξηση της θρομβοξάνης) μπορεί να ευθύνεται για την αυξημένη συγκόλληση των αιμοπεταλίων και τη θρομβοπενία που παρατηρείται στη νόσο. Οι μεταβολές στις συγκεντρώσεις διαφόρων κυτοκινών, ίσως να εξηγούν την ενδοθηλιακή κυτταρική δυσλειτουργία και την επιφανειακή πρόσφυση του πλακούντα. Μεταβολές, επίσης, στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης θεωρούνται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου (Ιατράκης, 2004).

Προδιαθεσικοί παράγοντες είναι: **1)** η πρώτη εγκυμοσύνη, **2)** η προχωρημένη ηλικία της γυναίκας (> 35 ετών), **3)** η πολύδυμη κύηση, **4)** η χρόνια υπέρταση, **5)** ο σακχαρώδης διαβήτης, **6)** η μύλη κύηση, **7)** το ατομικό ιστορικό με επιβαρυντικούς παράγοντες, **8)** η αιφνίδια αύξηση σωματικού βάρους, **9)** η κληρονομική συσχέτιση (Κόρες και αδελφές γυναικών με ιστορικό υπερτασικής νόσου της κύησης έχουν αυξημένο κίνδυνο), **10)** η φυλή (Η νόσος παρατηρείται με μεγαλύτερη συχνότητα σε Αφρικάνο-Αμερικάνες σε σχέση με το λευκό πληθυσμό) (Ιατράκης, 2004).

2.6. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Έχουν προταθεί διάφοροι τρόποι ταξινόμησης των υπερτασικών διαταραχών κατά τη διάρκεια της κύησης. Ένας τρόπος ταξινόμησης της νόσου είναι:

1) Υπέρταση που εμφανίζεται για πρώτη φορά στη διάρκεια της κύησης,

2) Προεκλαμψία. Σε αυτή, εκτός από υπέρταση, εμφανίζεται και λευκωματουρία (με ή χωρίς γενικευμένο οίδημα),

3) Εκλαμψία. Αυτή εμφανίζει τα ευρήματα της προεκλαμψίας με οίδημα και σπασμούς που δεν μπορούν να αποδοθούν σε άλλη αιτία (Ιατράκης, 2004).

Η προεκλαμψία ταξινομείται σε **ήπια** (έως μέτρια) και **σοβαρή προεκλαμψία.** Η ήπια προεκλαμψία παρουσιάζει αρτηριακή πίεση > 140/90 και < 160/110 mm Hg και λευκωματουρία > 300 mg/L. Στη σοβαρή προεκλαμψία, η αρτηριακή πίεση είναι > 160/110 mm Hg και η λευκωματουρία είναι > 1 gr/L. Η ήπια προεκλαμψία μπορεί να μεταπέσει ξαφνικά σε σοβαρή και με αυτό το δεδομένο, η ταξινόμηση της προεκλαμψίας σε ήπια και σοβαρή μπορεί να είναι παραπλανητική (Ιατράκης, 2004).

2.7. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Συχνά, οι γυναίκες με υπέρταση στη διάρκεια της κύησης εμφανίζονται με λίγα ή καθόλου συμπτώματα. Η υπέρταση και η λευκωματουρία (εμφανίζεται συνήθως μετά την υπέρταση) είναι τα δύο κυριότερα χαρακτηριστικά της υπερτασικής νόσου της κύησης. Τα δύο αυτά χαρακτηριστικά μπορεί να συνεπάγονται υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου και αυξημένο κίνδυνο εμβρυϊκού θανάτου λόγω μειωμένης προσφοράς οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών στο έμβρυο. Η λευκωματουρία ποικίλλει σημαντικά από περίπτωση σε περίπτωση και στην ίδια ασθενή στη διάρκεια του 24ώρου. Για την καλύτερη εκτίμηση της λευκωματουρίας πρέπει να γίνεται συλλογή ούρων 24ώρου και ως λευκωματουρία έχει οριστεί η ανεύρεση λευκώματος >300 mg στα ούρα 24ώρου (Abalos, E.,2014).

Για απλοποίηση της συλλογής και καλύτερη συμμόρφωση προτάθηκε πρόσφατα η συλλογή των ούρων 4ώρου σε ασθενείς με υπερτασικές διαταραχές στη διάρκεια της κύησης. Οι τιμές του συνολικού λευκώματος στα ούρα 4ώρου έδειξαν να σχετίζονται θετικά με εκείνες του 24ώρου (Ιατράκης, 2004).

Το οίδημα δεν υπάρχει πάντα στην υπερτασική νόσο της κύησης. Το οίδημα είναι, επίσης, εξαιρετικά συχνό σε φυσιολογικές κυήσεις και ουσιαστικά εγκαταλήφθηκε ως διαγνωστικό κριτήριο. Οι κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν κεφαλαλγίες, διαταραχές της όρασης (μέχρι και τύφλωση), επιγαστραλγία και/ή πόνο κάτω από το διάφραγμα που παρατηρούνται σε επιδείνωση της νόσου. Η κεφαλαλγία και οι οπτικές διαταραχές είναι ενδεικτικές αγγειοσπασμού. Ο σπασμός των αρτηριδίων του αμφιβληστροειδούς συνεπάγεται τοπική ισχαιμία και οίδημα. Η βαρύτητα της βλάβης μπορεί να φτάσει μέχρι αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς. Η επιγαστραλγία και ο πόνος κάτω από το διάφραγμα οφείλονται, κατά πάσα πιθανότητα, σε οίδημα ή υποκάψιο αιμάτωμα του ήπατος. Ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια (υπερχολερυθριναιμία, μεγάλη αύξηση της SGOT) και θρομβοπενία αποτελούν επίσης εκδηλώσεις της σοβαρής προεκλαμψίας. Η ολιγουρία με αύξηση των τιμών της κρεατινίνης και το πνευμονικό οίδημα είναι δείκτες σοβαρής επιδείνωσης της νόσου (Ιατράκης, 2004).

Η ανεπεξέργαστη ιδιοπαθής υπέρταση εξελίσσεται σε μια υπερτασική κρίση σε μέχρι 1 έως 2 τοις εκατό των περιπτώσεων για άγνωστους λόγους. Η υπερτασική εγκεφαλοπάθεια συνήθως παρατηρείται στους ασθενείς με συστολική αρτηριακή πίεση επάνω από τα 250 mm Hg ή διαστολική αρτηριακή πίεση επάνω από τα 150 mm Hg. Ασθενείς με οξεία έναρξη υπέρτασης μπορούν να αναπτύξουν εγκεφαλοπάθεια σε επίπεδα πίεσης που είναι γενικά ανεκτά από εκείνα με χρόνια υπέρταση. Φυσιολογικά, η εγκεφαλική ροή αίματος είναι περίπου 50 ml/100 g ανά λεπτό. Όταν αρτηριακή πίεση πέφτει, οι εγκεφαλικές αρτεριόλες διαστέλλουν κανονικά, ενώ όταν αυξάνεται η αρτηριακή πίεση, συμπιέζουν για να διατηρήσουν σταθερή την εγκεφαλική ροή αίματος (Sibai, 2004).

Αυτός ο μηχανισμός συνήθως παραμένει ενεργός μεταξύ 60 και 120 mm Hg της διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Η υπερτασική εγκεφαλοπάθεια θεωρείται αυτήν την περίοδο μια διαταραχή της αυτορρύθμισης των εγκεφαλικών αρτηριολίων, η οποία εμφανίζεται όταν ξεπερνιέται το ανώτερο όριο της αυτορρύθμισης. Με σοβαρή υπέρταση (130 έως 150 mm Hg εγκεφαλική πίεση αιμάτωσης), τα εγκεφαλικά αγγεία συμπιέζουν όσο το δυνατόν περισσότερο και στη συνέχεια εμφανίζεται ανακλαστική εγκεφαλική αγγειοδιαστολή. Αυτό οδηγεί σε υπερέγχυση, ζημία σε αιμοφόρα αγγεία, σε εγκεφαλικό οίδημα, και σε αυξανόμενη ενδοκρανιακή πίεση.

Άλλοι θεωρούν ότι η υπερτασική εγκεφαλοπάθεια προκύπτει από μια υπερβάλλουσα αγγειοσυσπαστική απόκριση αρτηριολίων με συνέπεια την εγκεφαλική ισχαιμία (θεωρία υπερρύθμισης).

Ασθενείς που έχουν διαταραγμένη αυτορρύθμιση που περιλαμβάνουν ανάμειξη εγκεφαλικών αρτηριολίων μπορεί να εμφανίσουν νεκρωτική αρτηριολίτιδα, μικροεμφράγματα, τις πετεχιώδεις αιμορραγίες, οίδημα πολλαπλάσιων μικρά θρόμβων, ή εγκεφαλικό οίδημα. Χαρακτηριστικά, η υπερτασική εγκεφαλοπάθεια έχει μια υποξεία έναρξη από 24 έως 72 ώρες (Coppage, Sibai, 2004).

Κατά τη διάρκεια μιας υπερτασικής κρίσης, διάφορα πειστήρια για βλάβη τελικού-οργάνου μπορούν να είναι εμφανή όπως: η καρδιακή, νεφρική, ή αμφιβληστροειδική δυσλειτουργία δευτερεύουσα σε μειωμένη αιμάτωση οργάνων και η απώλεια αυτορρύθμισης της ροής αίματος. Η ισχαιμία του αμφιβληστροειδή (αιμορραγίες του αμφιβληστροειδούς σε σχήμα-φλόγας, αμφιβληστροειδικά εμφράγματα, ή οίδημα οπτικής θήλης) μπορεί να εμφανιστεί, προκαλώντας μειωμένη οπτική οξύτητα(Rothberger, S.,2013).

Η διαταραγμένη ρύθμιση της στεφανιαίας ροής αίματος και η σημαντική αύξηση κοιλιακής πίεσης στο τοίχωμα μπορεί να οδηγήσει σε στηθάγχη, μυοκαρδιακό έμφραγμα, συμφορητική συγκοπή καρδιάς, κακοήθη κοιλιακή αρρυθμία, πνευμονικό οίδημα, ή διαχωρίζων ανεύρυσμα αορτής. Η νέκρωση των κεντρομόλων αρτηριολίων του αγγειώδους σπειράματος νεφρού οδηγεί σε αιμορραγίες από τον εγκεφαλικό φλοιό και μυελό, της ινωδοειδούς νέκρωσης, και του πολλαπλασιαστικού ενδαρτερίτη με συνέπεια τα αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης ορού (> 3 mg/dl), σε πρωτεϊνουρία, ολιγουρία, η αιματουρία, σε υαλοειδή ή ερυθρά εκμαγεία αίματος, και προοδευτική αζωθαιμία. Σοβαρή υπέρταση μπορεί να οδηγήσει σε αποκόλληση πλακούντα με επακόλουθο DIC.

Επιπρόσθετα, τα υψηλά επίπεδα αγγειοτασίνης ΙΙ, νορεπινεφρίνης, και αγγειοπιεστίνης συνοδεύουν συνεχείς αγγειακές βλάβες. Αυτές οι κυκλοφορούν ορμόνες αυξάνουν το σχετικό φυγόκεντρο αρτηριδιακό τόνο, με συνέπεια τη διούρηση νατρίου και την υπογκαιμία. Επειδή τα επίπεδα ρενίνης και αγγειοτασίνης ΙΙ αυξάνονται, το επίπεδο αλδοστερόνης είναι επίσης ανυψωμένο. Ο αντίκτυπος αυτών των ενδοκρινών αλλαγών μπορεί να είναι σημαντικός στη διατήρηση της υπερτασικής κρίσης.

2.8. ΠΡΟΛΗΨΗ

Σε ύπαρξη προδιαθεσικών παραγόντων, έχουν κατά καιρούς προταθεί διάφορα εμπειρικά μέτρα ή μέτρα που στηρίζονται στην ‘‘επιστημονική λογική’’. Η ανάλατη δίαιτα αποτελεί μέτρο που εφαρμόστηκε και καθιερώθηκε εδώ και πολλές δεκαετίες, αν και η χρησιμότητα της αμφισβητήθηκε. Προτείνεται επίσης διατροφή πλούσια σε λευκώματα, μαζί με ακόρεστα λιπαρά οξέα και συμπληρωματική χορήγηση μαγνησίου, ασβεστίου και ψευδαργύρου(Rothberger, S.,2013).

Η καθημερινή χορήγηση ασπιρίνης (έως 100 mg ημερησίως), από τα μέσα του δεύτερου τριμήνου, αποτελεί ‘‘κλασική’’ σύσταση που δεν αφορά μόνο την πρόληψη της προεκλαμψίας. Η ασπιρίνη παρεμποδίζει κυρίως τη σύνθεση της θρομβοξάνης που, όπως αναφέρθηκε, φαίνεται να εμπλέκεται στην αιτιολογία της νόσου.

Με δεδομένη την αύξηση της μητρικής νοσηρότητας και ενδεχομένως της θνησιμότητας στις πολύδυμες κυήσεις, με χαρακτηριστική αύξηση της συχνότητας της υπερτασικής νόσου, θα μπορούσε να ‘‘συστηθεί’’ η αποφυγή των ιατρογενών πολύδυμων κυήσεων.

2.9. ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ

Υπάρχουν κίνδυνοι που συνδέονται με την πάρα πολύ γρήγορη ή υπερβολική μείωση της ανυψωμένης αρτηριακής πίεσης (BP). Ο στόχος της θεραπείας είναι να μειωθεί η μέση αρτηριακή πίεση (BP) όχι περισσότερο από 15 έως 25 τοις εκατό. Έχουν προταθεί οι μικρές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης (BP) στα πρώτα 60 λεπτά, οι οποίες λειτουργούν προς ένα διαστολικό επίπεδο της τάξης των 100 έως 110 mm Hg. Αν και η εγκεφαλική ροή αίματος διατηρείται συνεχώς σε ένα ευρύ φάσμα των αρτηριακών πιέσεων, υπάρχει ένα χαμηλότερο καθώς επίσης και ανώτερο όριο στην αυτορρύθμιση .

Στις χρόνιες υπερτασικές γυναίκες οι οποίες έχουν μια σωστή μετατόπιση της εγκεφαλικής καμπύλης αυτορρύθμισης επουσιώδη στη διάμεση υπερτροφία των εγκεφαλικών αγγείων, το χαμήλωμα της αρτηριακής πίεσης πάρα πολύ γρήγορα μπορεί να παραγάγει την εγκεφαλική ισχαιμία, την αιφνίδια προσβολή, ή το κώμα(Rothberger, S.,2013).

Η στεφανιαία ροή αίματος, η νεφρική αιμάτωση, και η μητροπλακούντια ροή αίματος μπορούν επίσης να επιδεινώσουν, με συνέπεια την οξεία νεφρική ανεπάρκεια, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, την εμβρυϊκή δυσφορία, ή το θάνατο. Η υπέρταση που αποδεικνύεται όλο και περισσότερο δύσκολο να ελεγχτεί είναι μια ένδειξη για να τερματίσει την εγκυμοσύνη. Εάν η έκβαση του ασθενή εμφανίζεται να είναι σοβαρή, πρέπει να πραγματοποιηθεί η σκέψη της καισαρικής τομής(Abalos, E.,2014).

Το φάρμακο που επιλέγεται σε μια υπερτασική κρίση είναι το νιτροπρωσσικό νάτριο. Άλλα φάρμακα όπως η νιτρογλυκερίνη, η νιφεδιπίνη, η τριμεταφίνη, η λαβηταλόλη, και η υδραλαζίνη μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν.

2.10. ΝΙΤΡΟΠΡΩΣΣΙΚΟ ΝΑΤΡΙΟ

Το νιτροπρωσσικό νάτριο προκαλεί αρτηριακή και φλεβική χαλάρωση επεμβαίνοντας τόσο στην εισροή όσο και την ενδοκυτταρική ενεργοποίηση του ασβεστίου.

Χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση των 0.25 έως 8.0 mg/kg/λεπτό. Η έναρξη της δράσης είναι άμεση, και η επίδρασή της μπορεί να διαρκέσει 3 έως 5 λεπτά μετά τη διακοπή της έγχυσης. Η υπόταση που προκαλείται από το νιτροπρωσσικό πρέπει να επιλυθεί μέσα σε λίγα λεπτά από τη διακοπή της έγχυσης, επειδή ο χρόνος ημιζωής του φαρμάκου είναι τόσο σύντομος. Εάν δεν επιλυθεί, άλλες αιτίες για υπόταση πρέπει να υποψιαστούν.

Η επίδραση νιτροπρωσσικού στη μητρική ροή αίματος είναι αμφισβητούμενη. Το νιτροπρωσσικό μεταβολίζεται σε θειοκυανικό άλας, το οποίο εκκρίνεται στα ούρα. Το κυανίδιο μπορεί να συσσωρεύεται εάν υπάρχει είτε αυξανόμενη παραγωγή λόγω των μεγάλων δόσεων (> 10 mg/kg/λεπτό) είτε παρατεταμένη χορήγηση (> 48 ώρες), ή εάν υπάρχει νεφρική ανεπάρκεια ή μειωμένος μεταβολισμός στο συκώτι(Rothberger, S.,2013).

Τα σημάδια της τοξικότητας περιλαμβάνουν ανορεξία, αποπροσανατο-λισμό, πονοκέφαλο, κούραση, ανησυχία, εμβοές, παραλήρημα, παραισθή-σεις, ναυτία, εμετό, και μεταβολική οξέωση. Όταν εγχυθεί σε λιγότερο από 2 mg/kg/λεπτό, η τοξικότητα κυανιδίου είναι απίθανη. Σε μια μέγιστη δόση των 10 mg/kg/λεπτό, η έγχυση δεν πρέπει ποτέ να διαρκέσει περισσότερο από 10 λεπτά. Τα ζωικά πειράματα και οι λίγες αναφερθείσες περιπτώσεις της χρήσης νιτροπρωσσικού στην εγκυμοσύνη έχουν αποκαλύψει ότι η τοξικότητα θειοκυανικού άλατος στη μητέρα και το έμβρυο εμφανίζονται σπάνια εάν χρησιμοποιείται σε μια κανονική φαρμακολογική δόση(Abalos, E.,2014).

Κάθε φορά που υπάρχει υποψία τοξικότητας, η θεραπεία πρέπει να αρχίσει με 3 τοις εκατό νιτρώδους άλατος νατρίου σε ένα ποσοστό που δεν υπερβαίνει τα 5 ml/λεπτό, μέχρι μια συνολική δόση των 15 ml. Στη συνέχεια, πρέπει να αρχίσει έγχυση σε νερό νατρίου θειοθεϊκού άλατος των 12.5 g σε 50 ml με 5 τοις εκατό δεξτρόζης κατά τη διάρκεια μιας μικρής περιόδου 10 λεπτών.

2.11. ΝΙΤΡΟΓΛΥΚΕΡΙΝΗ

Η νιτρογλυκερίνη είναι ένας αρτηριακός αλλά συνήθως φλεβικός διαστολέας. Χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση των 5 mg/λεπτό που αυξάνεται βαθμιαία κάθε 3 έως 5 λεπτά για να ογκομετρήσει την αρτηριακή πίεση μέχρι μια μέγιστη δόση των 100 mg/λεπτό. Είναι το φάρμακο που επιλέγεται στην προεκλαμψία που συσχετίζεται με το πνευμονικό οίδημα και για τον έλεγχο της υπέρτασης που συσχετίζεται με τραχεία μάλαξη. Μπορούν να αναπτυχθούν παρενέργειες όπως πονοκέφαλος, ταχυκαρδία, και μεθαιμο-σφαιριναιμία. Αντενδείκνυται σε υπερτασική εγκεφαλοπάθεια επειδή αυξάνει την εγκεφαλική ροή αίματος και την ενδοκρανιακή πίεση (Coppage, Sibai, 2004).

2.12. ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Στα μη εγκυμωνούντα άτομα, ο μακροπρόθεσμος έλεγχος αρτηριακής πίεσης μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικές μειώσεις των συντελεστών εγκεφαλικού επεισοδίου και καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Σε άτομα με ήπια έως μέτρια υπέρταση, το όφελος επιτυγχάνεται μετά από τουλάχιστον 5 χρόνια θεραπείας. Οι παρενέργειες της θεραπείας είναι, φυσικά, περιορισμένες στο θεραπευθέν άτομο(Rothberger, S.,2013).

Σε αντίθεση με την υπέρταση στην εγκυμοσύνη, η διάρκεια της θεραπείας είναι μικρότερη, τα οφέλη για τη μητέρα μπορεί να μην είναι προφανή κατά τη διάρκεια του σύντομου χρόνου της θεραπείας, και η έκθεση σε φαρμακευτική αγωγή θα περιλαμβάνει τόσο τη μητέρα όσο και το έμβρυο. Από αυτή την άποψη, κάποιος πρέπει να σταθμίζει τα πιθανά βραχυπρόθεσμα μητρικά οφέλη ενάντια στα πιθανά βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα οφέλη και τους κινδύνους για το έμβρυο.

Οι περισσότερες γυναίκες με χρόνια υπέρταση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχουν ήπια ουσιαστική απλή υπέρταση και διατρέχουν ελάχιστο κίνδυνο για καρδιαγγειακές επιπλοκές στο σύντομο χρονικό διάστημα της εγκυμοσύνης. Διάφορες αναδρομικές και μελλοντικές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί για να διαπιστωθεί εάν η αντιυπερτασική θεραπεία σε αυτές τις γυναίκες βελτιώνει την έκβαση της κύησης. Μια γενική περίληψη αυτών των μελετών αποκάλυψε ότι, ανεξάρτητα από την χρήση αντιυπερτασικής θεραπείας, οι μητρικές καρδιαγγειακές και νεφρικές επιπλοκές ήταν ελάχιστες ή απούσες. Με βάση τα διαθέσιμα στοιχεία, δεν υπάρχουν αδιάσειστα στοιχεία ότι η βραχυπρόθεσμη αντιυπερτασική θεραπεία είναι ευεργετική για τη μητέρα σε γυναίκες με χαμηλού κινδύνου υπέρταση εκτός από μια μείωση του ποσοστού επιδείνωσης της υπέρτασης(Rothberger, S.,2013).

Δεν υπάρχει κανένα ελεγχόμενο πείραμα με εικονικό φάρμακο που να εξετάζει τα οφέλη της αντιυπερτασικής θεραπείας σε γυναίκες με σοβαρή υπέρταση στην εγκυμοσύνη, και κανένα δεν είναι πιθανό να πραγματοποιηθεί. Η αντιυπερτασική θεραπεία είναι απαραίτητη σε αυτές τις γυναίκες για να μειώσει τον υψηλό κίνδυνο για εγκεφαλικό, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή νεφρική ανεπάρκεια. Επιπλέον, ο έλεγχος της σοβαρής υπέρτασης μπορεί επίσης να επιτρέψει την παράταση της εγκυμοσύνης και με αυτόν τον τρόπο να βελτιώσει την περιγεννητική έκβαση. Ωστόσο, δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία ότι ο έλεγχος της σοβαρής υπέρτασης μειώνει τα ποσοστά είτε της προεκλαμψίας είτε της αποκόλλησης πλακούντα.

Δεν υπάρχουν μελέτες σχετικά με τη θεραπεία των γυναικών με χρόνια υπέρταση και άλλους παράγοντες κινδύνου, όπως η προϋπάρχουσα νεφρική ασθένεια, ο σακχαρώδης διαβήτης, ή η καρδιακή ασθένεια.

Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν στοιχεία από τις αναδρομικές και παρατηρητικές μελέτες ότι η ανεξέλεγκτη ήπια-έως μέτρια υπέρταση μπορεί να επιδεινώσει τη βλάβη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης στις γυναίκες με νεφρική ασθένεια, το σακχαρώδη διαβήτη με αγγειακή ασθένεια, και τις γυναίκες με δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας. Ως εκ τούτου, μερικοί συγγραφείς συστήνουν την επιθετική θεραπεία της ήπιας υπέρτασης σε αυτές τις γυναίκες λόγω της πεποίθησης ότι μια τέτοια αντιμετώπιση μπορεί να μειώσει τόσο τις βραχυπρόθεσμες όσο και τις μακροπρόθεσμες καρδιαγγειακές παθήσεις.

Υπάρχουν πολλές αναδρομικές και τρέχουσες μελέτες που εξετάζουν τα πιθανά εμβρυϊκά-νεογνικά οφέλη της φαρμακολογικής θεραπείας σε γυναίκες με ήπια ουσιαστική απλή υπέρταση (χαμηλού κινδύνου). Μερικοί έχουν συγκρίνει την θεραπεία χωρίς την θεραπεία ή με ένα εικονικό φάρμακο, άλλοι σύγκριναν δύο διαφορετικά αντιυπερτασικά φάρμακα, και άλλοι χρησιμοποίησαν έναν συνδυασμό φαρμάκων. Η ηλικία κύησης κατά την διάρκεια της θεραπείας, το επίπεδο αρτηριακής πίεσης που επιτεύχθηκε κατά αυτή και ο χρόνος θεραπείας σε αυτές τις μελέτες είναι ιδιαίτερα μεταβλητός. Μόνο τέσσερις από αυτές τις μελέτες ήταν τυχαιοποιημένες μελέτες που περιέλαβαν γυναίκες εγγεγραμμένες πριν από τις 20 εβδομάδες κύησης. Μόνο δύο από τις μελέτες είχαν ένα μέτριο μέγεθος δειγμάτων για να αξιολογήσουν τους κινδύνους σοβαρής προεκλαμψίας και αποκόλλησης πλακούντα (Abalos et al, 2003).

Τα πορίσματα αυτών των δύο μελετών αποκάλυψαν αντιφατικά αποτελέσματα όσον αφορά τις επιπτώσεις της αντιυπερτασικής θεραπείας σχετικά με τα ποσοστά προεκλαμψίας. Η αντιυπερτασική θεραπεία δεν είχε επιπτώσεις στην ηλικία κύησης τη χρονική στιγμή της γέννας σε καμία από τις τέσσερις δοκιμές· μόνο η μικρή μελέτη των Butters et al. (Butters et al., 1990) κατέδειξε το σημαντικά χαμηλότερο μέσο βάρος γέννησης και το σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό των βρεφών SGA στην ομάδα θεραπείας με ατενολόλη. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι ο συνολικός αριθμός των γυναικών που συμμετείχαν σε αυτές τις δοκιμές ήταν μόνο 450 και η μεγαλύτερη μελέτη περιέλαβε 263 γυναίκες (Sibai et al, 1990). Επιπλέον, υπήρξε δυσαναλογία στον αριθμό γυναικών με παράγοντες κινδύνου για προεκλαμψία και αποκόλληση πλακούντα μεταξύ των ομάδων μελέτης στη μελέτη των Steyn και Odendaal (Steyn, Odendaal, 1997). Αυτή η δυσαναλογία ευνόησε το σκέλος επεξεργασίας της μελέτης. Επομένως, καμία από αυτές τις μελέτες δεν είχε ένα αρκετά ικανοποιητικό επαρκές μέγεθος δειγμάτων ώστε να ανιχνεύσει τις μέτριες (20 έως 30 τοις εκατό) μειώσεις ή την αύξηση των ποσοστών προεκλαμψίας, των βρεφών SGA, ή αποκόλλησης πλακούντα (Sibai, 2002).

2.13. Η ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΤΩΝ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Οι πιθανές αρνητικές επιπτώσεις για τις περισσότερες γυναίκες στις οποίες συνταγογραφούνται συχνά αντιυπερτασικά φάρμακα είναι είτε ανεπαρκώς αιτιολογημένες είτε ποσοτικά ασαφείς. Το μεγαλύτερο μέρος των αποδεικτικών στοιχείων για βλάβη που σχετίζονται με αντιυπερτασικά φάρμακα στην εγκυμοσύνη περιορίζονται σε εκθέσεις κρουσμάτων. Η ερμηνεία αυτών των εκθέσεων είναι δύσκολη επειδή είναι αδύνατο να εξακριβωθεί ο ακριβής αριθμός γυναικών που εκτίθενται στα αντιυπερτασικά φάρμακα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης(Rothberger, S.,2013).

Επίσης, είναι πιθανό ότι ο αριθμός των δημοσιευμένων εκθέσεων περιστατικών αποτελεί υποτίμηση του πραγματικού αριθμού γυναικών που υφίστανται τις αναφερόμενες δυσμενείς επιδράσεις. Αυτός ο περιορισμός ενισχύεται από το γεγονός ότι οι πληροφορίες που σχετίζονται με την προηγούμενη έκθεση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι ανύπαρκτες. Επιπλέον, η κατάσταση για τις έγκυες γυναίκες που υποβάλλονται σε θεραπεία με αντιυπερτασικά φάρμακα μπορεί να είναι εν μέρει υπεύθυνη για τα αρνητικά εμβρυϊκά και νεογνικά αποτελέσματα.

Σε γενικές γραμμές, οι διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με την τερατογένεση εκτός από τα πειραματόζωα είναι περιορισμένες και επιλεκτικές. Όλα τα διαθέσιμα στοιχεία έχουν ληφθεί από τα ληξιαρχεία όπως τα κρατικά στοιχεία του ληξιαρχείου Medicaid. Λόγω της απουσίας πολυκεντρικών τυχαιοποιημένων μελετών σε γυναίκες με χρόνια υπέρταση, δεν υπάρχει καμία ελεγχόμενη αξιολόγηση με εικονικό φάρμακο σχετικά με την ασφάλεια αυτών των φαρμάκων όταν χρησιμοποιούνται κατά την διάρκεια της σύλληψης και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Προς το παρόν, υπάρχουν ελάχιστα στοιχεία για να βοηθήσουν τον νοσοκομειακό γιατρό να αξιολογήσει τα οφέλη ή τους κινδύνους των περισσότερων αντιυπερτασικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται κατά την εγκυμοσύνη. Ωστόσο, τα περιορισμένα στοιχεία στη βιβλιογραφία προτείνουν ότι υπάρχουν πιθανά δυσμενή εμβρυϊκά αποτελέσματα όπως το ολιγουδράμνιο και η εμβρυϊκή-νεογνική νεφρική ανεπάρκεια όταν χρησιμοποιούνται αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) στο δεύτερο ή τρίτο τρίμηνο. Παρόμοια αποτελέσματα πρέπει να αναμένονται με τη χρήση υποδοχέων αγγειοτενσίνης ΙΙ. Επομένως, αυτοί οι παράγοντες πρέπει να αποφεύγονται όταν υπάρχει εγκυμοσύνη(Rothberger, S.,2013).

Η χρήση της ατενολόλης κατά τη διάρκεια του πρώτου και δεύτερου τριμήνου έχει συνδεθεί με τη σημαντικά μειωμένη εμβρυϊκή ανάπτυξη σε συνδυασμό με τη μειωμένη ανάπτυξη του πλακούντα και το βάρος.

Από την άλλη πλευρά, δεν αναφέρθηκε κανένα τέτοιο αποτέλεσμα στην εμβρυϊκή ή πλακουντιακή ανάπτυξη με άλλους β-αποκλειστές, όπως η μετοπρολόλη, η πινδολόλη, και η οξπρενολόλη, αλλά τα στοιχεία όσον αφορά τη χρήση αυτών των ουσιών στα πρώτα στάδια εγκυμοσύνης είναι ανεπαρκή σε ζήτηση.

Ενδεχόμενες μελέτες που εξετάζουν την επίδραση είτε της μεθυλντόπας είτε της λαβηταλόλης σε γυναίκες με ήπια χρόνια υπέρταση αποκάλυψαν ότι δεν υπάρχει καμία δυσμενής είτε μητρική είτε εμβρυϊκή έκβαση με τη χρήση αυτών των φαρμάκων. Σε μια μεγάλη και μοναδική μελέτη στην οποία η μεθυλντόπα και η λαβηταλόλη ξεκίνησε μεταξύ της 6^{ης} και 13^{ης} εβδομάδας κύησης σε ασθενείς με χρόνια υπέρταση, δεν υπήρχαν σημαντικές συγγενείς ανωμαλίες σε κανένα από τα εκτεθειμένα νεογνά.

Υπάρχει μια μεγάλη κλινική εμπειρία με τη χρήση των θειαζιδικών διουρητικών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. 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. Υπάρχουν λίγες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση των διαύλων ασβεστίου στις γυναίκες με ήπια χρόνια υπέρταση. Τα διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν ότι η χρήση των διαύλων ασβεστίου, ιδιαίτερα η νιφεδιπίνη κατά το πρώτο τρίμηνο δεν συσχετίσθηκε με τα αυξανόμενα ποσοστά σοβαρών γενετικών ανωμαλιών. Τα αποτελέσματα της νιφεδιπίνης στην εμβρυϊκή-νεογνική έκβαση αξιολογήθηκαν σε μια ενδεχόμενη τυχαιοποιημένη μελέτη 283 γυναικών με ήπια έως μέτρια υπέρταση στην εγκυμοσύνη κατά την οποία 47 τοις εκατό των συμμετεχόντων είχαν χρόνια υπέρταση. Εξήντα έξι από αυτές τις γυναίκες εγγράφηκαν μεταξύ 12^{ης} και 20^{ης} εβδομάδας κύησης. Σε αυτήν την μελέτη, η χρήση της βραδείας αποδέσμευσης νιφεδιπίνης δεν συνδέθηκε με δυσμενή εμβρυϊκά-νεογνικά αποτελέσματα(Rothberger, S.,2013).

Τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα για τα παιδιά των μητέρων που εκτίθενται σε αντιυπερτασικά φάρμακα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης απουσιάζουν εκτός από τις περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της μεθυλντόπας και νιφεδιπίνης. Μια μελέτη παρακολούθησης των νηπίων μετά από τα 7.5 έτη δεν έδειξε κανένα μακροπρόθεσμο δυσμενές αποτέλεσμα στην ανάπτυξη, μεταξύ εκείνων που εκτέθηκαν σε ενδομήτρια μεθυλντόπα σε σύγκριση με τα νήπια που δεν είχαν εκτεθεί σε τέτοια θεραπευτική αγωγή. Μια παρόμοια μελέτη που εξέτασε τα αποτελέσματα της βραδείας αποδέσμευσης νιφεδιπίνης μετά από 1.5 χρόνο παρακολούθησης δεν κατέδειξε κανένα δυσμενές αποτέλεσμα στην ανάπτυξη.

ΣΚΟΠΟΣ-ΥΛΙΚΟ

ΣΚΟΠΟΣ-ΥΛΙΚΟ

Σκοπός της εργασίας είναι η διερεύνηση πληροφοριών για την υπέρταση στην εγκυμοσύνη,την προεκλαμψία,εκλαμψία,σύνδρομο HELLP.Ειδικότερα σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η προσπάθεια ανεύρεσης των νεότερων βιβλιογραφικών πηγών που αποσκοπούν στην ορθή ενημέρωση τόσο των μαιευτήρων-γυναικολόγων καθώς και του νοσηλευτικού προσωπικού,συγκεκριμένα των μαιών.

Οι απαραίτητες γνώσεις και η απαιτούμενη κατάρτιση των ιατρών και των μαιών/μαιευτών σε θέματα που αφορούν την φαρμακευτική και όχι μόνο αντιμετώπιση της υπέρτασης στην κύηση αναμφίβολα αποτελεί γνώμονα σωστού χειρισμού σε τέτοιες περιπτώσεις υψηλού κινδύνου.

Η παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης κατά την κύηση και η πρόληψη οποιουδήποτε επειδοσίου σοβαρής υπέρτασης θα αποδώσει καρπούς για διαχρονικά υγιή νεογνά.

ΥΛΙΚΟ

Πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων Pubmed και Google Scholar. Το υλικό της μελέτης αποτέλεσαν άρθρα κατά κύριο λόγο κατά την τελευταία δεκαετία στην αγγλική και ελληνική γλώσσα.Χρησιμοποιήθηκαν λέξεις κλειδιά όπως εγκυμοσύνη και υπέρταση,προεκλαμψία,σύνδρομο HELLP,χρόνια υπέρταση,λευκωματουρία,preeclampsia, hypertension, albuminuria, eclampsia.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3ο
ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ

3.1. ΓΕΝΙΚΑ ΠΕΡΙ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑΣ

Η κλασική τριάδα συμπτωμάτων της προεκλαμψίας περιλαμβάνει την υπέρταση, την πρωτεϊνουρία, και το οίδημα. Ωστόσο, υπάρχει καθολική συμφωνία ότι το οίδημα δεν πρέπει να θεωρείται ως τμήμα της διάγνωσης της προεκλαμψίας. Στην πραγματικότητα, το οίδημα δεν είναι ούτε επαρκές ούτε απαραίτητο για να επιβεβαιώσει τη διάγνωση της προεκλαμψίας, επειδή το οίδημα είναι ένα συχνό εύρημα σε φυσιολογική εγκυμοσύνη και περίπου το ένα τρίτο των εκλαμπτικών γυναικών ποτέ δεν καταδεικνύει το οίδημα (Sibai, 2003).

Αναγνωρίζεται ότι ορισμένες γυναίκες με υπέρταση κύησης μπορούν να έχουν αδιάγνωστη χρόνια υπέρταση, ενώ άλλες θα εξελιχθούν μεταγενέστερα για να αναπτύξουν το κλινικό σύνδρομο προεκλαμψίας. Σε γενικές γραμμές, η πιθανότητα εξέλιξης σε προεκλαμψία εξαρτάται από την ηλικία κύησης κατά τη στιγμή της διάγνωσης, με υψηλότερα ποσοστά εάν η έναρξη της υπέρτασης είναι πριν από τις 35 εβδομάδες κύησης. Σε γενικές γραμμές, προεκλαμψία ορίζεται κυρίως ως η υπέρταση κύησης συν πρωτεϊνουρία. Η πρωτεϊνουρία ορίζεται ως μια συγκέντρωση 0.1 g/L ή περισσότερο σε τουλάχιστον δύο τυχαία δείγματα ούρων που συλλέγονται 4 ή περισσότερες ώρες ή 0.3 g (300 mg) σε χρονικό διάστημα 24 ωρών. Ελλείψει πρωτεϊνουρίας, το σύνδρομο προεκλαμψίας πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν η υπέρταση κύησης είναι παρούσα σε συνδυασμό με επίμονα εγκεφαλικά συμπτώματα, τον επιγαστρικό ή άνω δεξιού τεταρτημορίου πόνο συν τη ναυτία ή εμετό, τον περιορισμό εμβρυϊκής ανάπτυξης, ή σε ανωμαλίες εργαστηριακών αναλύσεων όπως η θρομβοπενία και τα αυξημένα ηπατικά ένζυμα. Σε ήπια προεκλαμψία, η διαστολική αρτηριακή πίεση (BP) παραμένει κάτω από τα 110 mm Hg και η συστολική αρτηριακή πίεση παραμένει κάτω από τα 160 mm Hg (Sibai, 2003).

Προεκλαμψία είναι μια μορφή υπέρτασης που είναι μοναδική στην ανθρώπινη εγκυμοσύνη. Τα κλινικά ευρήματα της προεκλαμψίας μπορούν να εκδηλωθούν είτε ως μητρικό σύνδρομο (υπέρταση και πρωτεϊνουρία με ή χωρίς άλλες ανωμαλίες) είτε ως εμβρυϊκό σύνδρομο (περιορισμός εμβρυϊκής ανάπτυξης, μειωμένο αμνιακό υγρό, και διαταραχές οξυγόνωσης).

Στην πράξη, το μητρικό σύνδρομο προεκλαμψίας αντιπροσωπεύει ένα κλινικό φάσμα με σημαντικές διαφορές μεταξύ βραχυπρόθεσμης προεκλαμψίας χωρίς αποδείξιμη εμβρυϊκή συμμετοχή σε σχέση με την προεκλαμψία που συνδέεται με το χαμηλό βάρος γέννησης και την πρόωρη γέννα (Sibai, 2005, Vatten, Skajaerven, 2004).

Προεκλαμψία είναι σαφώς ένας ετερογενής όρος για τον οποίο η παθογένεια θα μπορούσε να είναι διαφορετική στις γυναίκες με διάφορους παράγοντες κινδύνου. Η παθογένεια προεκλαμψίας στις άτοκες γυναίκες μπορεί να είναι διαφορετική από αυτή στις γυναίκες με προϋπάρχουσα αγγειακή νόσο, στις πολύδυμες κυήσεις, σε σακχαρώδη διαβήτη, ή με προηγούμενη προεκλαμψία. Επιπλέον, η παθοφυσιολογία προεκλαμψίας που εκδηλώνεται στην αρχή της εγκυμοσύνης μπορεί να είναι διαφορετική από εκείνη της προεκλαμψίας που αναπτύσσεται την περίοδο πριν, κατά τη διάρκεια, ή μετά τον τοκετό (Sibai, 2005, Vatten, Skajaerven, 2004).

Η συχνότητα προεκλαμψίας κυμαίνεται μεταξύ 2 και 7 τοις εκατό στις υγιείς άτοκες γυναίκες. Σε αυτές τις γυναίκες, η προεκλαμψία είναι γενικά ήπια, με βραχυπρόθεσμη έναρξη ή κατά τη διάρκεια του τοκετού (75 τοις εκατό των περιπτώσεων), και η κατάσταση αποπνέει μόνο έναν ελάχιστα αυξημένο κίνδυνο για δυσμενή έκβαση εγκυμοσύνης (Sibai, 2003). Αντίθετα, η συχνότητα και η σοβαρότητα της προεκλαμψίας είναι ουσιαστικά υψηλότερες στις γυναίκες με πολύδυμη κύηση (Wen et al, 2004), χρόνια υπέρταση προηγούμενη προεκλαμψία προ-κυητικό σακχαρώδη διαβήτη καθώς και σε εκείνες με προϋπάρχουσα θρομβοφιλία (Lin, August, 2005). Οι πρωτοτόκες και οι προχωρημένης ηλικίας γυναίκες εμφανίζουν προεκλαμψία σε μεγαλύτερη συχνότητα(Rothberger, S.,2013).

3.2. ΧΡΟΝΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΜΕ ΣΟΒΑΡΗ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ

Γυναίκες με χρόνια υπέρταση μπορεί να αναπτύξουν σοβαρή προεκλαμψία, η οποία αυξάνει τη νοσηρότητα τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο.

Η διάγνωση της σοβαρής προεκλαμψίας είναι βασισμένη σε μια ή περισσότερες από τις ακόλουθες διαπιστώσεις: η ανάπτυξη της εμφάνισης-έναρξης πρωτεϊνουρίας ορίζεται ως η απέκκριση 0.5 g ή περισσότερο πρωτεΐνης σε ένα δείγμα 24 ωρών σε γυναίκες με υπέρταση και δίχως πρωτεϊνουρία πριν από τις 20 εβδομάδες κύησης ή σε γυναίκες με υπέρταση και πρωτεϊνουρία πριν από τις 20 εβδομάδες (η διάγνωση απαιτεί σοβαρή επιδείνωση στην υπέρταση καθώς και την ανάπτυξη των συμπτωμάτων) ή θρομβοκυτοπενία και διαταραχές των ηπατικών ενζύμων σε γυναίκες με υπέρταση και πρωτεϊνουρία πριν από τις 20 εβδομάδες κύησης (Πίνακας 4).

Πίνακας 4: Συνιστώμενα Κριτήρια για Διάγνωση Προεκλαμψίας σε Γυναίκες με Προϋπάρχουσες Ιατρικές παθήσεις

ΠΡΟΥΠΟΘΕΣΗ	ΑΠΑΙΤΟΥΜΕΝΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ
Υπέρταση μόνο	Πρωτεϊνουρία ≥ 500 mg/24 ώρες ή θρομβοπενία
Πρωτεϊνουρία μόνο	Εμφάνιση-έναρξη υπέρτασης συν συμπτώματα ή θρομβοπενία ή αυξημένα ηπατικά ένζυμα
Υπέρταση συν πρωτεϊνουρία (νεφρι-κή νόσος ή διαβήτης τάξης ΣΤ)	Επιδείνωση σοβαρή υπέρταση και, είτε νέα εμφάνιση των συμπτωμάτων, θρομβοπενία, ή αυξημένα ηπατικά ένζυμα

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

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΣΟΒΑΡΗΣ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑΣ	
1.	Αρτηριακή πίεση ≥ 160 mm Hg συστολική ή διαστολική ≥ 110 mm Hg, καταγράφονται σε τουλάχιστον δύο περιπτώσεις τουλάχιστον 6 ωρών ανάπαυσης του ασθενή στο κρεβάτι
2.	Πρωτεϊνουρία ≥ 5 g σε 24 ώρες
3.	Ολιγουρία (≤ 400 ml σε 24 ώρες)
4.	Εγκεφαλικές διαταραχές της όρασης
5.	Επιγαστρικό άλγος, ναυτία, και έμετος
6.	Πνευμονικό οίδημα
7.	Ασαφή αιτιολογία διαταραχής της ηπατικής λειτουργίας
8.	Θρομβοπενία

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

3.3. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ

Παράγοντες κινδύνου με αυξανόμενο κίνδυνο προεκλαμψίας είναι: **1)** η ατοκία, **2)** το οικογενειακό ιστορικό προεκλαμψίας, **3)** η παχυσαρκία, **4)** η πολύδυμη κύηση, **5)** η προεκλαμψία σε προηγούμενη εγκυμοσύνη, **6)** η κακή έκβαση σε προηγούμενη εγκυμοσύνη, **7)** η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, αποκόλληση, εμβρυϊκός θάνατος, **8)** οι προϋπάρχοντες κλινικές-γενετικές καταστάσεις, **9)** η χρόνια υπέρταση, **10)** η νεφρική νόσος, **11)** ο τύπου - 1 (ινσουλινο-εξαρτώμενος) σακχαρώδης διαβήτης, **12)** η θρομβοφιλία, **13)** το σύνδρομο αντιφωσφολιπιδίων αντισωμάτων, **14)** ο παράγοντας V Leiden.

Οι πρόσφατες εξελίξεις στην τεχνολογία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής έχουν εισάγει πολλές προκλήσεις για το ανοσοποιητικό σύστημα της μητέρας που αυξάνουν επίσης τον κίνδυνο προεκλαμψίας. Αυτές περιλαμβάνουν τις γυναίκες ηλικίας άνω των 40 ετών, μη γόνιμες γυναίκες κατά τη διάρκεια της πρώτης εγκυμοσύνης τους ή παχύσαρκες γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, καθώς και γυναίκες που έμειναν έγκυες με δωρητή σπέρματος, δηλαδή, με γονιμοποίηση δότη με δωρητή ωαρίων, ή δωρητή εμβρύου. Η χρήση δωρητή γαμετών (σπερματοζωάρια – ωοκύτταρα) μπορούν να επηρεάσουν την ανοσοποιητική αλληλεπίδραση μητέρας-εμβρύου. Επιπλέον, πολλές από αυτές τις γυναίκες έχουν πολύδυμες κυήσεις (Sibai, 2005, Wen et al, 2004).

Η παχυσαρκία είναι ένας καθοριστικός παράγοντας για προεκλαμψία. Ο κίνδυνος αυξάνεται με την αύξηση του δείκτη μάζας σώματος. Η παγκόσμια αύξηση της παχυσαρκίας είναι πιθανό να οδηγήσει σε αύξηση της συχνότητας της προεκλαμψίας. Η παχυσαρκία έχει μια ισχυρή σύνδεση με την αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία είναι παράγοντας κινδύνου για προεκλαμψία.

Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η παχυσαρκία και η αντίσταση στην ινσουλίνη συνδέονται με την προεκλαμψία δεν είναι πλήρως κατανοητός (O' Brien et al., 2003).

3.4. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η αιτιολογία της προεκλαμψίας είναι άγνωστη. Πολλές θεωρίες έχουν προταθεί, αλλά οι περισσότερες από αυτές δεν έχουν αντέξει στο πέρασμα του χρόνου.

3.5. ΘΕΩΡΙΕΣ ΠΟΥ ΣΥΝΔΕΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑΣ

- Μη φυσιολογική εισβολή τροφοβλάστης
- Βλάβη ενδοθηλιακού αγγείου
- Καρδιαγγειακές διαταραχές
- Ανοσολογικά φαινόμενα
- Γενετική προδιάθεση
- Διατροφικές ελλείψεις ή υπερβολές.

Κατά τη διάρκεια μιας φυσιολογικής κύησης, λαμβάνουν χώρα εντυπωσιακές αλλαγές στο μητροπλακούντιο αγγειακό σύστημα εν γένει και στο καρδιαγγειακό σύστημα ειδικότερα. Αυτές οι αλλαγές το πιθανότερο είναι να προκαλούνται από την αλληλεπίδραση του εμβρυϊκού (γονικού) μοσχεύματος με το μητρικό ιστό. Η ανάπτυξη αμοιβαίας ανοσολογικής ανοχής κατά το πρώτο τρίμηνο εκτιμάται ότι θα οδηγήσει σε σημαντικές μορφολογικές και βιοχημικές αλλαγές στο συστηματικό και στη μητροπλακούντια μητρική κυκλοφορία(Rothberger, S.,2013).

3.6. ΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΗ ΜΗΤΡΑ

Ο ανθρώπινος πλακούντας λαμβάνει αιμάτωση από πολλές μητροπλακούντιες αρτηρίες, οι οποίες αναπτύσσονται από τη δράση της ενδοαγγειακής τροφοβλάστης στα τοιχώματα των σπειροειδών αρτηριολίων. Αυτό μετατρέπει την μητροπλακούντια σπειροειδή αρτηρία σε σύστημα χαμηλής αντίστασης, χαμηλής πίεσης, υψηλής ροής. Η μετατροπή των σπειροειδών αρτηριολίων στις μητροπλακούντιες αρτηρίες ορίζεται ως φυσιολογική αλλαγή.
Αυτές οι αγγειακές αλλαγές πραγματοποιούνται σε δύο στάδια: **1)** τη μετατροπή των φθαρτικών τμημάτων της σπειροειδούς αρτηρίας με την εμφύτευση ενδοαγγειακής τροφοβλάστης κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης και **2)** τη μετατροπή των τμημάτων των αγγείων στο μυομήτριο κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης. Η διαδικασία αυτή φέρεται να σχετίζεται με εκτεταμένο ινωδοειδές μετασχηματισμό του τοιχώματος και εκφυλισμό των μυϊκών στρωμάτων στο αρτηριακό τοίχωμα.
Αυτές οι αγγειακές αλλαγές έχουν ως αποτέλεσμα τη μετατροπή περίπου 100 με 150 σπειροειδών αρτηριολίων που επικοινωνούν μέσω πολλαπλών ανοιγμάτων στο μεσοσπλάχνιο χώρο.

Αντίθετα, στις εγκυμοσύνες που επιπλέκονται με προεκλαμψία ή με περιορισμό εμβρυϊκής ανάπτυξης, παρατηρείται ανεπαρκής μητρική αγγειακή απόκριση στην εμφύτευση.

Σε αυτές τις κυήσεις, οι ανωτέρω αγγειακές αλλαγές βρίσκονται συνήθως μόνο στα φθαρτικά τμήματα των μητροπλακούντιων αρτηριών. Ως εκ τούτου, οι αρτηρίες που βρίσκονται στο μυομήτριο διατηρούν τον μυϊκό και ελαστικό χιτώνα. Επιπλέον ο αριθμός των καλά αναπτυγμένων αρτηριολίων είναι μικρότερος από αυτόν στις κυήσεις με φυσιολογική αρτηριακή πίεση(Rothberger, S.,2013).

Αυτή η ανεπαρκής αγγειακή απόκριση κατά τη δημιουργία του πλακούντα οφείλεται στην αναστολή της δεύτερης φάσης εμφύτευσης της ενδοαγγειακής τροφοβλάστης περίπου τη 16η εβδομάδα της κύησης. Οι παθολογικές αλλαγές των αγγείων οδηγούν στον περιορισμό της αυξημένης αιματικής παροχής που απαιτεί η εμβρυοπλακουντική μονάδα στα τελευταία στάδια της κύησης και σχετίζονται με τη μειωμένη μητροπλακουντική αιματική ροή που συναντάται στην προεκλαμψία.

Μελέτες που έγιναν με βιοψία πλακούντα προερχόμενες από φυσιολογικές, προεκλαμπτικές και χρόνιας υπέρτασης κυήσεις έδειξαν μη φυσιολογικές αγγειακές αλλαγές σε όλες τις περιπτώσεις με πιο σοβαρή αυτή της οξείας αθηροσκλήρωσης. Επιπλέον, ο μέσος όρος του βάρους γέννησης των νεογνών ήταν σημαντικά μικρότερος στην ομάδα με αθηροσκληρωτικές βλάβες του πλακούντα.

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι τέτοιου είδους αγγειακές αλλαγές (αθηροσκλήρωση) μπορεί να παρατηρηθεί σε κυήσεις με φυσιολογική αρτηριακή πίεση που επιπλέκονται με υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου. Σε μελέτες με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο μεταβολών των αγγείων στη δομή του πλακούντα και της μήτρας παρατηρήθηκε εκτεταμένη βλάβη του ενδοθηλίου των αγγείων τόσο του πλακούντα όσο και της μήτρας σε προεκλαμπτικές γυναίκες. Η βλάβη φαίνεται ότι επηρεάζει τα μιτοχόνδρια του ενδοθηλίου, πράγμα που καταδεικνύει πιθανή μεταβολική διαδικασία. Η βλάβη των κυττάρων του ενδοθηλίου κυμαίνεται από οίδημα λόγω διόγκωσης του πυρήνα έως και πλήρη διάβρωση που σχετίζεται με την εναπόθεση ινικής στα κύτταρα.

Επιπλέον ο βαθμός και ο τύπος της βλάβης του ενδοθηλίου δε σχετίζεται με το βαθμό της υπέρτασης που εκδηλώνει η μητέρα(Rothberger, S.,2013).

3.7. ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ ΚΑΙ ΦΛΕΓΜΟΝΗ

Ο μηχανισμός με τον οποίο η ισχαιμία πλακούντα οδηγεί σε κλινικό σύνδρομο της προεκλαμψίας πιθανώς σχετίζεται με την παραγωγή πλακουντιακών παραγόντων, οι οποίοι εισέρχονται στην μητρική κυκλοφορία με αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία των ενδοεπιθηλιακών κυττάρων.

Η διαλυτή πρωτεΐνη FMS τυροσίνη κινάση 1 (sFlt-1) είναι μια πρωτεΐνη που παράγεται από τον πλακούντα. Λειτουργεί μέσω σύνδεσης με τον υποδοχέα του αγγειακού ενδοεπιθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF), και συνδέεται επίσης με τον αυξητικό παράγοντα του πλακούντα (PLGF). Αυξημένα επίπεδα αυτής της πρωτεΐνης στη μητρική κυκλοφορία οδηγούν σε μειωμένα επίπεδα ελεύθερων VEGF και ελεύθερων PLFG, με επακόλουθη δυσλειτουργία των ενδοεπιθηλιακών κυττάρων (Sibai, 2004).

Ο μητρικός ορός και τα επίπεδα του πλακούντα σε sFlt-1 αυξάνονται και φτάνουν σε τιμές πολύ υψηλότερες των φυσιολογικών στις εγκυμοσύνες που παρουσιάζουν λόγω προεκλαμψίας. Οι Maynard et al. (Maynard et al., 2003) έδειξαν πως ένας υδατοδιαλυτός υποδοχέας VEGF που μπορεί να προκύψει από τον πλακούντα (sFlt1), ανταγωνιστής των VEGF και PLGF, είναι αρρύθμιστος στις περιπτώσεις προεκλαμψίας, γεγονός που οδηγεί σε αυξημένα συστημικά επίπεδα sFlt1 που μειώνονται μετά τον τοκετό. Τα αυξημένα επίπεδα sFlt1 που βρίσκονται σε κυκλοφορία κατά την προεκλαμψία σχετίζονται με τα μειωμένα επίπεδα VEGF και PLGF ελεύθερων σε κυκλοφορία, με αποτέλεσμα την εμφάνιση δυσλειτουργιών στο ενδοθήλιο. Το μέγεθος της αύξησης των επιπέδων sFlt σχετίζεται με το βαθμό της σοβαρότητας της ασθένειας (Levine et al., 2004), γεγονός που δίνει ακόμη μεγαλύτερη βάση στην άποψη πως η ισορροπία της Flt, που είναι διαλυτή σε VEGF, αποτελεί μια από τις τελευταίες συνήθεις παθοφυσιολογικές νευρικές οδούς.

Τα επίπεδα PLGF του πρώτου τριμήνου στις γυναίκες, που πρόκειται στο μέλλον να εμφανίσουν προεκλαμψία αλλά και στις εγκυμοσύνες που παρουσιάζουν λόγω περιορισμένης ανάπτυξης του εμβρύου είναι μειωμένα, ενώ τα επίπεδα δεν διαφοροποιούνται από εκείνα των ελέγχων (Thadhani et al.,2004).

Επίσης, αυτά τα δεδομένα είναι συμβατά με τους φθαρτικούς αγγειογονιδιακούς παράγοντες ανάπτυξης, και πιο συγκεκριμένα την PLGF, καθώς αυτή είναι απαραίτητη για την πρώιμη ανάπτυξη του πλακούντα (η PLGF είναι χαμηλή τόσο στις περιπτώσεις περιορισμένης ανάπτυξης του εμβρύου όσο και στην προεκλαμψία) με τη μεταγενέστερη ανάμειξη της sFlt ν' αποτελεί σημάδι της διάσωσης του εμβρύου καθώς καθοδηγεί την αντίδραση της μητέρας, δηλ. τον βαθμό στον οποίο εκείνη θα εμφανίσει συστημική υπέρταση.

Αυτήν την υπόθεση υποστηρίζουν οι Levine κά., (Levine et al., 2004) που απέδειξαν πως κατά την διάρκεια των δυο τελευταίων μηνών της εγκυμοσύνης σε κυήσεις με πίεση στα φυσιολογικά επίπεδα, οι τιμές της sFlt-1 αυξήθηκαν και τα επίπεδα της PLGF μειώθηκαν.

Πρόσφατα, οι Levine και συνεργάτες διερεύνησαν τα επίπεδα της PLGF στα ούρα τόσο των εγκύων που εμφάνισαν προεκλαμψία όσο κι εκείνων που είχαν φυσιολογικό τοκετό.

Διαπίστωσαν πως μεταξύ των εγκύων με φυσιολογική πίεση, η PLGF στα ούρα αυξήθηκε στα πρώτα δυο τρίμηνα, φτάνοντας στο αποκορύφωμα μεταξύ της 29^{ης} και 32^{ης} εβδομάδας, και στη συνέχεια μειώθηκε. Μεταξύ των γυναικών που εντέλει εμφάνισαν προεκλαμψία, το μοτίβο της PLGF στα ούρα ήταν παρόμοιο αλλά τα επίπεδα ήταν σημαντικά μειωμένα αρχίζοντας να φθίνουν την 25^{η} με 28^{η} εβδομάδα. Υπήρχαν αρκετά σημαντικές διαφορές μεταξύ εκείνων που στη συνέχεια παρουσίασαν πρώιμη εμφάνιση προεκλαμψίας ή μεταξύ εκείνων που γέννησαν μικρά, σε σχέση με το αντίστοιχο στάδιο ανάπτυξης, βρέφη (Levine et al., 2005).

Στη διάρκεια της προηγούμενης δεκαετίας, η κατανόηση της μοριακής βάσης των παθοφυσιολογικών ανωμαλιών κατά την προεκλαμψία είχε φτάσει σε πρωτοφανές επίπεδο. Σήμερα, υπάρχει σαφής κατανόηση του ρόλου των μορίων προσκόλλησης των κυττάρων, των αγγειογενετικών πρωτεϊνών και της ενεργοποίησης του συστήματος δημιουργίας φλεγμονών κατά την παθογένεια μικρο-αγγειακών δυσλειτουργιών σε ασθενείς με προεκλαμψία (Sibai, 2004). Υπάρχουν σαφείς ενδείξεις πολύ μεγάλης φλεγμονώδους αντίδρασης (μη ομαλή παραγωγή κυτταροκίνης και ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων κυττάρων) σε γυναίκες με κλινικά ευρήματα προεκλαμψίας (Sargent, 2003). Ωστόσο, αυτή η έντονη φλεγμονώδης αντίδραση ήταν απούσα πριν την ανάπτυξη προεκλαμψίας.

Οι Faas κ.ά. ανέπτυξαν για την προεκλαμψία ένα πειραματικό μοντέλο με ζώα χορηγώντας με σύριγγα σε ποντικούς που εγκυμονούσαν μια πολύ χαμηλή δόση ενδοτοξίνης (1 mg/kg βάρους σώματος). Σ’ αυτό το μοντέλο με ποντίκια, οι χαμηλές δόσεις ενδοτοξίνης προκάλεσαν την εμφάνιση παθολογικών ευρημάτων που ήταν παρόμοια μ’ εκείνα που απαντώνται στην προεκλαμψία (αύξηση της αρτηριακής πίεσης, πρωτεϊνουρία, θρομβοκυττα-ροπενία και αλλαγές της νεφρικής ιστολογίας).

Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές αυτού του είδους όταν οι χαμηλές δόσεις ενδοτοξίνης χορηγήθηκαν σε ποντίκια που δεν εγκυμονούσαν. Μετρήθηκε επίσης η λειτουργική δραστηριότητα των μονοκυττάρων στην προεκλαμψία χρησιμοποιώντας ως υπόδειγμα τα ποντίκια. Διαπιστώθηκε πως η παραγωγή του παράγοντα νέκρωσης του μονοκυτταρικού όγκου-a (TNFa) μειώνονταν συστηματικά, ενώ η συνολικός αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων και ο αριθμός κοκκιοκυττάρων είχαν μειωθεί συστηματικά στα ποντίκια στα οποία είχε χορηγηθεί ενδοτοξίνη σε σχέση μ’ εκείνα που τους είχε χορηγηθεί αλατούχο διάλυμα(Rothberger, S.,2013).

Επειδή τα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα παρήγαγαν λιγότερο TNFa σ’ αυτό το ζωικό μοντέλο για την προεκλαμψία, οι εν λόγω ερευνητές υποστήριξαν πως αυτά τα μονοκύτταρα είχαν ανοχή στην ενδοτοξίνη και, επομένως, ήταν ενεργοποιημένα (Faas et al., 2004).

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης συμφωνούν με τις παρατηρήσεις περί των μετρήσεων αυξημένων επιπέδων κοκκιοκυττάρων και TNFa σε κάποιες γυναίκες με προεκλαμψία. Ωστόσο, παραμένει ασαφές αν η ανοχή που τα μονοκύτταρα επιδεικνύουν στην ενδοτοξίνη αποτελεί χαρακτηριστικό των γυναικών με προεκλαμψία (Sibai, 2004).

Οι πρόσφατες μελέτες που επιβεβαιώνουν τ' αυξημένα επίπεδα ασυμμετρικής διμεθυλαργινίνης στο διάστημα μεταξύ 23^{ης} και 25^{ης} εβδομάδας στις έγκυες γυναίκες που εμφανίζουν προεκλαμψία δίνουν ιδιαίτερη έμφαση στη σημασία της νευρικής οδού μονοξειδίου του αζώτου/ κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης. Οι δυσλειτουργίες στο ενδοθήλιο/ανώμαλη ενεργοποίηση των κυττάρων του ενδοθηλίου όταν συνδέονται με διαφοροποιήσεις στα επίπεδα του μονοξειδίου του αζώτου στην προεκλαμψία επεξηγούν τις περισσότερες τυπικές κλινικές εκδηλώσεις, συμπεριλαμβανο-μένης και της αυξημένης διαπερατότητας των κυττάρων του ενδοθηλίου και της αυξημένης συγκόλλησης αιμοπεταλίων (Savvidou et al., 2003).

3.8. ΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟ ΑΠΟΤΥΠΩΜΑ

Σύμφωνα με τη θεωρία της γενετικής διαμάχης, τα γονίδια του εμβρύου έχουν επιλεγεί προκειμένου ν' αυξήσουν τη μεταφορά θρεπτικών συστατικών στο έμβρυο, ενώ τα μητρικά γονίδια έχουν επιλεγεί για να περιορίζουν την υπερβολική μεταφορά του βέλτιστου επιπέδου. Το φαινόμενο του γενετικού αποτυπώματος υποδηλώνει πως υπάρχει παρόμοια διαμάχη εντός των εμβρυικών κυττάρων μεταξύ των γονιδίων που έχουν προκύψει από τη μητέρα και εκείνων που έχουν προκύψει από τον πατέρα.

Η υπόθεση της διαμάχης υπονοεί πως παράγοντες του πλακούντα (γονίδια του εμβρύου) δρουν με σκοπό την αύξηση του μητρικού BP, ενώ οι μητρικοί παράγοντες δρουν με σκοπό τη μείωση του BP. Η δυσλειτουργία των κυττάρων του ενδοθηλίου μπορεί να έχει εξελιχθεί ως στρατηγική διάσωσης του εμβρύου με στόχο την ενίσχυση της ανοχής εκτός του πλακούντα όταν η παροχή αίματος μέσω μήτρας –πλακούντα είναι ανεπαρκής (Sibai, 2005).

Οι Nilsson et al δημοσίευσαν ένα μοντέλο προσδιορίζοντας την τάση κληρονομικότητας για προεκλαμψία στο 31 τοις εκατό, και για υπέρταση κατά την κύηση στο 20 τοις εκατό. Είναι απίθανο να υπάρχει ένα κύριο γονίδιο προεκλαμψίας επειδή ένα γονίδιο αυτού του είδους θα είχε εξαλειφθεί κατά τη διάρκεια της εξέλιξης εκτός κι αν μετέφερε επίσης ένα πολύ μεγάλο πλεονέκτημα για την αναπαραγωγή. Είναι πιθανότερο ν' αποκαλυφθεί ένας αυξανόμενος αριθμός γονιδίων προδιάθεσης· πολλά από αυτά αλληλεπιδρούν με το μητρικό καρδιαγγειακό/ αιμοστατικό σύστημα ή τη ρύθμιση των μητρικών αντιδράσεων στις φλεγμονές (Nillson et al., 2004).

Μελέτες διασύνδεσης του εύρους των γονιδιωμάτων ταυτοποίησαν τουλάχιστον τρεις τύπους (loci) προεκλαμψίας που παρουσιάζουν σημαντική διασύνδεση: **α)** 2p12 (lod 4.77, 94.05 cM, D2S286, Iceland), **β)** 2p25 (μη παραμετρικό αποτέλεσμα διασύνδεσης 3, 77, 21.70 cM D2S168), και **γ)** 9p13 (NPL 3.74, 3890 cM, D9169). Αυτοί οι τύποι κατανέμονται διαφορετικά στους πληθυσμούς. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί πως οι τύποι επεξηγούν μόνον ένα σχετικά μικρό ποσοστό των συνολικών υποθέσεων προεκλαμψίας. Επίσης, αν και αυτές οι μελέτες διασύνδεσης υποδηλούν μητρική προδιάθεση, δεν αποκλείουν την επιπρόσθετη εμπλοκή των γονιδίων του εμβρύου (Oudejans et al, 2004).

Κάτι ακόμη που θα πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψη είναι οι σοβαρές συνέπειες που έχουν και η λεγόμενη εμβρυική καταγωγή της υπόθεσης της ενήλικης νόσου σύμφωνα με την οποία ένα εχθρικό ενδογαστρικό περιβάλλον για το έμβρυο μπορεί ν' αποτελέσει το υπόστρωμα για το σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη, τις σχετιζόμενες με αυτό δυσλειτουργίες του ενδοθηλίου, και κατά συνέπεια, και του αυξανόμενου κινδύνου για προεκλαμψία (Sibai, 2005).

Οι επιγενετικοί παράγοντες ή η αποτύπωση επίσης συνδράμουν στην εμφάνιση του προβλήματος της προεκλαμψίας. Μια άμεση απόδειξη του σημαντικού ρόλου της αποτύπωσης δημοσιεύτηκε πρόσφατα από τους Oudejans et al. Οι Oudejans et al. επιβεβαιώνουν την προδιάθεση στο χρωμόσωμα 10q22.1. Η ανάλυση έδειξε διαφοροποίηση ανάλογα με τον γονέα προέλευσης: διαπιστώθηκε μέγιστη αλληλόμορφη κατανομή στα πληγέντα αμφιθαλή (sibs) που προέκυψαν από τη μητέρα αλλά όχι και σε εκείνα που προέκυψαν από τον πατέρα (Oudejans et al, 2004).

3.9. ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΩΝ ΠΡΟΣΤΑΝΟΕΙΔΩΝ

Πολλοί μελετητές έχουν περιγράψει τις διαφόρων ειδών προσταγλανδίνες και τους μεταβολίτες τους σε όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Καταμέτρησαν τις συγκεντρώσεις των ουσιών αυτών στο πλάσμα, τον ορό, το αμνιακό υγρό, τους ιστούς του πλακούντα, τα ούρα και το αίμα του λώρου. Τα δεδομένα παρουσιάζουν ανακολουθίες, αντανακλώντας τις διαφορές στη μεθοδολογία

Στη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η παραγωγή προστανοειδών αυξάνεται τόσο στους μητρικούς όσο και στους εμβρυοπλακούντιους ιστούς. Η προστακυκλίνη παράγεται τόσο στο αγγειακό ενδοθήλιο όσο και στο νεφρικό φλοιό. Είναι ισχυρός αγγειοδιασταλτικός και αναστολέας της συγκόλλησης αιμοπεταλίων. Η θρομβοξάνη A_2 (TXA_2) παράγεται από τα αιμοπετάλια και τους θρομβοπλάστες.

Επομένως, αυτά τα εικοσανοειδή έχουν αντίθετα αποτελέσματα και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου και της αγγειακής ροής του αίματος (Sibai, 2004).

Έχουν συσχετισθεί αλλαγές στην παραγωγή προσταγλανδίνης ή στον καταβολισμό μητροπλακούντιων και ομφαλικών ιστών με την εμφάνιση προεκλαμψίας, παρόλο που οι αναφορές αυτές παρουσιάζουν ασυνέπειες. Αυτές οι ασυνέπειες είναι πιθανόν ν' αντανακλούν κάποια εγγενή προβλήματα στη μέτρηση των προσταγλανδινών και στα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της προεκλαμψίας. Η ανισορροπία στην παραγωγή προσταγλανδινών ή στον καταβολισμό τους έχει θεωρηθεί υπεύθυνη για τις παθοφυσιολογικές αλλαγές κατά την προεκλαμψία. Ωστόσο, ο ακριβής ρόλος με τον οποίο οι προσταγλανδίνες εμπλέκονται στην αιτιολόγηση της προεκλαμψίας παραμένει ασαφής. (Sibai, 2004)

Οι Mills και οι συνεργάτες διερεύνησαν την έκκριση των μεταβολιτών της προσταγλανδίνης I_2 (PGI_2) και της TXA_2 που βρίσκονται στα ούρα όπως είχαν καταμετρηθεί αντιστοίχως πριν την 22^{η} εβδομάδα, μεταξύ 26^{ης} και 29^{ης} εβδομάδας και στην 36^{η} εβδομάδα μεταξύ 134 γυναικών που εμφάνισαν εντέλει προεκλαμψία και 134 γυναικών που παρέμειναν στα φυσιολογικά επίπεδα πίεσης. Οι ερευνητές διαπίστωσαν μειωμένη παραγωγή PGI_2 και καμία αύξηση στην παραγωγή TXA_2 ήδη μεταξύ 13^{ης} και 16^{ης} εβδομάδας στις γυναίκες που εμφάνισαν εντέλει προεκλαμψία. Επίσης, η αναλογία του μεταβολίτη TXA_2 ως προς τον μεταβολίτη PGI_2 ήταν κατά 24 τοις εκατό υψηλότερη καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης στις γυναίκες με προεκλαμψία.

3.10. ΛΙΠΙΔΙΚΑ ΥΠΕΡΟΞΕΙΔΙΑ, ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΡΙΖΕΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ

Προκύπτουν διαρκώς ενδείξεις πως τα λιπιδικά υπεροξείδια και οι ελεύθερες απτοφόρες (radical) ομάδες μπορεί να κατέχουν σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση προεκλαμψίας. Τα ιόντα του υπεροξειδίου μπορεί να είναι κυτταροτοξικά για τα κύτταρα αλλάζοντας τα χαρακτηριστικά της κυφελοειδούς μεμβράνης και προκαλώντας υπεροξείδωση της λιπιδικής μεμβράνης. Οι ανεβασμένες τιμές συγκέντρωσης στο πλάσμα υποπροϊόντων της οξείδωσης των ελεύθερων απτοφόρων ομάδων προηγούνται της ανάπτυξης προεκλαμψίας. Επίσης, κάποιες μελέτες ανέφεραν χαμηλότερη αντιοξειδωτική δραστηριότητα του ορού σε ασθενείς με προεκλαμψία σε σχέση με τις εγκυμοσύνες όπου η πίεση παραμένει σε φυσιολογικά επίπεδα (Aly et al., 2004, Moretti, 2004).

Μεγάλο μέρος της αντιπαράθεσης γύρω από την οξειδωτική πίεση σχετίζεται με την ασάφεια των δεικτών. Μια πρόσφατη μελέτη των Moretti et al. μέτρησε την “on-line” οξειδωτική πίεση κατά την εκπνοή και επιβεβαιώθηκε η εμφάνιση μεγαλύτερου οξειδωτικού στρες στις γυναίκες με προεκλαμψία συγκριτικά ελέγχοντας τόσο τις εγκυμοσύνες χωρίς όσο και τις μη εγκύους (Moretti, et al., 2004).

3.11. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η προεκλαμψία αποτελεί ένα κλινικό σύνδρομο που περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα ενδείξεων και συμπτωμάτων τα οποία έχουν παρατηρηθεί κλινικά ότι αναπτύσσονται είτε μεμονωμένα είτε σε διάφορους συνδυασμούς. Η αυξημένη αρτηριακή πίεση αποτελεί χαρακτηριστικό σύμπτωμα που βοηθά στη σωστή διάγνωση της ασθένειας. Ωστόσο, τα πρόσφατα στοιχεία υποδηλώνουν πως σε κάποιους ασθενείς, η ασθένεια μπορεί να εκδηλωθεί με τη μορφή είτε διαρροής στα τριχοειδή αγγεία (ασκίτες, πρωτεϊνουρία) είτε μ' ένα ευρύ φάσμα οργανικής δυσλειτουργίας. Αυτοί οι ασθενείς συνήθως παρουσιάζουν κλινικές εκδηλώσεις που δεν είναι τυπικές της προεκλαμψίας (π.χ. η υπέρταση απουσιάζει) (Sibai, 2003).

Η διάγνωση της προεκλαμψίας και η αξιολόγηση της σοβαρότητας με την οποία πρόκειται να εξελιχθεί η ασθένεια βασίζονται σε γενικές γραμμές στη μητρική αρτηριακή πίεση.

Υπάρχουν πολλοί παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την μέτρηση της αρτηριακής πίεσης με σφυγμομανόμετρο, συμπεριλαμβανομένων της ακρίβειας του χρησιμοποιούμενου εξοπλισμού, του μεγέθους της χειροπέδης, της διάρκειας της περιόδου ξεκούρασης πριν την καταγραφή, τη στάση του σώματος του ασθενούς και της φάσης Korotkoff που έχει χρησιμοποιηθεί (φάση IV ή φάση V για τη διαστολική μέτρηση της αρτηριακής πίεσης(Rothberger, S.,2013).

Ο Steer συστήνει να καταγράφονται όλες οι τιμές της BP με τη γυναίκα σε καθιστή θέση για τους ασθενείς που δεν έχουν κάνει εισαγωγή ή σε ημι-κεκλιμένη θέση για όσους νοσηλεύονται ήδη. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται αποκλειστικά το δεξί χέρι, το οποίο είναι απαραίτητο να έχει τοποθετηθεί οριζοντίως στο ύψος της καρδιάς. Για τις μετρήσεις της διαστολικής BP, θα πρέπει να καταγραφούν και οι δυο φάσεις. Αυτό έχει μεγάλη σημασία, επειδή τα επίπεδα που μετρώνται στη IV είναι περίπου 5 με 10 mm Hg υψηλότερα από εκείνα που μετρώνται στη φάση V. Οι Lopez et al. συνέκριναν τις φάσεις Korotkoff IV και V σε σύνολο 1.194 εγκύων που βρίσκονταν στην πρώτη τους κύηση που παρακολουθήθηκαν από την 20^{η} εβδομάδα της εγκυμοσύνης τους μέχρι και τον τοκετό. Οι μετρήσεις BP έγιναν με σφυγμομανόμετρα τυχαίου-μηδέν και καταγράφηκαν σε ύπτια, πλευρική και καθήμενη στάση.

Οι Lopez κά. διαπίστωσαν πως η επικράτηση της υπέρτασης (διαστολική BP 90 mm Hg ή υψηλότερη με διαφορά μέτρησης 6 ωρών) όταν χρησιμοποιούνταν η φάση IV ήταν διπλάσια απ' ό,τι όταν χρησιμοποιούνταν η φάση V (Rothberger, S.,2013).

Η διάγνωση της προεκλαμψίας προϋποθέτει την παρουσία αυξημένης BP μαζί με πρωτεϊνουρία. Η παρουσία πρωτεϊνουρίας προσδιορίζεται συνήθως με τη χρήση είτε dipstick είτε της αναλογίας πρωτεΐνης/ κρεατινίνης σε τυχαία δείγματα ούρων. Η συγκέντρωση πρωτεΐνης στα ούρα διαφοροποιείται έντονα. Επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των μολύνσεων, της ειδικής βαρύτητας των ούρων, του pH, της άσκησης και της στάσης του σώματος. Επιπλέον, η έκκριση πρωτεΐνης/κρεατινίνης στα ούρα παρουσιάζει πολύ μεγάλες διαφοροποιήσεις στους ασθενείς με προεκλαμψία. Επιπλέον, η συνολική αναλογία πρωτεΐνης προς κρεατινίνη συσχετίζονται ελάχιστα με τα ποσοστά πρωτεϊνουρίας που εντοπίζονται στους εικοσιτετράωρους προσδιορισμούς των ούρων στις γυναίκες με υπέρταση κατά την εγκυμοσύνη. Επομένως, το καθοριστικό τεστ για τη διάγνωση της πρωτεϊνουρίας θα πρέπει να είναι ο ποσοτικός προσδιορισμός της συνολικής έκκρισης της πρωτεΐνης ανά εικοσιτετράωρο. Η διάγνωση των σοβαρών περιπτώσεων προεκλαμψίας προϋποθέτει την καταγραφή πρωτεϊνουρίας μεγαλύτερης των 5 g/24 ώρες. Η χρήση των μετρήσεων με χρωματομετρικές ταινίες εμβάπτισης στα ούρα (≥ 3+) είναι ανεπαρκής (Sibai, 2003, Kieler, 2003, Waugh et al., 2004).

Τα παραδοσιακά κριτήρια επιβεβαίωσης της προεκλαμψίας (εκ νέου εμφάνιση υπέρτασης και πρωτεϊνουρία μετά την 20^{η} εβδομάδα κύησης) είναι κατάλληλα προς χρήση για την πλειοψηφία των γυναικών που έχουν υγιή πρώτη κύηση. Ωστόσο, σε κάποιες γυναίκες, η ανάπτυξη σοβαρής υπέρτασης κατά την κύηση (χωρίς πρωτεϊνουρία) συσχετίζεται με μεγαλύτερα ποσοστά μητρικής θνησιμότητας και θνησιμότητας κατά τον τοκετό συγκριτικά με τις γυναίκες που εμφάνισαν ήπια προεκλαμψία (Sibai, 2003).

Επίσης, έχει παρατηρηθεί πως σε ποσοστό 10 με 15 τοις εκατό των γυναικών που αναπτύσσουν το σύνδρομο της αιμόλυσης και 20 με 25 τοις εκατό εκείνων που εμφανίζουν εκλαμψία, δεν εκδηλώνεται καθόλου υπέρταση ή πρωτεϊνουρία, υψηλότερες τιμές ενζύμων του ήπατος ή χαμηλότερες τιμές αιμοπεταλίων (σύνδρομο HELLP) (Sibai, 2005, Sibai, 2004).

Τα κριτήρια που προαναφέρθηκαν δεν είναι αξιόπιστα για τις γυναίκες που παρουσιάζουν είτε υπέρταση είτε πρωτεϊνουρία πριν την εικοστή εβδομάδα της κύησης, ιδιαίτερα για εκείνες που λαμβάνουν αντι-υπερτασικά φάρμακα. Εξαιτίας των φυσιολογικών αλλαγών κατά την προχωρημένη κύηση που επιφέρουν αύξηση των τιμών της μητρικής αρτηριακής πίεσης και της έκκρισης πρωτεΐνης στις γυναίκες αυτές, συστήνεται η χρήση πιο αυστηρών κριτηρίων για τη διάγνωση της προεκλαμψίας στις γυναίκες με προϋπάρχουσα μικρο-αγγειακή ασθένεια (Sibai, 2005).

3.12. ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑΣ

Η εξέταση της παγκόσμιας βιβλιογραφίας αποκαλύπτει πως έχουν προταθεί περισσότερα από 100 κλινικά, βιοφυσιολογικά και βιοφυσικά τεστ για την πρόγνωση ή διάγνωση του κινδύνου για τη μελλοντική ανάπτυξη της ασθένειας. Τα αποτελέσματα των συγκεντρωτικών δεδομένων που προκύπτουν από τα διάφορα τεστ και η έλλειψη ομοφωνίας μεταξύ των τεστ υπονοούν πως κανένα από αυτά τα κλινικά τεστ είναι αρκούντως αξιόπιστο για να χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστικό τεστ στην καθημερινή πρακτική στην κλινική (Tjoa et al., 2004).

Πολυάριθμοι είναι οι βιοχημικοί δείκτες που έχουν προταθεί για τον εντοπισμό των γυναικών που πρόκειται ν' αναπτύξουν προεκλαμψία. Αυτοί οι βιοχημικοί δείκτες σε γενικές γραμμές επιλέγηκαν με βάση τις ειδικές παθοφυσιολογικές ανωμαλίες που έχουν αναφερθεί πως σχετίζονται με την προεκλαμψία (Tjoa et al., 2004). Συνεπώς, αυτοί οι δείκτες έχουν συμπεριλάβει δείκτες για τη δυσλειτουργία του πλακούντα, την ενεργοποίηση του ενδοθηλίου και της πήξης, της αγγειογέννησης, καθώς και δείκτες συστημικών φλεγμονών.

Ωστόσο, τα αποτελέσματα των διαφόρων μελετών αξιολόγησης της αξιοπιστίας αυτών των δεικτών ως προς την ικανότητα πρόγνωσης της προεκλαμψίας παρουσιάζουν ανακολουθίες, και πολλοί από αυτούς τους δείκτες πάσχουν από πλήρη αδυναμία ακριβούς πρόγνωσης και απουσία τιμών πρόβλεψης προς καθημερινή κλινική χρήση (Sargent et al., 2003, Tjoa et al., 2004, Savvidou et al., 2003).

Ο υπέρηχος Doppler αποτελεί μια χρήσιμη μέθοδο αξιολόγησης της ταχύτητας ροής του αρτηριακού αίματος της μήτρας κατά το δεύτερο τρίμηνο. Η ροομετρία Doppler των μητριαίων αρτηριών όταν δεν εμφανίζει φυσιολογικές τιμές χαρακτηρίζεται από υψηλό δείκτη αντίστασης ή από την παρουσία πρώιμου διαστολικού ανοίγματος (μονόπλευρο ή αμφίπλευρο).Οι εγκυμοσύνες που έχουν παρουσιάσει πρόβλημα λόγω μη φυσιολογικών αρτηριακών ευρημάτων με Doppler (κυματόμορφη notch) κατά το δεύτερο τρίμηνο συσχετίζονται με μεγαλύτερη αύξηση του ρυθμού προεκλαμψίας(Rothberger, S.,2013).

Απο τις 12 εβδομάδες κύησης μπορεί να εκτιμηθεί ο αριθμός των γυναικών που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν πρώιμη προεκλαμψία (πριν τις 34 εβδομάδες), μετρώντας με την εξέταση Doppler τη ροή αίματος στις μητριαίες αρτηρίες της εγκύου.Η ίδια εξέταση επαναλαμβάνεται στις 22 εβδομάδες (υπερηχογράφημα Β επιπέδου).

3.13. ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑΣ

Η λήψη χαμηλής δοσολογίας ασπιρίνη πριν το βραδινό ύπνο μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο προεκλαμψίας, αιτία πρόωρου τοκετού, αλλά και μητρικού και εμβρυϊκού θανάτου σπανιότερα.Όπως αναφέρεται σε άρθρο στο επιστημονικό έντυπο New England Journal of Medicine ερευνητές του Πανεπιστημίου του Έξετερ στη Μ. Βρετανία, με επικεφαλής τον κύπριο καθηγητή Εμβρυϊκής Ιατρικής στο Βασιλικό Κολέγιο του Λονδίνου, Κύπρο Νικολαΐδη, παρατήρησαν ότι η χορήγηση 150 mg ασπιρίνης σε εγκύους οδήγησε σε 62% μείωση του ποσοστού της πρόωρης προεκλαμψίας, που θα συντελούσε σε τοκετό πριν την 37η εβδομάδα κυοφορίας.Επίσης, οι επιστήμονες παρατήρησαν 82% μείωση στο ποσοστό της πολύ πρώιμης προεκλαμψίας, που θα συντελούσε δηλαδή σε τοκετό πριν την 34η εβδομάδα της κύησης.

Η διπλή μελέτη

Στη διπλή-τυφλή ελεγχόμενη μελέτη έλαβαν μέρος 1.776 γυναίκες με υψηλό κίνδυνο πρόωρης προεκλαμψίας και επιβεβαιώθηκε η χαμηλότερη συχνότητα της πάθησης στις γυναίκες που έπαιρναν ασπιρίνη, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

Πρόωρη προεκλαμψία εκδηλώθηκε σε 13 γυναίκες (1,6%) της ομάδας που πήρε ασπιρίνη, συγκριτικά με 35 (4,3%) της ομάδας ελέγχου. Οι έγκυες γυναίκες πήραν 150 mg ασπιρίνης την ημέρα από 11 έως 14 εβδομάδες κύησης μέχρι και την 36η εβδομάδα(Rothberger, S.,2013).

<u>Μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη προεκλαμψίας είναι:</u>

1)η χαμηλή δόση ασπιρίνης(100- 150mg το βράδυ)

2) τα συμπληρώματα διατροφής (πρωτεΐνη),

3) το ασβέστιο,

4) το μαγνήσιο,

5) ο ψευδάργυρος,

6) τα αντιυπερτασικά φάρμακα συμπεριλαμβανομένων των διουρητικών,

7) τα αντιθρομβωτικά,

8, η υψηλή σε πρωτεΐνες και δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε αλάτι,

9) η διπυριδαμόλη,

10) η ηπαρίνη,

11) οι βιταμίνες Ε και C.

3.14. ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ

Η σχέση μεταξύ διατροφικής πρόσληψης ασβεστίου και υπέρτασης έχει αποτελέσει αντικείμενο πολλών πειραματικών μελετών και μελετών που βασίζονται στην παρατήρηση. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν αποδείξει την αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ πρόσληψης ασβεστίου και μητρικής αρτηριακής πίεσης, και τις επιπτώσεις τόσο της προεκλαμψίας όσο και της εκλαμψίας. Θεωρείται πως στην κατασταλτική δράση που έχει το ασβέστιο στη BP υπάρχουν ενδιάμεσες φάσεις με διαφοροποιήσεις στη νεφρική δραστηριότητα του πλάσματος και της παραθυροειδούς ορμόνης. Επίσης, τα συμπληρώματα ασβεστίου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει παρατηρηθεί πως περιορίζουν την ευαισθησία των αγγείων σε αγγειοτενσίνη II.

3.15. ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Υπάρχουν εννέα κλινικές μελέτες οι οποίες συγκρίνουν τη χρήση του ασβεστίου σε σχέση με την απουσία θεραπείας ή με placebo στην εγκυμοσύνη. Οι δοκιμές αυτές διαφέρουν ως προς τους πληθυσμούς που μελετήθηκαν (χαμηλού κινδύνου ή υψηλού κινδύνου για διαταραχές υπέρτασης στην εγκυμοσύνη), το σχεδιασμό (τυχαία επιλογή, διπλός άγνωστος ή χρήση placebo), το χρόνο της κύησης κατά την εγγραφή ($20^{η}$ με $32^{η}$ εβδομάδα κύησης), το μέγεθος του δείγματος σε κάθε ομάδα (εύρος, 22 με 588), τη δοσολογία του στοιχειώδους ασβεστίου που χρησιμοποιήθηκε (156 με 2,000 mg/ημέρα), καθώς και τον ορισμό των διαταραχών υπέρτασης της εγκυμοσύνης.

Πίνακας 5: Δοκιμές με τυχαία επιλογή χορήγησης συμπληρώματος ασβεστίου για την πρόληψη της προεκλαμψίας

		ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ		ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ	
ΜΕΛΕΤΗ	**ΕΓΓΡΑΦΗ GA (WK)**	**ΑΣΒΕΣΤΙΟ**	**PLACEBO**	**ΑΣΒΕΣΤΙΟ**	**PLACEBO**
Lopez-Jaramillo et al.[*]	124	55	51	3.6	23.5
Lopez-Jaramillo et al.[†]	24–32	22	34	0.0	23.5
Villar and Repke [*]	24	90	88	0.0	3.4
Belizan et al. [*]	20	579	588	2.6	3.9
Sanchez-Ramos et al.[†]	24–28	29	34	13.8	44.1
Levine et al.[*]	13–21	2,296	2,294	6.9	7.3
Lopez-Jara-millo et al. [*]	20	125	135	3.2	15.5
Hererra et al. [†]	28–32	43	43	9.4	37.2
Crowther et al. [*]	13–24	227	224	4.4	10.0
Rogers et al.	22–32	144	75	5.6	9.3

[*] Άτοκες γυναίκες.

[†] Δοκιμή με αγγειοτενσίνη ΙΙ.

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

Στην ανασκόπηση Cochrane, η χορήγηση συμπληρωμάτων ασβεστίου συνδέθηκε με μείωση της υπέρτασης· περιορισμένη προεκλαμψία, ειδικά για όσες βρίσκονται στην ομάδα υψηλού κινδύνου και με χαμηλή βασική πρόσληψη ασβεστίου μέσω της δίαιτας (για όσες έχουν επαρκή πρόσληψη ασβεστίου, η διαφορά δεν είχε στατιστική σημασία). Στις δοκιμές που εξετάζονται, δεν καταγράφηκαν παρενέργειες από τη συμπληρωματική λήψη ασβεστίου. Ωστόσο, η μείωση δεν αντανακλάστηκε στην συνολική μείωση των πρώιμων τοκετών ή στους θανάτους των νεογνών. Στη μεγαλύτερη δοκιμή που έγινε μέχρι σήμερα, από τις 4.589 γυναίκες σε αναπτυγμένες χώρες, δεν παρατηρήθηκε καμία πτώση στον ρυθμό της προεκλαμψίας ή στη σοβαρότητα ή το χρόνο που εκδηλώθηκε μετά τη λήψη των συμπληρωμάτων ασβεστίου. Προς το παρόν, το όφελος της χορήγησης συμπληρωμάτων ασβεστίου για την πρόληψη της προεκλαμψίας σε γυναίκες με χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου μέσω της διατροφής παραμένει ασαφές (Sibai, 2005).

Δύο συστηματικές έρευνες έδειξαν ένα συνολικά υψηλότερο ποσοστό θρομβοφιλίας σε γυναίκες με προεκλαμψία σε σχέση με τους ελέγχους. Πρόσφατα, μια σειρά μελετών έχουν αποτύχει να αναπαράγουν αυτά τα συμπεράσματα. Η ανομοιότητα στα αποτελέσματα μπορεί να θεωρηθεί ότι αντικατοπτρίζει την ετερογένεια των υπό μελέτη γυναικών. Οι περισσότερες αρνητικές μελέτες περιλαμβάνουν κυρίως περιπτώσεις νόσου στα τέλη του τρίτου τριμήνου.

Στη μελέτη των Mello et al. (Mello et al. 2005), η οποία περιελάμβανε το μεγαλύτερο δείγμα προεκλαμπτικών ασθενών μέχρι στιγμής, προκύπτει σαφώς η διαφορική παρουσία των γυναικών με θρομβοφιλία με πολύ πρόωρη-σοβαρή εκδήλωση της νόσου (γέννα < 28 εβδομάδες) σε σχέση με γυναίκες που ζητούν να γεννήσουν κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου (Lin, August, 2005).

3.16. ΒΙΤΑΜΙΝΗ C ΚΑΙ Ε

Μια πρόσφατη μελέτη υποστήριξε πως υπάρχουν ευεργετικά αποτελέσματα από τη χορήγηση φαρμακολογικών δόσεων βιταμίνης Ε και C στις γυναίκες που διαγνώστηκε πως διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας μέσω της μη ομαλής μέτρησης της ταχύτητας μητρικής ροής. Ωστόσο, η μελέτη έχει περιορισμένο μέγεθος δείγματος και θα πρέπει να διασταυρωθεί και με άλλους πληθυσμούς.

Αντιθέτως, μια άλλη δοκιμή με τη μέθοδο της τυχαίας επιλογής με περιορισμένο μέγεθος δείγματος σε γυναίκες υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση προεκλαμψίας διαπίστωσε πως δεν υπήρχε καμία μείωση του ρυθμού προεκλαμψίας με τη χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης C και Ε (Beazley et al., 2005).

Τέλος, έχει σημασία να δώσουμε έμφαση στο γεγονός πως οι περισσότερες θετικές δοκιμές διαπιστώνουν όφελος στην πρόληψη της προεκλαμψίας όπως αυτή περιγράφεται θεωρητικά, όχι όμως και στο αποτέλεσμα της εγκυμοσύνης (Sibai, 2005).

3.17. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΤΗΣ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑΣ

Οι γυναίκες με προεκλαμψία είναι πιθανόν να παρουσιάσουν ένα πολυσύνθετο σύμπτωμα που διαφοροποιείται από την ελάχιστη αύξηση της ΒΡ έως τις διαταραχές σε πολλαπλά οργανικά συστήματα. Το αιματολογικό, ηπατικό και νεφρικό σύστημα είναι εκείνα που είναι πιο πιθανότερο να εμπλακούν.

3.17.1 Νεφρική λειτουργία

Η νεφρική ροή του πλάσματος και ο ρυθμός του σπειραματικού φιλτραρίσματος (GFR) αυξάνονται κατά τη διάρκεια μιας ομαλής εγκυμοσύνης. Οι αλλαγές αυτές είναι υπεύθυνες για μια πτώση που παρατηρείται στα επίπεδα της κρεατινίνης ορού, της ουρίας και του ουρικού οξέως. Στην προεκλαμψία, οι αγγειακοί σπασμοί και το σπειραματικό οίδημα στα τριχοειδή αγγεία του ενδοθηλίου (σπειραματική ενδοθηλίωση) έχουν ως αποτέλεσμα τη μέση μείωση του GFR κατά 25 τοις εκατό σε σχέση με τις τιμές της φυσιολογικής εγκυμοσύνης. Η κρεατινίνη ορού σπάνια αυξάνει στην προεκλαμψία, ωστόσο το ουρικό οξύ συνήθως ανεβαίνει. Σε μια μελέτη 200 γυναικών με ήπια προεκλαμψία σε προχωρημένη κύηση, οι Sibai et al. διαπίστωσαν πως η μέση κρεατινίνη ορού ήταν 0.80 mg/dl, το μέσο ουρικό οξύ 6.1 mg/dl, και η μέση κάθαρση κρεατινίνης 112 ml/λεπτό. Σε άλλη μελέτη που ακολούθησε σε δείγμα 95 γυναικών με σοβαρή προεκλαμψία, οι Sibai και συνεργάτες ανέφεραν μέση τιμή κρεατινίνης ορού 0.91 mg/dl, μέση τιμή ουρικού οξέως 6.6 mg/dl, και μέση κάθαρση κρεατινίνης 100 ml/λεπτό.

Η κλινική σημασία των ανεβασμένων επιπέδων ουρικού οξέως στην προεκλαμψία/ εκλαμψία παραμένει συγκεχυμένη. Η υπαιρουραιμία συνδέεται με τη νεφρική δυσλειτουργία, την ιδιαιτέρως μειωμένη νεφρική σωληναριακή έκκριση, και έχει σταθερά συσχετιστεί με την σπειραματική ενδοθηλίωση. Επίσης, έχει συσχετιστεί με τη αυξημένη οξειδωτική πίεση στην προεκλαμψία.

Παρά το γεγονός πως τα επίπεδα του ουρικού οξέως είναι πιο υψηλά στις γυναίκες με προεκλαμψία, το τεστ αυτό δεν έχει ιδιαίτερη ευαισθησία και δεν εξειδικεύεται στη διάγνωση της προεκλαμψίας.

Οι Lim και συνεργάτες μελέτησαν τα ευρήματα του ουρικού οξέος σε 344 γυναίκες με διαταραχές υπέρτασης κατά την εγκυμοσύνη. Διαπιστώθηκε σημαντική σύμπτωση τιμών μεταξύ των δυο ομάδων. Η μείωση των 5.5 mg/dl είναι μόνον κατά 69 τοις εκατό ευαίσθητη και κατά 51 τοις εκατό ειδικά για τη διάγνωση της προεκλαμψίας.

Αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέως πλέον των 6 mg/dl διαπιστώνονται συχνά και σε γυναίκες με πολλαπλές κυήσεις με φυσιολογική πίεση. Ως αποτέλεσμα αυτού, κάποιοι συγγραφείς πρότειναν την καθιέρωση της διάγνωσης της προεκλαμψίας με βάση τις αυξημένες τιμές ουρικού οξέος, όπου το ανώτερο επίπεδο θα πρέπει να προσαρμόζεται σε όσες έχουν πολλαπλή κύηση. Ανεβασμένες τιμές ουρικού οξέος διαπιστώνονται επίσης σε γυναίκες με οξύ λιπώδες ήπαρ κατά την εγκυμοσύνη και υποκείμενη νεφρική νόσο. Επίσης, έχει προταθεί να μην χρησιμοποιούνται οι τιμές του ουρικού οξέος ως ένδειξη για τοκετό στις γυναίκες με προεκλαμψία(Rothberger, S.,2013).

3.17.2. Ηπατική λειτουργία

Το συκώτι δεν έχει πρωτογενή ανάμιξη στην εκδήλωση προεκλαμψίας, ενώ έχει παρατηρηθεί εμπλοκή του ήπατος μόνο στο 10 τοις εκατό των γυναικών με σοβαρή προεκλαμψία. Στα τοιχώματα των ηπατικών αιματικών κόλπων έχουν βρεθεί εναποθέσεις φιμπρίνης (ινωδογόνου) σε ασθενείς με προεκλαμψία χωρίς εργαστηριακές ή ιστολογικές ενδείξεις ηπατικής εμπλοκής.

Όταν πράγματι παρατηρείται ηπατική δυσλειτουργία στην προεκλαμψία, συχνότερη είναι η ήπια αύξηση του ορού τρανσαμινάσης. Η χολερυθρίνη σπάνια αυξάνει στην προεκλαμψία, όταν όμως αυξάνει, κυριαρχεί το έμμεσο ποσοστό. Τα ανεβασμένα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων αποτελούν μέρος του συνδρόμου HELLP, μια εκδοχή σοβαρής επιληψίας (Sibai, 2004).

3.17.3. Αιματολογικές αλλαγές

Πολλές μελέτες αξιολογούν τις αιματολογικές ανωμαλίες που εμφανίζονται σε γυναίκες με προεκλαμψία. Το πεπτίδιο Α του ινωδογόνου του πλάσματος, τα επίπεδα D-dimer, και τα σύμπλοκα θρομβίνης- αντιθρομβίνης που είναι σε κυκλοφορία είναι πιο υψηλά στις γυναίκες με προεκλαμψία σε σχέση με τις γυναίκες που έχουν φυσιολογική εγκυμοσύνη. Αντιθέτως, η δράση του πλάσματος αντιθρομβίνης ΙΙΙ περιορίζεται. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ενισχυμένη παραγωγή θρομβίνης.

Η παραγωγή ινωδογόνου πλάσματος αυξάνεται σταδιακά κατά την εγκυμοσύνη. Όταν έγινε σύγκριση μιας ομάδας 50 γυναικών με σοβαρή προεκλαμψία με 50 γυναίκες με φυσιολογική πίεση που βρίσκονταν στην ίδια περίοδο κύησης, δεν βρέθηκαν διαφορές στα μέσα επίπεδα γένεσης ινωδογόνου πλάσματος μεταξύ των δυο ομάδων. Σε γενικές γραμμές, τα επίπεδα γένεσης ινωδογόνου πλάσματος σπάνια μειώνονται στις γυναίκες με προεκλαμψία όπου δεν παρατηρείται αποκόλληση πλακούντα(Rothberger, S.,2013).

Συνηθέστερη αιματολογική ανωμαλία στις γυναίκες με προεκλαμψία είναι η θρομβοκυτταροπενία. Αυτή συσχετίζεται με τη σοβαρότητα της πορείας της ασθένειας και την παρουσία ή απουσία αποκόλλησης πλακούντα. Επίσης, έχει αναφερθεί καταμέτρηση αιμοπεταλίων χαμηλότερη των 150,000/mm^3 στο 32 με 50 τοις εκατό των γυναικών με σοβαρή προεκλαμψία.

Οι Leduc και συνεργάτες μελέτησαν το προφίλ πήξης (καταμέτρηση αιμοπεταλίων, παραγωγή ινωδογόνου, χρόνος προθρομβίνης, και μερικός χρόνος θρομβοπλαστίνης) σε 100 γυναίκες με προεκλαμψία.

Στο 50 τοις εκατό των γυναικών διαπιστώθηκε αριθμός αιμοπεταλίων κατώτερος των 150,000/mm^3 ενώ στο 36 τοις εκατό αυτός ήταν κατώτερος των 100,000/mm^3. Δεκατρείς γυναίκες είχαν επίπεδα ινωδογόνου χαμηλότερα των 300 mg/dl, και δυο είχαν παρατεταμένη προθρομβίνη και μερικές φορές θρομβοπλαστίνη καθώς και θρομβοκυτταροπενία κατά την εισαγωγή. Διαπίστωσαν επίσης πως η μέτρηση των αιμοπεταλίων αποτελούσε εξαιρετικό παράγοντα πρόβλεψης επακόλουθης θρομβοκυτταροπενίας, και κατέληξαν πως τα επίπεδα ινωδογόνου, ο χρόνος προθρομβίνης και ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης θα πρέπει να λαμβάνεται μόνο σε γυναίκες με καταμέτρηση αιμοπεταλίων μικρότερης των 100,000/mm^3. Μια πρόσφατη μελέτη του Barron επιβεβαίωσε αυτές τις παρατηρήσεις σε περισσότερες από 800 γυναίκες που εμφάνισαν υπέρταση κατά την εγκυμοσύνη.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4ο
ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ HELLP

4.1. ΓΕΝΙΚΑ ΠΕΡΙ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ HELLP

Πρόσφατες μελέτες περιγράφουν το σύνδρομο HELLP κατά τη σοβαρή προεκλαμψία. Έχει υπάρξει σημαντική αντιμαχία σχετικά με τον προσδιορισμό, τη διάγνωση, τη συχνότητα, την αιτιολογία και την αντιμετώπιση του συνδρόμου. Συγκεκριμένα ο Weinstein θεωρούσε ότι είναι μια μοναδική παραλλαγή της προεκλαμψίας και του προσέδωσε τον όρο σύνδρομο HELLP γι' αυτήν του την ενότητα, ενώ οι MacKenna και συνεργάτες το θεώρησαν προεκλαμψία που δεν είχε διαγνωστεί σωστά. Οι Barton και συνεργάτες έκαναν βιοψίες ήπατος σε ασθενείς με προεκλαμψία και σύνδρομο HELLP. Τα πιο συχνά ιστοπαθολογικά ευρήματα ήταν η περιπυλαία νέκρωση και η αιμορραγία. Επίσης, διαπίστωσαν πως η έκταση των ανωμαλιών που εντοπίστηκαν εργαστηριακά στο σύνδρομο HELLP συμπεριλαμβανομένων της καταμέτρησης αιμοπεταλίων και των ενζύμων του ήπατος δεν είχε σχέση με τα ηπατικά ιστοπαθολογικά ευρήματα (Sibai, 2004).

Περίπου σε μια στις 10 περιπτώσεις υπερτασικής νόσου της κύησης συνυπάρχει σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από αιμόλυση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα και χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets/σύνδρομο HELLP). 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.

Προδιαθεσικός παράγοντας είναι η μεγάλη ηλικία της ασθενούς και σε αντίθεση με την ''κλασική'' προεκλαμψία που εμφανίζεται συχνότερα σε πρωτοτόκες προτιμά τις πολύτοκες. Η ναυτία, οι έμετοι και ο πόνος στο δεξιό υποχόνδριο που συνήθως υπάρχουν στην κλινική εικόνα του συνδρόμου ίσως προκαλέσουν σύγχυση με χολοκυστοπάθεια ή/και παγκρεατίτιδα (Ιατράκης, 2004).

Μπορεί να παρουσιαστεί ως πρωτογενής εκδήλωση της προεκλαμψίας σε έγκυες ασθενείς ή ως δευτεροπαθές φαινόμενο σε άλλες με επι-πλεγμένη σηπτική κατάσταση, σε σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας του ενήλικα, σε νεφρική ανεπάρκεια και σε πολυοργανική νόσο με διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (disseminated intravascular coagulation-DIC). Οι αθεράπευτες περιπτώσεις προοδευτικά επιδεινώνονται με ηπατική βλάβη, αιμορραγία, DIC και πολυοργανική ανεπάρκεια. Η φυσική ιστορία αυτής της διαταραχής χαρακτηρίζεται από μια αρχική φάση αργής επιδείνωσης που ακολουθείται από μια επιταχυνόμενη φάση (Ιατράκης, 2004).

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 μL) 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).

4.2. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η ‘‘τυπική’’ έγκυος με το σύνδρομο HELLP παρουσιάζεται με κακουχία, δυσφορία ή πόνο στο πάνω δεξιό μέρος της κοιλίας, πρόσφατη μεγάλη αύξηση του βάρους, συχνά με συστολική πίεση >140 mm Hg και με διαστολική πίεση >9 mm Hg, μαζί με ποικιλία άλλων μη ειδικών σημείων και συμπτωμάτων που περιλαμβάνουν ναυτία και έμετο. Οι παράμετροι της προεκλαμψίας, όπως η διαστολική υπέρταση, η πρωτεϊνουρία και το οίδημα μπορεί να μην υπάρχουν κατά τη διάγνωση και μπορεί ποτέ να μην ανιχνευτούν σε μια αναλογία ασθενών. 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, αιματουρία, 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 (Ιατράκης, 2004).

4.3. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΓΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

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 (Ιατράκης, 2004).

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 κλασσικά ευρήματα της μικροαγγειοπαθολογικής αιμόλυσης περιλαμβάνουν ασυνήθη περιφερικά επιχρίσματα (σχιστοκύτταρα, κύτταρα burr, 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) (Sibai, 2004, O' Brien et al., 2000, Crane et al., 2003).

Δεν υπάρχει ομοφωνία στη βιβλιογραφία σχετικά με το τεστ ηπατικής λειτουργίας που θα πρέπει να χρησιμοποιείται ή σχετικά με το βαθμό της αύξησης στα τεστ αυτά προκειμένου να διαγνωστούν τα αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων (EL). Στην αρχική αναφορά του Weinstein, αναφέρονται τα μη φυσιολογικά επίπεδα τρανσαμινάσης ασπαρτάτης ορού (AST), η μη φυσιολογική τρανσαμινάση αλανίνη (ALT), και οι μη φυσιολογικές τιμές χολερυθρίνης· ωστόσο, δεν προτάθηκαν συγκεκριμένα επίπεδα. Στις μελέτες που ακολούθησαν και στις οποίες περιγράφηκαν τα αυξημένα ηπατικά ένζυμα (είτε AST είτε ALT), οι τιμές που θεωρήθηκαν μη φυσιολογικές κυμαίνονταν από 17 έως 72 U/L. Στην κλινική εφαρμογή, πολλές από αυτές τις τιμές θεωρούνται φυσιολογικές ή ελαφρώς ανεβασμένες(Rothberger, S.,2013).

Στην ουσία, πολλές από τις μελέτες συμπεριλαμβάνουν γυναίκες με θρομβοκυτταροπενία. Κάποιες από τις γυναίκες αυτές είχαν πιθανόν σοβαρή προεκλαμψία, θρομβοκυτταροπενία της κύησης ή ανοσοποιητική θρομβοκυτταροπενική πορφύρα (Rothberger, S.,2013). Ο χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων αποτελεί την τρίτη ανωμαλία που απαιτείται για την διάγνωση του συνδρόμου HELLP. Δεν υπάρχει ομοφωνία μεταξύ των διαφόρων δημοσιευμένων μελετών σχετικά με την διάγνωση της θρομβοκυτταροπενίας. Οι αναφερόμενες τιμές αφετηρίες κυμαίνονταν από 75,000/mm^3 έως 279,000/mm^3 (Sibai, 2004).

Πολλοί συγγραφείς χρησιμοποίησαν την αυξημένη συνολική αφυδρογονάση λακτόζης (LDH) (συνήθως >600 U/L) ως διαγνωστικό κριτήριο της αιμόλυσης. Υπάρχουν πέντε διαφορετικά ισόμορφα της LDH, και μόνο δυο από αυτά, η LDH_1 και η LDH_2 αποδεσμεύονται από τα διαρρηγμένα ερυθροκύτταρα. Στην πλειοψηφία των γυναικών με σοβαρή προεκλαμψία- εκλαμψία, η άνοδος της συνολικής LDH προκαλείται, κατά πάσα πιθανότητα, κυρίως από ηπατική ισχαιμία. Επομένως, πολλοί συγγραφείς υποστηρίζουν πως οι αυξημένες τιμές χολερυθρύνης (έμμεσος τύπος), το μη φυσιολογικό περιφερικό επίχρισμα και/ή χαμηλή απτογλοβίνη θα πρέπει να αποτελούν τμήμα των διαγνωστικών κριτηρίων της αιμόλυσης (Sibai, 2004).

Με βάση την αναδρομική εξέταση 302 περιπτώσεων του συνδρόμου HELLP, οι Martin et al. καθιέρωσαν την ακόλουθη κατάταξη με βάση το ναδίρ της καταμέτρησης αιμοπεταλίων. Για την κατηγορία 1 του συνδρόμου HELLP ορίστηκε χαμηλότερη δυνατή τιμή αιμοπεταλίων κάτω των 50,000/mm^3, για την κατηγορία 2 χαμηλότερη δυνατή τιμή αιμοπεταλίων μεταξύ 50,000 και 100,000/mm^3, και για την κατηγορία 3 χαμηλότερη δυνατή τιμή αιμοπεταλίων μεταξύ 100,000 και 150,000/mm^3. Οι κατηγορίες αυτές χρησιμοποιήθηκαν για να προβλεφθεί η ταχύτητα επιλόχειας ανάρρωσης, το μητρικό-επιλόχειο αποτέλεσμα και η ανάγκη για πλασμαφαίρεση (Martin et al., 2003).

Η αιμόλυση, η οποία προσδιορίζεται ως η παρουσία μικροαγγειοπαθο-λογικής αιμολυτικής αναιμίας, αποτελεί το σήμα κατατεθέν του συνδρόμου HELLP. Ο ρόλος της αποκλίνουσας ενδοαγγειακής πήξης (DIC) στην προεκλαμψία αποτελεί στοιχείο αντιπαράθεσης. Οι περισσότεροι συγγραφείς δεν θεωρούν το σύνδρομο HELLP μεταβλητή της αποκλίνουσας ενδοαγγειακής πήξης (DIC), επειδή οι παράμετροι πήξης όπως ο χρόνος προθρομβίνης, ο μερικός χρόνος θρομβοπλαστίνης και η γένεση ινωδογόνου ορού είναι φυσιολογικές. Ωστόσο, η διάγνωση της DIC μπορεί να αποδειχτεί δύσκολη στην κλινική πράξη (Sibai, 2004).

Όταν χρησιμοποιούνται ευαίσθητοι παράγοντες προσδιορισμού αυτής της κατάστασης όπως η αντιθρομβίνη III, το πεπτίδιο Α του ινωδογόνου, το μονομερές του ινωδογόνου, το D-dimer, η a_2-αντιπλασμίνη, η γένεση ινωδογόνου, η προκαλλικρεϊνη, και η ινονεκτίνη, πολλοί ασθενείς παρουσιάζουν εργαστηριακές τιμές σύμφωνες με την DIC. Δυστυχώς, αυτά τα τεστ είναι χρονοβόρα και ακατάλληλα για καθημερινές καταγραφές. Συνεπώς, συχνά χρησιμοποιούνται λιγότερο ευαίσθητες παράμετροι. Οι Sibai et al. προσδιόρισαν την αποκλίνουσα ενδοαγγειακή πήξη (DIC) ως την παρουσία θρομβοκυτταροπενίας, χαμηλών επιπέδων (γένεση ινωδογόνου πλάσματος < 300 mg/dl), και παράγωγα διαχωρισμού ίνωσης άνω των 40 mg/ml. Οι συγγραφείς αυτοί σημείωσαν την παρουσία DIC στο 21 τοις εκατό των 442 ασθενών με σύνδρομο HELLP. Διαπίστωσαν επίσης πως οι πλειοψηφία των περιπτώσεων παρατηρήθηκε σε γυναίκες που είχαν ιστορικό αποκόλλησης πλακούντα ή επιλόχειας αιμορραγίας και στις τέσσερις γυναίκες που είχαν υποκάψια αιματώματα ήπατος. Εφόσον απουσίαζαν αυτές οι , η συχνότητα της DIC ήταν μόνο 5 τοις εκατό (Martin et al., 2003).

Οι Aarnoudse et al. διέγνωσαν αποκλίνουσα ενδοαγγειακή πήξη (DIC) στο σύνδρομο HELLP με βάση ελαφρά μικροσκοπικά ευρήματα, δείκτες φθορίου σε βιοψίες ιστών, και εργαστηριακά ευρήματα θρομβοκυτταροπενίας, αυξημένα παράγωγα θρομβοκυτταροπενίας, μειωμένα επίπεδα αντιθρομβίνης III levels, και θραύσματα ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Ο Sibai συνέστησε να χρησιμοποιούνται ομοιόμορφες και αυστηρά καθορισμένες εργαστηριακές τιμές για τη διάγνωση του συνδρόμου HELLP. Πρότεινε να συμπεριλαμβάνονται οι τιμές απτογλοβίνης πλάσματος και χολυρεθρίνης στη διάγνωση της αιμόλυσης. Επίσης, ο βαθμός που ορίζει την ανωμαλία στα ηπατικά κύτταρα θα πρέπει να προσδιορίζεται ως ο συγκεκριμένος βαθμός σταθερών αποκλίσεων από τις φυσιολογικές τιμές που σημειώνονται σε κάθε νοσοκομειακό πληθυσμό (Sibai, 2004).

4.4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Ο αναφερόμενος δείκτης εκδήλωσης συνδρόμου HELLP στην προεκλαμψία διαφοροποιείται, αντανακλώντας τα διάφορα διαγνωστικά κριτήρια. Το σύνδρομο εμφανίζεται πιο σύνηθες στις λευκές γυναίκες ενώ είναι επίσης πιο υψηλό σε ασθενείς με προεκλαμψία που έλαβαν συντηρητική αγωγή (Sibai, 2004).

Η πρώιμη ανίχνευση του συνδρόμου HELLP μπορεί ν’ αποτελέσει πρόκληση καθώς πολλές γυναίκες εμφανίζουν σύνδρομο HELLP με μη συγκεκριμένα συμπτώματα ή μαζί με πολύ ήπια σημάδια προεκλαμψίας. Τα διάφορα σημάδια και συμπτώματα που αναφέρονται δεν αποτελούν μέσα διάγνωσης της προεκλαμψίας και μπορούν επίσης να βρεθούν και σε γυναίκες με σοβαρή προεκλαμψία-εκλαμψία χωρίς το σύνδρομο HELLP.

Ο άνω δεξιά επιγάστρειος πόνος, η ναυτία και ο εμετός αναφέρθηκαν με συχνότητα που κυμαίνεται από 30 έως 90 τοις εκατό (Πίνακας 6) (Sibai, 2004).

Πίνακας 6: Σημεία και συμπτώματα σε γυναίκες με σύνδρομο HELLP

	WEINSTEIN n = 57 (%)	**SIBAI ET AL. n = 509 (%)**	**MARTIN ET AL. n = 501 (%)**	**RATH ET AL. n = 50 (%)**
RUQ/επιγαστρικός πόνος	86	63	40	90
Ναυτία/έμετος	84	36	29	52
Πονοκέφαλος	N/R	33	61	N/R
Υπέρταση	N/R	85	82	88
Πρωτεϊνουρία	96	87	86	100
Πηγή: Sibai BM., Διάγνωση, συζητήσεις και αντιμετώπιση του συνδρόμου HELLP. Obstet Gynecol 103:981, 2004.				
HELLP, Αιμόλυση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, ή σύνδρομο χαμηλών αιμοπεταλίων· N/R, δεν αναφέρθηκε· RUQ, πάνω δεξιά τεταρτημόριο.				

Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν ιστορικό αδιαθεσίας αρκετές ημέρες πριν την εκδήλωση της νόσου, ενώ κάποιες έχουν ένα ασαφές σύνδρομο που μοιάζει με ίωση, το οποίο έκανε έναν ερευνητή να προτείνει τη διεξαγωγή εργαστηριακών μελετών (πλήρης καταμέτρηση αιμοσφαιρίων και ηπατικών ενζύμων) σε όλες τις εγκύους με υποψία προεκλαμψίας που έχουν αυτά τα συμπτώματα κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου. Πονοκέφαλοι αναφέρονται σε ποσοστό 33 με 61 τοις εκατό των ασθενών, ενώ μεταβολές της όρασης αναφέρονται σε ποσοστό γύρω στο 17 τοις εκατό. Ένα μικρό ποσοστό ασθενών με σύνδρομο HELLP μπορεί να παρουσιάσει συμπτώματα που σχετίζονται με θρομβοκυτταροπενία, όπως η αιμορραγία από επιφάνειες, αιματουρία, μικρές αιμορραγίες και εκχυμώσεις(Rothberger, S.,2013).

Αν και η πλειοψηφία των ασθενών έχει υπέρταση (82 με 88 τοις εκατό, βλέπε Πίνακα 6), μπορεί να είναι απλώς ήπια στο 15 με 50 τοις εκατό των περιπτώσεων, και ν' απουσιάζει στο 12 με 18 τοις εκατό. Η πλειοψηφία των ασθενών (86 με 100 τοις εκατό) έχουν πρωτεϊνουρία που διαγιγνώσκεται με χρωματομετρικές ταινίες εμβάπτισης στα ούρα. Ωστόσο, έχει αναφερθεί πως απουσιάζει τελείως στο 13 τοις εκατό των περιπτώσεων.

4.5. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

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 ανοσοποιοητικής θρομβοκυτταρικής πορφύρας (ITP) (Sibai, 2004).

Αντιστρόφως, κάποιοι ασθενείς με άλλες καταστάσεις όπως η θρομβωτική θρομβοκυτταροπενική πορφύρα (TTP), το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (HUS), ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, η σήψη ή το καταστροφικό σύνδρομο αντιφωσφατολιπίδιων 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 (Rothberger, S.,2013).

Περιστασιακά, η παρουσία αυτού του συνδρόμου σχετίζεται με υπογλυκαιμία που μπορεί να οδηγήσει σε κώμα, 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).

4.6. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ HELLP

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 (Sibai, 2004).

Η κλινική πορεία των γυναικών με σύνδρομο HELLP χαρακτηρίζεται συνήθως από την προοδευτική και ενίοτε αιφνίδιας επιδείνωσης 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 ταχείς 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 (Sibai, 2004).

Από την άλλη πλευρά, υπάρχει σημαντική διαφωνία σχετικά με την αντιμετώπιση των γυναικών με σύνδρομο HELLP κατά ή πριν από τις 34 εβδομάδες κύησης, κατά τις οποίες η κατάσταση της μητέρας είναι σταθερή, εκτός εάν είναι καθησυχαστική από τις ήπιες έως μέτριες ανωμαλίες σε εξετάσεις αίματος και εμβρυϊκής κατάστασης. Σε αυτούς τους ασθενείς, ορισμένοι συγγραφείς συνιστούν τη χορήγηση κορτικοστεροειδών για την επιτάχυνση της ωρίμανσης των πνευμόνων εμβρύου που ακολουθείται μετά από 24 ώρες από την γέννηση, ενώ άλλοι προτείνουν την παράταση της κύησης μέχρι την ανάπτυξη του εμβρύου στη μητέρα ή εμβρυικής ένδειξης για τοκετό ή μέχρι την επίτευξη της εμβρυικής ωριμότητας πνεύμονα ή των 34 εβδομάδων κύησης (Sibai, 2004).

ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΚΑΙ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΟΥ ΣΥΓΧΕΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ HELLP
Οξύ λιπαρό ήπαρ της κύησης
Σκωληκοειδίτιδα
Σακχαρώδης διαβήτης
Νόσος Χοληδόχου κύστης
Γαστρεντερίτιδα
Σπειραματονεφρίτιδα
Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο
Ηπατική εγκεφαλοπάθεια
Ιδιοπαθή θρομβοπενία
Έλκος
Πυελονεφρίτιδα Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα
Ιογενής ηπατίτιδα
HELLP, Αιμόλυση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, ή σύνδρομο χαμηλών αιμοπεταλίων.

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

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) (Rothberger, S.,2013).

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ Η ΠΑΘΗΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ HELLP
Αύξηση του όγκου του πλάσματος Ανάπαυση στο κρεβάτι Κρυσταλλοειδή Λευκωματίνη 5 με 25%
Αντιθρομβωτικά Χαμηλής δόσης ασπιρίνη Διπυριδαμόλη Ηπαρίνη Αντιθρομβίνη ΙΙΙ Εγχύσεις ροστακυκλίνης
Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα Στεροειδή
Διάφορα Νωπές/ κατεψυγμένες εγχύσεις πλάσματος Ανταλλαγή πλασμαφαίρεσης Αιμοκάθαρση
Πηγή: Sibai BM., Το Σύνδρομο HELLP (Αιμόλυση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, και χαμηλά αιμοπετάλια): πολύ κακό για το τίποτα; Am J Obstet Gynecol 162:311, 1990. **HELLP**, Αιμόλυση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, ή σύνδρομο χαμηλών αιμοπεταλίων

Υπάρχουν αρκετές μελέτες που δείχνουν ότι η παροδική βελτίωση σε εργαστηριακές τιμές ή η παράταση της κύησης από λίγες ημέρες έως λίγες εβδομάδες είναι δυνατόν σε μια επίλεκτη ομάδα των γυναικών με σύνδρομο HELLP. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η πλειονότητα των ασθενών που συμμετείχαν στις μελέτες αυτές είχαν παραδοθεί τελικά εντός μιας εβδομάδας από αναμενόμενο χειρισμό (Sibai, 2004).

Ερευνητές από την Ολλανδία ανέφεραν την εμπειρία τους με αναμενόμενη αντιμετώπιση σε γυναίκες με σύνδρομο HELLP κάτω από τις 34 εβδομάδες κύησης. Οι Visser και Wallenburg μελετώντας 128 γυναίκες με σύνδρομο HELLP, ανέφεραν τη χρήση αύξησης του πλάσματος, λόγω διακυμάνσεων, με επεμβατική αιμοδυναμική παρακολούθηση και αγγειοδιασταλτικά πριν από τις 34 εβδομάδες κύησης. Θειικό μαγνήσιο και στεροειδή δεν χρησιμοποιήθηκαν σε αυτές τις γυναίκες. Είκοσι δύο από τις 128 ασθενείς είχαν γεννήσει εντός 48 ωρών.

Οι υπόλοιπες 102 ασθενείς είχαν παράταση εγκυμοσύνης για ένα μέσο διάστημα 15 ημερών (εύρος 3 με 62 ημέρες). Πενήντα πέντε από αυτές τις 102 γυναίκες είχαν λύση του συνδρόμου HELLP με διάμεση παράταση της κύησης σε αυτές τις γυναίκες των 21 ημερών (εύρος, 7 έως 62 ημέρες). Δεν υπήρχαν μητρικοί θάνατοι ή σοβαρές μητρικές νοσηρότητες. Ωστόσο, 11 (8,6 τοις εκατό) οδήγησαν σε εμβρυϊκό θάνατο στις 25 με 34,4 εβδομάδες, ενώ υπήρχαν και 7 (5,5 τοις εκατό) νεογνικοί θάνατοι σε κυήσεις 27 με 32 εβδομάδες.

Οι Van Pampus και λοιποί ανάφεραν τη χρήση ανάπαυσης στο κρεβάτι, τη χρήση του αντιυπερτασικού φαρμάκου και του περιορισμού άλατος σε 41 γυναίκες με το σύνδρομο HELLP πριν από τις 35 εβδομάδες κύησης. Δεκατέσσερις γυναίκες (34 τοις εκατό) ξεγέννησαν μέσα σε 24 ώρες· στις υπόλοιπες 27 γυναίκες η εγκυμοσύνη παρατάθηκε μια διάμεσο 3 ημερών (διάστημα, 0 έως 59 ημέρες). Δεκαπέντε από αυτές τις 27 γυναίκες παρουσίασαν πλήρη ομαλοποίηση των εργαστηριακών ανωμαλιών. Δεν υπήρξε καμία σοβαρή μητρική νοσηρότητα. Εντούτοις, υπήρξαν 10 εμβρυϊκοί θάνατοι στις 27 έως τις 35,7 εβδομάδες κύησης.

Τα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών δείχνουν ότι ο αναμενόμενος χειρισμός είναι εφικτός σε μια λίαν επιλεγμένη ομάδα ασθενών με αποκαλούμενο σύνδρομο HELLP πριν από τις 34 εβδομάδες κύησης. Ωστόσο, παρά την παράταση της κύησης σε ορισμένες από αυτές τις περιπτώσεις, η συνολική περιγεννητική έκβαση δεν έχει βελτιωθεί σε σύγκριση με τις περιπτώσεις σε παρόμοια ηλικία κύησης που ξεγέννησαν μέσα σε 48 ώρες μετά τη διάγνωση του συνδρόμου HELLP.

Δύο μελέτες από τον Magann και συνεργάτες προτείνουν ότι η χρήση κορτικοστεροειδών είτε πριν είτε μετά τον τοκετό έχουν ως αποτέλεσμα την παροδική βελτίωση στις εργαστηριακές τιμές και την εκροή ούρων σε μερικές ασθενείς διαγνωσθέντες με το σύνδρομο HELLP. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι στην ομάδα πριν τον τοκετό η γέννα καθυστέρησε φυσιολογικά μόνο 41 ώρες και η μελέτη δεν ελεγχόταν από πλασέμπο. Πρόσφατα, οι ίδιοι συγγραφείς επεκτάθηκαν στην εμπειρία τους με τη χρήση υψηλής-δόσης δεξαμεθαζόνης στην αντιμετώπιση γυναικών με το σύνδρομο HELLP. Παρατήρησαν βελτιωμένες εκβάσεις, πιο σύντομες παραμονές στα νοσοκομεία, και λιγότερες μεταγγίσεις αίματος. Η παροδική ευεργετική επίδραση στα αιματολογικά συμπεράσματα με τα στεροειδή αναφέρθηκε επίσης από τους Tompkins και Thiagarajah. Εντούτοις, αυτές οι παρατηρήσεις απαιτούν δοκιμή προτού να μπορέσει να συστηθεί η στερεότυπη χρήση των στεροειδών στην ρύθμιση του συνδρόμου HELLP (Crame et al., 2003, Martin et al., 2003).

Συγχέουσες μεταβλητές καθιστούν δύσκολο να αξιολογηθεί κάθε προτεινόμενος τρόπος λειτουργίας θεραπευτικής αγωγής για αυτό το σύνδρομο.

Περιστασιακά, ορισμένοι ασθενείς χωρίς ουσιαστικά σύνδρομο HELLP μπορούν να αποδείξουν την αντιστροφή των αιματολογικών ανωμαλιών πριν τον τοκετό μετά από ξεκούραση στο κρεβάτι, τη χρήση των στεροειδών, ή την αύξηση του πλάσματος λόγω διακυμάνσεων. Ωστόσο, η πλειονότητα των εν λόγω ασθενών βιώνουν επιδείνωση είτε στη μητρική είτε στην εμβρυϊκή κατάσταση μέσα σε 1 έως 10 ημέρες μετά τη συντηρητική αντιμετώπιση. Είναι αμφίβολο ότι μια τέτοια περιορισμένη παράταση της εγκυμοσύνης θα οδηγήσει σε βελτιωμένη περιγεννητική έκβαση, ενώ είναι σημαντικοί οι κίνδυνοι και της μητέρας και του εμβρύου (Sibai, 2004).

4.7. ΤΑ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΜΠΟΡΟΥΝ ΝΑ ΒΕΛΤΙΩΣΟΥΝ ΤΗΝ ΕΚΒΑΣΗ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ ΣΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ HELLP;

Είναι διαπιστωμένο ότι η εμβρυϊκή γλυκο-κορτικοειδής θεραπεία μειώνει τις νεογνικές επιπλοκές και τη νεογνική θνησιμότητα στις γυναίκες με βαριάς μορφής προεκλαμψία σε/ή λιγότερο από 34 εβδομάδων κύησης.

Οι συνιστώμενες θεραπευτικές αγωγές κορτικοστεροειδών για την αύξηση της εμβρυϊκής ωριμότητας είναι η βητα-μεθαζόνη (12 mg ενδομυϊκά κάθε 24 ώρες, δύο δόσεις) ή η δεξα-μεθαζόνη (6 mg ενδομυϊκά κάθε 12 ώρες, τέσσερις δόσεις). Αυτές οι θεραπευτικές αγωγές έχουν προσδιοριστεί ως οι πιο κατάλληλες για αυτή την περίπτωση επειδή διασχίζουν εύκολα τον πλακούντα και παρουσιάζουν ελάχιστη μεταλλική-κορτικοειδή δραστηριότητα. Εντούτοις, είναι ασαφές εάν οι ίδιες ή διαφορετικές θεραπευτικές αγωγές είναι ευεργετικές στις γυναίκες με το σύνδρομο HELLP(Rothberger, S.,2013).

Τα κορτικοστεροειδή έχουν προταθεί ως ασφαλή και αποτελεσματικά φάρμακα για τη βελτίωση της μητρικής και νεογνικής έκβασης σε γυναίκες με HELLP ή μερικό σύνδρομο HELLP. Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αποκαλύπτει σημαντικές διαφορές όσον αφορά τη μεθοδολογία, την ώρα της χορήγησης, και την επιλογή ναρκωτικών από τους ερευνητές που υποστηρίζουν τη χρήση των κορτικοστεροειδών σε γυναίκες με σύνδρομο HELLP. Διαφορετικές αγωγές στεροειδών έχουν προταθεί για την πρόληψη της αναπνευστικής δυσχέρειας σύνδρομου (RDS), καθώς και για την επιτάχυνση της ανάκαμψης της μητέρας κατά την περίοδο μετά τον τοκετό. Οι αγωγές στεροειδών που χρησιμοποιούνται περιλαμβάνουν ενδομυϊκή βητα-μεθαζόνη (12 mg/12 ώρες ή 24 ωρών χωριστά σε δύο περιπτώσεις) ή ενδοφλέβια δεξα-μεθαζόνη (διάφορες δόσεις σε διάφορα χρονικά διαστήματα) ή συνδυασμός των δύο (Sibai, 2004, Crane et al., 2003, Martin et al., 2003).

Ορισμένες μελέτες χρησιμοποίησαν στεροειδή μόνο κατά την περίοδο πριν τον τοκετό (για 24 ώρες, 48 ώρες, επαναλαμβανόμενες αγωγές, ή χρόνια, για εβδομάδες μέχρι την γέννα). Σε άλλες μελέτες, δόθηκαν στεροειδή για 48 ώρες πριν από την γέννα και συνεχίστηκαν για 24 έως 48 ώρες μετά τον τοκετό, ενώ άλλοι συστήνουν τη χορήγηση τους μόνο κατά την περίοδο μετά τον τοκετό (Crane et al., 2003, Martin et al., 2003).

Υπάρχουν πέντε τυχαιοποιημένες μελέτες που συγκρίνουν τη χρήση της υψηλής δόσης δεξα-μεθαζόνης είτε χωρίς θεραπευτική αγωγή ή με βητα-μεθαζόνη σε γυναίκες με θεωρημένο σύνδρομο HELLP. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών έδειξαν βελτίωση των εργαστηριακών τιμών και της εκροής ούρων σε ασθενείς που λαμβάνουν δεξαμεθαζόνη αλλά δεν παρουσίασαν αισθητές διαφορές στην μητρική νοσηρότητα. Επιπλέον, ο αριθμός των ασθενών που μελετήθηκαν ήταν περιορισμένος, και καμία από τις μελέτες αυτές χρησιμοποίησαν placebo (Sibai, 2004).

4.8. ΜΗΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΕΚΒΑΣΗ

Η παρουσία συνδρόμου HELLP συνδέεται με έναν αυξανόμενο κίνδυνο μητρικού θανάτου (1 τοις εκατό) και αυξανόμενα ποσοστά μητρικών νοσηροτήτων όπως το πνευμονικό οίδημα (8 τοις εκατό), οξεία νεφρική εξασθένηση (3 τοις εκατό), DIC (15 τοις εκατό), αιμορραγία ήπατος (9 τοις εκατό), ή βλάβη (1 τοις εκατό), ενήλικο αναπνευστικό σύνδρομο κινδύνου (ARDS), σηψαιμία, και αιφνίδια προσβολή (<1 τοις εκατό) (Sibai, 2004, Martin et al., 2003).

Εγκυμοσύνες με επιπλοκή από το σύνδρομο HELLP συνδέονται επίσης με τα αυξανόμενα ποσοστά αιματωμάτων πληγών και την ανάγκη για τη μετάγγιση του αίματος και των προϊόντων αίματος. Το ποσοστό αυτών των επιπλοκών εξαρτάται από τον πληθυσμό που μελετώνται, τα εργαστηριακά κριτήρια που χρησιμοποιούνται για να καθιερώσουν τη διάγνωση, και από την παρουσία σχετικών προϋπαρχουσών φυσικών καταστάσεων (χρόνια υπέρταση, Λύκος), ή μαιευτικών επιπλοκών (αποκόλληση πλακούντα, αιμορραγία, εμβρυϊκό θάνατο, εκλαμψία) (Sibai, 2004, Martin et al., 2003).

Η ανάπτυξη του συνδρόμου HELLP στη μετά τον τοκετό περίοδο, αυξάνει επίσης τον κίνδυνο της νεφρικής εξασθένισης και πνευμονικού οιδήματος. Η παρουσία αποκόλλησης πλακούντα αυξάνει τον κίνδυνο DIC, τις ανάγκες για μεταγγίσεις αίματος, του πνευμονικού οιδήματος, και νεφρικής εξασθένισης. Ασθενείς που έχουν μεγάλο όγκο ασκιτών εμφανίζουν να έχουν ένα υψηλό ποσοστό καρδιοπνευμονικών επιπλοκών.

Τελικά, οι γυναίκες που ικανοποιούν όλα τα κριτήρια που προτείνονται για τη διάγνωση θα έχουν τα υψηλότερα ποσοστά μητρικών επιπλοκών από εκείνες που έχουν μερικό HELLP ή μόνο αυξημένα ένζυμα ήπατος (Πίνακας 7).

Πίνακας 7: Μητρικές Επιπλοκές σε 316 κυήσεις με Σύνδρομο HELLP, Μερικό Σύνδρομο HELLP, ή Σοβαρή Προεκλαμψία με Φυσιολογικές Εργαστηριακές Τιμές

	HELLP (*N* = 67)	**ΜΕΡΙΚΗ HELLP (*N* = 71)**	**ΣΟΒΑΡΗ (*N* = 178)**
Μετάγγιση προϊόντων αίματος (%)	25[*]	4	3
DIC (%)	15[*]	0	0
Τραύμα αιμάτωμα/μόλυνση (%) [†]	14[‡]	11[§]	2[§]
Πλευρική διάχυση (%) (%)	6[‡]	0	1
Οξεία νεφρική εξασθένηση (%)	3[‡]	0	0
Εκλαμψία (%)	9	7	9
Αποκόλληση πλακούντα(%)	9	4	5
Πνευμονικό οίδημα (%)	8	4	3
Αιμάτωμα συκωτιού (%)	1.5	0	0
Ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (%)	1.5	0	0
Θάνατος (%)	1.5	0	0

Πηγή: Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM.: Κλινική χρησιμότητα των σοβαρών διαγνωστικών κριτηρίων για το σύνδρομο HELLP (Αιμόλυση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, και χαμηλά αιμοπετάλια). Am J Obstet Gynecol 175:460, 1996.

HELLP, αιμόλυση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, ή σύνδρομο χαμηλών αιμοπεταλίων.

* $p < 0.001$, HELLP έναντι μερικού και βαρέως HELLP.

† Ποσοστά γυναικών που είχαν καισαρική γέννα.

‡ $p < 0.05$, HELLP έναντι βαρέως.

§ $p < 0.05$, μερικό HELLP έναντι βαρέως.

Υπάρχει γενική συμφωνία ότι η περιγεννητική θνησιμότητα και οι νοσηρότητες αυξάνονται αισθητά στις εγκυμοσύνες που επιπλέκονται από το σύνδρομο HELLP. Το αναφερόμενο περιγενέθλιο ποσοστό θανάτου στην πρόσφατη σειρά κυμάνθηκε από 7.4 έως 20.4 τοις εκατό.

Αυτή η υψηλή περιγεννητική θνησιμότητα οφείλεται εμπειρικώς κυρίως σε πολύ νεαρή ηλικία κύησης (<28 εβδομάδες), σε συνδυασμό με σοβαρό περιορισμό εμβρυϊκής ανάπτυξης ή αποκόλληση πλακούντα. Είναι σημαντικό να τονίσουμε ότι η νεογνική νοσηρότητα σε αυτές τις κυήσεις εξαρτάται από την ηλικία κύησης κατά τη στιγμή της γέννας και είναι παρόμοια όταν αποκαθίσταται ως προς την ηλικία κύησης σε σχέση με τις προεκλαμπτικές κυήσεις χωρίς το σύνδρομο HELLP. Το ποσοστό των πρόωρων νεογνών είναι περίπου 70 τοις εκατό, με 15 τοις εκατό να συμβαίνει κάτω από τις 28 εβδομάδες κύησης. Κατά συνέπεια, τα βρέφη έχουν υψηλό ποσοστό οξείας νεογνικής επιπλοκής (Maynard et al., 2003, Levine et al., 2004, Sibai, 2004).

Το σύνδρομο HELLP μπορεί να αναπτυχθεί πριν ή μετά τον τοκετό. Ανάλυση των 442 περιπτώσεων που μελετήθηκαν από τον Sibai και τους συνεργάτες έδειξε ότι οι 309 (70 τοις εκατό) είχαν αποδεικτικά στοιχεία για το σύνδρομο πριν τον τοκετό, και στους 133 (30 τοις εκατό) εκδηλώθηκαν μετά τον τοκετό. Υπήρχαν τέσσερις μητρικοί θάνατοι, και η νοσηρότητα ήταν συχνή (Πίνακας 8) (Sibai, 1993).

Πίνακας 8: Σοβαρές μητρικές επιπλοκές σε 442 ασθενείς με το σύνδρομο HELLP

ΕΠΙΠΛΟΚΗ	ΑΡ.	%
Διάχυτη ενδαγγειακή διαταραχή	92	21
Αποκόλληση πλακούντα	69	16
Οξεία νεφρική ανεπάρκεια	33	8
Σοβαρή ασκίτης	32	8
Πνευμονικό οίδημα	26	6
Πλευρικές εγχύσεις	26	6
Εγκεφαλικό οίδημα	4	1
Αμφιβληστροειδής	4	1
Λάρυγγας	4	1
Αιμάτωμα ήπατος	4	1
Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων	3	1
Θάνατος, μητρικός	4	1

Πηγή: Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, et al.: Μητρική νοσηρότητα και θνησιμότητα σε 442 εγκυμοσύνες με αιμόλυση, ανυψωμένα ένζυμα ήπατος, και χαμηλά αιμοπετάλια (HELLP syndrome). Am J Obstet Gynecol 169:1000, 1993.

HELLP, αιμόλυση, ανυψωμένα ένζυμα ήπατος, ή σύνδρομο χαμηλών αιμοπεταλίων.

Στη μετά τον τοκετό περίοδο, ο χρόνος έναρξης εκδηλώσεων μπορεί να κυμανθεί από μερικές ώρες σε 7 ημέρες, η πλειοψηφία αναπτύσσεται μέσα σε 48 ώρες μετά τον τοκετό. Κατά συνέπεια, η εργαστηριακή αξιολόγηση για το πιθανό σύνδρομο HELLP πρέπει να εξεταστεί κατά τη διάρκεια των πρώτων 48 ωρών μετά τον τοκετό στις γυναίκες με σημαντική υπέρταση ή με συμπτώματα βαριάς μορφής προεκλαμψίας. Ογδόντα τοις εκατό των γυναικών που αναπτύσσουν το σύνδρομο HELLP μετά τον τοκετό είχαν προεκλαμψία πριν από την γέννα, ενώ 20 τοις εκατό δεν είχαν κανένα στοιχείο είτε προεκλαμψίας είτε πριν είτε μετά τον τοκετό. Οι ασθενείς σε αυτήν την ομάδα διατρέχουν αυξανόμενο κίνδυνο για την ανάπτυξη του πνευμονικού οιδήματος και της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (Πίνακας 9). Η διαφορική διάγνωση πρέπει να περιλάβει την επιδείνωση της συστημικής ερυθηματώδους, θρομβο-κυτοπενικής νόσου πορφύρας, και του αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου.

Πίνακας 9: Αποτελέσματα και του Συνδρόμου HELLP σε σχέση με το χρόνο έναρξης

	ΈΝΑΡΞΗ ΠΡΙΝ ΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ (*n* = 309) (%)	**ΈΝΑΡΞΗ ΜΕΤΑ ΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ (*n* = 133) (%)**	**ΣΧΕΤΙΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ**	**95% ΔΙΑΣΤΗΜΑ ΕΜΠΙΣΤΟ-ΣΥΝΗΣ**
Τοκετός σε <27 εβδομάδων [*]	15	3	4.84	2.0 – 11.6
Τοκετός σε 37-42 εβδομάδες [†]	15	25	0.61	0.41 – 0.91
Πνευμονικό οίδημα	5	9	0.50	0.24 – 1.05
Οξεία νεφρική ανεπάρκεια [†]	5	12	0.46	0.24 – 0.87
Εκλαμψία	7	10	0.73	0.38 – 1.40
Αποκόλληση πλακούντα	16	15	1.05	0.65 – 1.70
DIC	21	20	1.09	0.73 – 1.64

Πηγή: Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, et al.: Μητρική νοσηρότητα και θνησιμότητα σε 442 εγκυμοσύνες με αιμόλυση, ανυψωμένα ένζυμα ήπατος, και χαμηλά αιμοπετάλια (HELLP syndrome). Am J Obstet Gynecol 169:1000, 1993.
HELLP, αιμόλυση, ανυψωμένα ένζυμα ήπατος, ή σύνδρομο χαμηλών αιμοπεταλίων. DIC, διάχυτη ενδαγγειακή διαταραχή
[*] $p < 0.0007$, [†] $p < 0.002$.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5ο
ΕΚΛΑΜΨΙΑ

5.1. ΟΡΙΣΜΟΙ ΕΚΛΑΜΨΙΑΣ

Εκλαμψία είναι η εμφάνιση σπασμών, επιληπτικών παροξυσμών ή κώμα μη αποδοτέων σε άλλες αιτίες, με σημεία και συμπτώματα της προεκλαμψίας. Πρόσφατα κείμενα, τόσο των Αιγυπτίων όσο και της Κίνας προειδοποίησαν για τους κινδύνους των σπασμών που ανέκυψαν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ο Ιπποκράτης σημείωσε ότι οι πονοκέφαλοι, οι σπασμοί, και η υπνηλία ήταν δυσοίωνα σημάδια που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη. 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 κώμα 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 κυήσεις. Η αναφερθείσα επίπτωση είναι συνήθως υψηλότερη στα τριτοβάθμια αναφερόμενα κέντρα, στις πολλαπλές εμβρυϊκές κυήσεις, και σε πληθυσμούς χωρίς προγεννητική φροντίδα (Moodley, 2004, Koum et al., 2004).

5.2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

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. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της εκλαμψίας είναι ασφαλής με την παρουσία γενικευμένου οιδήματος, υπέρτασης, πρωτεϊνουρίας και σπασμών.

Ωστόσο, 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 τοις εκατό 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 τοις εκατό των περιπτώσεων. Ωστόσο, στο 16 τοις εκατό των περιπτώσεων, η υπέρταση μπορεί να απουσιάζει. Επιπλέον, η σοβαρή υπέρταση είναι πιο συχνή σε ασθενείς που αναπτύσσουν εκλαμψία πριν τον τοκετό (58 τοις εκατό) και σε εκείνες που αναπτύσσουν εκλαμψία σε ≥ 32 εβδομάδες κύησης (71 τοις εκατό). Επιπλέον, η υπέρταση απουσιάζει μόνο στο 10 τοις εκατό των γυναικών που αναπτύσσουν εκλαμψία κατά ή πριν από τις 32 εβδομάδες κύησης (Rothberger, S.,2013).

Η διάγνωση της εκλαμψίας συνδέεται συνήθως με πρωτεϊνουρία (τουλάχιστον για 1+ dipstick). Σε μια μελέτη από 399 γυναίκες με εκλαμψία, η σημαντική πρωτεϊνουρία (≥ 3+ dipstick) ήταν εμφανής σε μόνο 48 τοις εκατό των περιπτώσεων, ενώ η πρωτεϊνουρία απουσίαζε στο 14 τοις εκατό 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 τοις εκατό από τις 399 εκλαμπτικές γυναίκες.

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 τοις εκατό των περιπτώσεων (Πίνακας 10). Πονοκέφαλοι αναφέρονται από 50 μέχρι 75 τοις εκατό 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 10: Συμπτώματα σε γυναίκες με εκλαμψία

	DOUGLAS & REDMAN N = 325	KATZ ET AL N = 53	CHAMES ET AL N = 89
Πονοκέφαλος	50	64	70
Οπτικές αλλαγές	19	32	30
RUQ / Επιγαστρι-κός πόνος	19	Δεν έχει αναφερθεί	12
Τουλάχιστον ένας	59	Δεν έχει αναφερθεί	75

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

RUQ, δεξιό άνω τεταρτημόριο. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως ποσοστό.

5.4. ΧΡΟΝΟΣ ΕΝΑΡΞΗΣ ΤΗΣ ΕΚΛΑΜΨΙΑΣ

Η αρχή των εκλαμπτικών σπασμών μπορεί να είναι κατά τη διάρκεια του τοκετού, ή μετά την περίοδο τοκετού. Η αναφερόμενη συχνότητα των σπασμών πριν τον τοκετό μεταξύ της πρόσφατης αλληλουχίας έχει κυμανθεί από 38 έως 53 τοις εκατό (Πίνακας 11), ενώ η συχνότητα εκλαμψίας μετά τον τοκετό έχει κυμανθεί από 11 έως 44 τοις εκατό. Αν και οι περισσότερες περιπτώσεις εκλαμψίας μετά τον τοκετό εμφανίζονται μέσα στις πρώτες 48 ώρες, μερικές περιπτώσεις μπορούν να αναπτυχθούν 48 ώρες μετά τον τοκετό.

Στις τελευταίες περιπτώσεις, μια εκτενής νευρολογική αξιολόγηση μπορεί να απαιτηθεί για να αποκλείσει την παρουσία άλλης εγκεφαλικής παθολογίας (Sibai, 2005).

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

Πίνακας 11: Χρόνος έναρξης εκλαμψίας σε σχέση με τον τοκετό

	DOUGLAS & REDMAN N = 383	**KATZ ET AL N = 53**	**MATTAR & SIBAI N = 399**	**CHAMES ET AL N = 89**
Πριν τον τοκετό	38	53	53	67[*]
Κατά τη διάρ-κεια του τοκετού	18	36	19	—
Μετά τον τοκετό	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.

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

Η πρόσφατη-εκλαμψία μετά τον τοκετό ορίζεται ως η εκλαμψία που εμφανίζεται περισσότερο από 48 ώρες αλλά λιγότερο από 4 εβδομάδες μετά από τον τοκετό. Ιστορικά, η εκλαμψία θεωρήθηκε ότι δεν εμφανίζεται περισσότερο από 48 ώρες μετά από τον τοκετό. Εντούτοις, διάφορες πρόσφατες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει την ύπαρξη της πρόσφατης-εκλαμψίας μετά τον τοκετό. Αυτές οι γυναίκες έχουν τα σημάδια και τα συμπτώματα σύμφωνα με την προεκλαμψία σε συνδυασμό με τους σπασμούς.

Μερικές από αυτές τις γυναίκες θα καταδείξουν μια κλινική εικόνα προεκλαμψίας κατά τη διάρκεια του τοκετού ή αμέσως μετά τον τοκετό (56 τοις εκατό), ενώ άλλες καταδεικνύουν αυτά τα κλινικά συμπεράσματα για πρώτη φορά περισσότερο από 48 ώρες μετά από τον τοκετό (44 τοις εκατό).

Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι η πρόσφατη-μετά τον τοκετό εκλαμψία αναπτύχθηκε παρά τη χρήση του προφυλακτικού θειικού άλατος μαγνησίου κατά τη διάρκεια του τοκετού και για τουλάχιστον 24 ώρες μετά τον τοκετό στις προηγουμένως διαγνωσθείσες προεκλαμπτικές γυναίκες. Επομένως, γυναίκες στις οποίες οι σπασμοί αναπτύσσονται σε συνδυασμό με την υπέρταση ή την 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).

5.5. ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΕΚΛΑΜΨΙΑΣ

Η αυτορρύθμιση της εγκεφαλικής κυκλοφορίας είναι ένας μηχανισμός για τη συντήρηση της σταθερής εγκεφαλικής ροής αίματος κατά τη διάρκεια των αλλαγών στην αρτηριακή πίεση και μπορεί να αλλάξουν στην εκλαμψία. Μέσω των ενεργών αλλαγών στην εγκεφαλοαγγειακή αντίσταση στο αρτηριδιακό επίπεδο, η εγκεφαλική ροή αίματος παραμένει φυσιολογικά σχετικά σταθερή όταν κυμαίνεται η εγκεφαλική πίεση έκχυσης μεταξύ 60 και 120 χιλ. Hg. Σε αυτήν την φυσιολογική διακύμανση, η αγγειοσυστολή των εγκεφαλικών αγγείων εμφανίζεται σε απάντηση της ανύψωσης στην αρτηριακή πίεση, ενώ η αγγειοδιαστολή εμφανίζεται ως χαμηλή αρτηριακή πίεση. Μόλις η εγκεφαλική πίεση έκχυσης υπερβεί τα 130 έως 150 χιλ. Hg, ο μηχανισμός αυτορρύθμισης αποτυγχάνει. Σε ακραία υπέρταση, η κανονική αντισταθμιστική αγγειοσυστολή μπορεί να ξαναγίνει ελαττωματική και οι εγκεφαλικές ροές αίματος αυξάνουν. Κατά συνέπεια, τα τμήματα των αγγείων γίνονται διεσταλμένα, ισχαιμικά, και όλο και περισσότερο διαπερατά. Ως αποτέλεσμα, εμφανίζεται έκκριση του πλάσματος, δίνοντας αφορμή για εστιακό εγκεφαλικό οίδημα και η συμπίεση των αγγείων καταλήγει σε μια μειωμένη εγκεφαλική ροή αίματος. Η υπερτασική εγκεφαλοπάθεια, ένα πιθανό μοντέλο για την εκλαμψία, είναι ένας οξύς κλινικός όρος που προκύπτει από την απότομη σοβαρή υπέρταση και τις μετέπειτα σημαντικές αυξήσεις στην ενδοκρανιακή πίεση (Magee, L.A.,2014).

Επειδή αυτή είναι μια οξεία διαταραχή στην αιμοδυναμική των εγκεφαλικών αρτηριών, οι μορφολογικές αλλαγές στην ανατομία μπορούν να μην είναι ομοιόμορφα εμφανείς στο παθολογικό υλικό. Διάφορα συμπεράσματα αυτοψίας που είναι σχετικά μόνιμα περιλαμβάνουν την εγκεφαλική διόγκωση και την ινωδοειδή νέκρωση των συγκοινωνούντων αγγείων.Η αιτία της εκλαμψίας είναι άγνωστη, και υπάρχουν πολλές αναπάντητες ερωτήσεις σχετικά με την παθογένεια των εγκεφαλικών εκδηλώσεών της.

Η εγκεφαλική παθολογία σε φλοιώδη και υπο-φλοιώδη λευκή ουσία υπό μορφή οιδήματος, εμφράγματος, και αιμορραγίας (μικρο-αιμορραγία και ενδοεγκεφαλική

παρεγχυματώδης αιμορραγία) είναι μια συνηθισμένη αυτοψία διαπίστωσης των ασθενών που πεθαίνουν από την εκλαμψία.

Εντούτοις, αν και οι αλληλουχίες αυτοψίας παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την ανωμαλία κεντρικών νευρικών συστημάτων σε ασθενείς που πεθαίνουν από εκλαμψία, αυτές οι πληροφορίες δεν είναι απαραιτήτως ενδεικτικές της ανωμαλίας κεντρικών νευρικών συστημάτων που εμφανίζονται στην πλειοψηφία των ασθενών που βιώνουν αυτή την κατάσταση. Η διάγνωση της εκλαμψίας δεν εξαρτάται από οποιαδήποτε ενιαία κλινικά ή διαγνωστικά νευρολογικά συμπεράσματα. Τα εστιακά νευρολογικά σημάδια όπως η ημι-πάρεση ή μια ασυναίσθητη κατάσταση είναι σπάνια σε περιπτώσεις εκλαμψίας που αναφέρεται από διάφορες χώρες στον αναπτυγμένο κόσμο. Αν και οι εκλαμπτικοί ασθενείς μπορούν αρχικά να φανερώνουν ποικίλες νευρολογικές ανωμαλίες, συμπεριλαμβανομένης της φλοιώδους τύφλωσης, τις εστιακές κινητικές ελλείψεις, και το λήθαργο, οι περισσότεροι από αυτούς δεν έχουν κανένα μόνιμο νευρολογικό έλλειμμα. Αυτές οι νευρολογικές ανωμαλίες οφείλονται πιθανώς σε μια παροδική προσβολή, όπως υποξία, ισχαιμία, ή οίδημα(Rothberger, S.,2013).

Διάφορες νευροδιαγνωστικές δοκιμές όπως το ηλεκτροεγκεφαλογρά-φημα (EEG), η CAT, ο εγκεφαλικός ταχυμετρητής Doppler, το MRI, και η εγκεφαλική αγγειογραφία (παραδοσιακή και MRI αγγειογραφία) έχουν μελετηθεί σε γυναίκες με εκλαμψία. Γενικά, το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (EEG) είναι έντονα αντικανονικό στην πλειοψηφία των εκλαμπτικών ασθενών. Εντούτοις, αυτές οι ανωμαλίες δεν είναι παθογνωμονικές της εκλαμψίας. Επιπλέον, τα αντικανονικά συμπεράσματα EEG δεν επηρεάζονται με την χρήση του θειικού άλατος μαγνησίου. Επιπλέον, η οσφυϊκή παρακέντηση δεν είναι χρήσιμη στη διάγνωση και την αντιμετώπιση των εκλαμπτικών γυναικών. Τα αποτελέσματα της CAT και MRI αποκαλύπτουν την παρουσία οιδήματος και εμφράγματος μέσα στην υπο-φλοιώδες λευκή ουσία και την παρακείμενη γκρίζα ουσία συνήθως στους μετωπο-ινιακούς λοβούς. Η εγκεφαλική αγγειογραφία και ο ταχυμετρητής Doppler προτείνουν την παρουσία αγγειοσπασμών(Magee, L.A.,2014).

Βάσει των εγκεφαλικών συμπερασμάτων απεικόνισης, η προσοχή έχει κατευθυνθεί στην υπερτασική εγκεφαλοπάθεια ως μοντέλο για τις ανωμαλίες κεντρικών νευρικών συστημάτων στην εκλαμψία. Οι δύο όροι μοιράζονται πολλά κλινικά, ραδιολογικά, και παθολογικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα. Υπάρχει αποτυχία της κανονικής εγκεφαλικής αυτορρύθμισης ροής αίματος στους ασθενείς με υπερτασική εγκεφαλοπάθεια και σε μερικούς ασθενείς με εκλαμψία

Δύο θεωρίες έχουν προταθεί για να εξηγήσουν αυτές τις εγκεφαλικές ανωμαλίες: **α)** η αναγκαστική διαστολή και **β)** οι αγγειοσπασμοί. Η θεωρία αναγκαστικής διαστολής προτείνει ότι τα τραύματα στην εκλαμψία προκαλούνται από την απώλεια εγκεφαλο-αγγειακής

αυτορρύθμισης. Στις αυξανόμενες αρτηριακές πιέσεις, εμφανίζεται αρχικά ομαλή εγκεφαλική αγγειοσυστολή.

Εντούτοις, όταν επιτυγχάνεται το ανώτερο όριο της αυτορρύθμισης, αρχίζει η εγκεφαλική αγγειοδιαστολή, επιτρέποντας την τοπική υπερ-έκχυση με το επόμενο διάμεσο ή το αγγειο-γονιδιακό οίδημα. Σύμφωνα με τη θεωρία αγγειοσπασμών, εμφανίζεται επιπλέον εγκεφαλική ρύθμιση σε απάντηση της οξείας σοβαρής υπέρτασης, με επακόλουθη ισχαιμία, κυτταροτοξικό οίδημα, και έμφραγμα (Belford et al., 2005).

Αναφερόμενα συμπεράσματα ανίχνευσης CT σε περίπλοκη Εκλαμψία
Εγκεφαλικό οίδημα
Διάχυτες άσπρες περιοχές χαμηλής πυκνότητας
Ανομοιόμορφες περιοχές χαμηλής πυκνότητας
Ινιακό οίδημα λευκής ουσίας
Μειωμένο κοιλιακό μέγεθος
Οξεία υδροκεφαλία
Εγκεφαλική αιμορραγία
Ενδοκοιλιακή αιμορραγία
Παρεγχυματώδης αιμορραγία (υψηλή πυκνότητα)
Εγκεφαλικό έμφραγμα
Περιοχές χαμηλής εξασθένωσης
Θεμελιώδη εμφράγματα γαγγλίων
Πηγή: Barton JR, Sibai BM.: Εγκεφαλική παθολογία στην εκλαμψία. In Sibai BM (ed): Clinics Perinatology, Vol. 18. Philadelphia, WB Saunders Company, 1991, p. 891. CT, υπολογισμένη τομογραφία

5.6. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΕΚΛΑΜΨΙΑΣ

Τα εμφανιζόμενα συμπτώματα, τα κλινικά αποτελέσματα, και αρκετά από τα εργαστηριακά αποτελέσματα επικαλύπτουν έναν αριθμό ιατρικών και χειρουργικών καταστάσεων. Η πιο συνηθισμένη αιτία σπασμών που αναπτύσσεται σε σχέση με την υπέρταση ή την 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, υπονατριαιμία, **4)** η μεταγενέστερη λευκοεγκεφαλοπάθεια, **5)** η TTP, **6)** το οπίσθιο σύνδρομο παρακέντησης, **7)** η αγγειοπάθεια, **8)** τα εγκεφαλοαγγειακά ατυχήματα, **9)** η αιμορραγία, **10)** η ρήξη ανευρύσματος ή πλημμελής διάπλαση, **11)** η αρτηριακή εμβολή, θρόμβωση, **12)** η φλεβική θρόμβωση, **13)** η υποξική ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια.

5.7. ΜΗΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΕΚΒΑΣΗ

Η εκλαμψία συνδέεται με έναν ελαφρώς αυξανόμενο κίνδυνο μητρικού θανάτου στις αναπτυγμένες χώρες (0 έως 1.8 τοις εκατό), αλλά ο δείκτης μητρικής θνησιμότητας είναι υψηλός στο 14 τοις εκατό 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 (Sibai, 2005, Moodley, 2004).

Μια ανασκόπηση όλων των αναφερόμενων σχετικών με την εγκυμοσύνη θανάτων στις Ηνωμένες Πολιτείες για τα έτη 1979-1992 προσδιόρισε 4.024 εγκυμοσύνες σχετικές με θανάτους. Συνολικά 790 (19.6 τοις εκατό) θεωρήθηκαν εξαιτίας της προεκλαμψίας – εκλαμψίας, με 49 τοις εκατό αυτών των 790 θεωρήθηκαν σχετικές με την εκλαμψία. Ο κίνδυνος θανάτου από προεκλαμψία ή εκλαμψία ήταν υψηλότερος για τις γυναίκες που ήταν μεγαλύτερες από 30 ετών, σε εκείνες χωρίς προγεννητική προσοχή, και στις μαύρες γυναίκες· ο μέγιστος κίνδυνος θανάτου βρέθηκε μεταξύ γυναικών με εγκυμοσύνη σε ή πριν από τις 28 εβδομάδες κύησης.

Οι εγκυμοσύνες που επιπλέκονται από εκλαμψία συνδέονται επίσης με τα αυξανόμενα ποσοστά των μητρικών νοσηροτήτων όπως αποκόλληση πλακούντα (7 με 10 τοις εκατό), DIC (7 με 11 τοις εκατό), πνευμονικό οίδημα (3 με 5 τοις εκατό), οξεία νεφρική

ανεπάρκεια (5 με 9 τοις εκατό), αναρρόφηση πνευμονίας (2 με 3 τοις εκατό), και καρδιο-αναπνευστική ανακοπή (2 με 5 τοις εκατό).

Ενήλικο αναπνευστικό σύνδρομο καταπόνησης (ARDS) και ενδο-εγκεφαλική αιμορραγία είναι σπάνιες επιπλοκές μέσα στη σειρά των εκλαμπτικών ασθενών. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι μητρικές επιπλοκές είναι σημαντικά πιο υψηλές μεταξύ των γυναικών που αναπτύσσουν εκλαμψία πριν τον τοκετό (Sibai, 2005).

Η περιγεννητική θνησιμότητα και οι νοσηρότητες παραμένουν υψηλές μέσα σε εκλαμπτικές εγκυμοσύνες. Το αναφερόμενο ποσοστό περιγεννητικής θνησιμότητας στους πρόσφατους ειρμούς κυμαίνεται από 5.6 μέχρι 11.8 τοις εκατό. Αυτό το ποσοστό περιγεννητικής θνησιμότητας συσχετίζεται με την πρόωρη γέννα, την αποκόλληση πλακούντα, και τον σοβαρό περιορισμό εμβρυικής αύξησης (Sibai, 2005).

5.8. ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΕΚΛΑΜΨΙΑΣ

Η πρόληψη της εκλαμψίας απαιτεί γνώση της αιτιολογίας και της παθοφυσιολογίας, καθώς επίσης και τις μεθόδους ώστε να προβλέψει τους ασθενείς υψηλού κινδύνου με ανάπτυξη των σπασμών. Εντούτοις, η παθογένεια της εκλαμψίας είναι κατά ένα μεγάλο μέρος άγνωστη. Η πρόληψη της εκλαμψίας μπορεί να είναι πρωτογενής με την παρεμπόδιση της ανάπτυξης προεκλαμψίας ή δευτεροβάθμια με τη χρησιμοποίηση φαρμακολογικών μέσων που αποτρέπουν τους σπασμούς στις γυναίκες με εγκατεστημένη προεκλαμψία. Η πρόληψη μπορεί επίσης να είναι τριτογενής με την παρεμπόδιση των επόμενων σπασμών στις γυναίκες με εγκατεστημένη εκλαμψία. Αυτή τη στιγμή, δεν υπάρχει καμία αποτελεσματική προληπτική θεραπεία για προεκλαμψία.

Υπάρχουν αρκετές τυχαιοποιημένες μελέτες που περιγράφουν τη χρήση των αντιυπερτασικών φαρμάκων έναντι καμίας θεραπείας ή ενός εικονικού φαρμάκου για την θεραπεία γυναικών με ήπια υπέρταση ή προεκλαμψία. Συνολικά, αυτές οι μελέτες αποκάλυψαν χαμηλότερα ποσοστά εξέλιξης σε σοβαρή μορφή της νόσου. Ωστόσο, το σχέδιο μελέτης και το μέγεθος δειγμάτων αυτών των μελετών είναι ανεπαρκές ώστε να αξιολογηθούν τα πιθανά οφέλη σχετικά με την πρόληψη της εκλαμψίας (Abalos et al., 2003).

Προφυλακτικά, το θειικό άλας μαγνησίου συστήνεται μόνο για τις γυναίκες που νοσηλεύονται με καθιερωμένη διάγνωση προεκλαμψίας. Η χρήση της συστήνεται μόνο κατά τη διάρκεια του τοκετού και για 12 έως 24 ωρών μετά τον τοκετό.

Επομένως, μπορεί να αναμένεται να έχει μια πιθανή επίδραση στην παρεμπόδιση της εκλαμψίας που αναπτύσσεται μόνο κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου (40 τοις εκατό του συνόλου) (Sibai, 2003, Sibai, 2004).

Υπάρχουν αρκετές τυχαιοποιημένες μελέτες που συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα του θειικού άλατος μαγνησίου με άλλους σπασμολυτικούς παράγοντες

για την πρόληψη των επαναλαμβανόμενων επιληπτικών παροξυσμών σε γυναίκες με εκλαμψία.

Σε αυτές τις μελέτες, το θειικό άλας μαγνησίου συγκρίθηκε με την διαζεπάνη, φαινυτοϊνη, και ένα λυτικό κοκτέιλ. Συνολικά, αυτές οι μελέτες αποκάλυψαν ότι το θειικό άλας μαγνησίου συνδέθηκε με ένα σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό επαναλαμβανόμενων επιληπτικών παροξυσμών (9.4 τοις εκατό έναντι 23.1 τοις εκατό· RR 0.41· 95 τοις εκατό CI 0.32 έως 0.51) και ένα χαμηλότερο ποσοστό μητρικού θανάτου (3.0 τοις εκατό έναντι 4.8 τοις εκατό· RR 0.62· 95 τοις εκατό CI 0.39 έως 0.99) από αυτό που παρατηρείται με άλλες περιπτώσεις.

Η χαμηλή συχνότητα εκλαμψίας στις αναπτυγμένες χώρες συσχετίζεται πιθανώς με την πρόληψη των περιπτώσεων της εκλαμψίας σε γυναίκες με μια κλασική παρουσίαση και με μια κλασική πρόοδο από ήπια σε βαριάς μορφής προεκλαμψία. Ως αποτέλεσμα, η πλειοψηφία των εκλαμπτικών περιπτώσεων που περιγράφηκαν στις αναφερόμενες μελέτες από τις Ηνωμένες Πολιτείες και την Ευρώπη βρέθηκαν να έχουν άτυπη παρουσίαση (απότομη έναρξη, ανάπτυξη των σπασμών ενώ λαμβάνουν προφυλακτικά το θειικό άλας μαγνησίου, ή έναρξη των σπασμών πέρα από τις 48 ώρες μετά τον τοκετό). Πράγματι, οι περισσότεροι εκλαμπτικοί σπασμοί σε αυτές τις μελέτες αναπτύχθηκαν σε νοσηλευόμενες γυναίκες, και σε μερικές από αυτές τις γυναίκες, η έναρξη των σπασμών δεν προηγήθηκε από σημάδια προειδοποίησης ή συμπτώματα. Συνολικά, το ποσοστό της εκλαμψίας που θεωρείται μη αποτρέψιμο σε αυτές τις μελέτες κυμαίνεται από 31 έως 87 τοις εκατό (Sibai, 2005).

5.9. ΜΗΤΡΙΚΗ ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΤΟΥ ΕΚΛΑΜΠΤΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΗ

Κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 20 ετών, έχει υπάρξει μια αξιοσημείωτη μείωση του αριθμού εκλαμπτικών ασθενών. Συνεπώς, οι περισσότεροι μαιευτήρες έχουν ελάχιστη ή καμία εμπειρία στην αντιμετώπιση της εκλαμψίας. Μια πρόσφατη έρευνα για ένα τυχαίο δείγμα μαιευτήρων και από τα 50 κράτη έδειξε ότι περίπου 50 τοις εκατό μαιευτήρες στην προσωπική τους εξάσκηση επαγγέλματος δεν είχαν δει ούτε έναν εκλαμπτικό ασθενή κατά τη διάρκεια του προηγούμενου έτους.

5.10. ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΕΚΛΑΜΠΤΙΚΩΝ ΣΠΑΣΜΩΝ

Οι εκλαμπτικοί σπασμοί είναι μια απειλητική για τη ζωή περίσταση με αποτέλεσμα να απαιτεί τη δέουσα προσοχή προκειμένου να ελαχιστοποιη-θούν η νοσηρότητα και η θνησιμότητα. Η ανάπτυξη ενός εκλαμπτικού σπασμού είναι τρομακτικό να παρατηρηθεί. Αρχικά, το πρόσωπο της ασθενούς παραμορφώνεται με την προεκβολή των ματιών της. Αυτό

ακολουθείται από μια υπεραιμική έκφραση του προσώπου. Αφρός εξιδρώνει συχνά από το στόμα.

Η γυναίκα δαγκώνει συνήθως τη γλώσσα της εκτός αν προστατεύεται. Οι αναπνοές είναι απούσες σε όλη τη σύλληψη. Χαρακτηριστικά, ο σπασμός, που μπορεί να διαιρεθεί σε δύο φάσεις, θα συνεχιστεί για 60 έως 75 δευτερόλεπτα. Η πρώτη φάση, που διαρκεί 15 έως 20 δευτερόλεπτα, αρχίζει με την σύσπαση του προσώπου, συνεχίζοντας στο σώμα που γίνεται άκαμπτο με τις γενικευμένες μυϊκές συστολές. Η δεύτερη φάση διαρκεί περίπου 60 δευτερόλεπτα και αποτελείται από τους μυς του σώματος που συστέλλονται και χαλαρώνουν εναλλακτικά με γρήγορη διαδοχή. Αυτή η φάση αρχίζει με τους μυς του σαγονιού και ραγδαία περιλαμβάνει τα βλέφαρα, άλλους μυς του προσώπου, και έπειτα όλους τους μυς του σώματος. Το κώμα ακολουθεί το σπασμό, και η γυναίκα δεν θυμάται συνήθως τίποτα από τα πρόσφατα γεγονότα. Εάν έχει επαναλάβει τους σπασμούς, κάποιος βαθμός αυτοσυνείδησης επιστρέφει μετά από κάθε σπασμό. Μπορεί να εισέλθει σε μια εριστική κατάσταση, να ταραχτεί και δύσκολο να ελέγξει. Οι γρήγορες και βαθιές αναπνοές αρχίζουν συνήθως μόλις τελειώνουν οι σπασμοί. Η διατήρηση της οξυγόνωσης δεν είναι συνήθως πρόβλημα μετά από έναν ενιαίο σπασμό· ο κίνδυνος αναρρόφησης είναι χαμηλός στον καλά-ελεγχόμενο ασθενή.

Επειδή η εκλαμψία είναι τόσο τρομακτική, η φυσική τάση είναι να προσπαθήσει να ακυρώσει το σπασμό. Φάρμακα καθώς και η διαζεπάμη δεν θα πρέπει να παρασχεθούν ως μια προσπάθεια να σταματήσουν ή να συντομεύσουν το σπασμό. Εάν η διαζεπάμη χρησιμοποιείται, όχι περισσότερο από 5mg πρέπει να χορηγηθεί σε μια περίοδο 60 δευτερολέπτων. Ταχεία χορήγηση διαζεπάμης μπορεί να οδηγήσει σε άπνοια ή σε καρδιακή ανακοπή, ή και στα δύο(Magee, L.A.,2014).

5.11. ΠΡΟΛΗΨΗ ΜΗΤΡΙΚΟΥ ΤΡΑΥΜΑΤΙΣΜΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΩΝ ΣΠΑΣΜΩΝ

Η πρώτη προτεραιότητα στην αντιμετώπιση της εκλαμψίας είναι να αποτραπεί ο μητρικός τραυματισμός και να υποστηριχθούν οι καρδιαγγειακές λειτουργίες. Κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά από οξύ σπασμωδικό επεισόδιο, ενθαρρυντική προσοχή πρέπει να δοθεί για να αποτραπεί σοβαρός μητρικός τραυματισμός και αναρρόφηση, και να εξασφαλιστεί μητρική οξυγόνωση. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, τα πλευρικά κιγκλιδώματα του κρεβατιού πρέπει να ανυψωθούν και να προστατευτούν, μια προστατευμένη λεπίδα γλωσσών παρεμβάλλεται μεταξύ των δοντιών, και οι φυσικοί περιορισμοί μπορούν να απαιτηθούν. Για να ελαχιστοποιήσει τον κίνδυνο αναρρόφησης, ο ασθενής πρέπει να βρεθεί σε πλευρική οριζόντια θέση. Η αναρρόφηση μπορεί να προκληθεί

με τον καταναγκασμό της προστατευμένης λεπίδας γλωσσών στο πίσω μέρος του λαιμού, διεγείροντας ακούσια το φίμωμα με επακόλουθο εμετό (Sibai, 2005).

Επαρκής οξυγόνωση πρέπει να διατηρείται κατά τη διάρκεια του σπασμωδικού επεισοδίου, επειδή ο υπο-αερισμός και η αναπνευστική οξέωση εμφανίζονται συχνά. Αν και ο αρχικός επιληπτικός παροξυσμός διαρκεί μόνο μερικά λεπτά, είναι σημαντικό να διατηρηθεί η οξυγόνωση από τη συμπληρωματική χορήγηση οξυγόνου μέσω μιας μάσκας προσώπου με ή χωρίς μια δεξαμενή οξυγόνου σε 8 έως 10 L/λεπτό. Μόλις πάψει ο σπασμός, ο ασθενής αρχίζει να αναπνέει πάλι, και η οξυγόνωση σπάνια αποτελεί πρόβλημα (Sibai, 2005).

Ωστόσο, μητρική υποξαιμία και οξέωση μπορούν να αναπτυχθούν σε γυναίκες που είχαν επαναλαμβανόμενους σπασμούς, σε εκείνες με πνευμονία αναρρόφησης, με πνευμονικό οίδημα, ή έναν συνδυασμό αυτών των παραγόντων. Αποτελεί τακτική να χρησιμοποιείται ο διαδερμικός παλμικός σφυγμός για να ελέγξει την οξυγόνωση σε όλους τους εκλαμπτικούς ασθενείς. Απαιτείται ανάλυση αρτηριακών αερίων αίματος εάν τα παλμικά αποτελέσματα σφυγμού δεν είναι φυσιολογικά (κορεσμός οξυγόνου σε ή κάτω από 92 τοις εκατό). Το διττανθρακικό άλας νατρίου δεν χορηγείται εκτός αν το pH είναι κάτω από 7.10. Ευτυχώς, κατάληξη τοξικότητας μαγνησίου στο μητρικό θάνατο είναι σπάνια. Εντούτοις, οι Pritchard et al., παρατήρησαν ότι σε εκλαμπτικές γυναίκες, το θειικό άλας μαγνησίου ήταν αρμόδιο για τον μοναδικό θάνατο που αναφέρθηκε και σχεδόν οδήγησε σε έναν μητρικό θάνατο στο Πανεπιστήμιο του Τένεσι, στο Μέμφις. Και στις δύο περιπτώσεις, οι ασθενείς έλαβαν υπερβολική δόση του θειικού άλατος μαγνησίου λόγω ενός λάθους στην προετοιμασία του φαρμάκου(Magee, L.A.,2014).

5.12. Η ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΩΝ ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΩΝ ΣΠΑΣΜΩΝ

Το επόμενο βήμα στην αντιμετώπιση της εκλαμψίας πρόκειται να αποτρέψει τους επαναλαμβανόμενους σπασμούς. Το θειικό άλας μαγνησίου είναι το φάρμακο που επιλέγεται για να αντιμετωπίσει και να αποτρέψει τους επόμενους σπασμούς στις γυναίκες με εκλαμψία. Συστήνεται μια δόση φόρτωσης των 6g περίπου για 15 έως 20 λεπτά, ακολουθούμενη από μια δόση συντήρησης 2g ανά ώρα ως συνεχής ενδοφλέβια λύση.

Περίπου 10 τοις εκατό των εκλαμπτικών γυναικών έχουν έναν δεύτερο σπασμό αφού λάβουν το θειικό άλας μαγνησίου. Σε αυτές τις γυναίκες, 2g θειικού άλατος μαγνησίου μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλεβίως πάνω από 3 έως 5 λεπτά. Ένας τυχαίος ασθενής θα έχει επαναλαμβανόμενους σπασμούς λαμβάνοντας τις επαρκείς και θεραπευτικές δόσεις του θειικού άλατος μαγνησίου. Σε αυτόν τον ασθενή, οι επαναλαμβανόμενοι επιληπτικοί

παροξυσμοί μπορούν να αντιμετωπιστούν με 250 mg ενδοφλεβίως νάτριο αμοβαρβιτάλης, πάνω από 3 έως 5 λεπτά.

Σπάνια, μια γυναίκα μπορεί να υπομένει μια εκλαμπτική αναρρόφηση, να εκπίπτει σε ένα κώμα, και να πεθαίνει. Η τοξικότητα μαγνησίου πρέπει να εξεταστεί σε εκείνες τις γυναίκες που δεν επανακτούν τις αισθήσεις τους (Sibai, 2005).

5.13. Ο ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΣΟΒΑΡΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Το επόμενο βήμα στην αντιμετώπιση της εκλαμψίας είναι να μειωθεί η αρτηριακή πίεση (BP) σε μια ασφαλή διακύμανση. Ο στόχος στην βαριά υπέρταση είναι να αποφευχθεί η απώλεια εγκεφαλικής αυτορρύθμισης και να αποτραπεί η συμφορητική εξασθένηση καρδιάς χωρίς να διακυβεύεται εγκεφαλική έγχυση ή μητροπλακούντια ροή αίματος η οποία ήδη μειώνεται σε πολλές γυναίκες με εκλαμψία. Έτσι, η διατήρηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης μεταξύ 140 και 160 χιλ. Hg και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης μεταξύ 90 και 110 χιλ. Hg είναι ένας λογικός στόχος. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με μια δόση χαπιού της τάξης των 5 έως 10 mg υδραλαζίνης ή λαβηταλόλης (20 έως 40 mg ενδοφλεβίως) κάθε 15 λεπτά εφόσον απαιτείται. Άλλα ισχυρά αντιυπερτασικά φάρμακα όπως το νιτροπρωσσικό ή η νιτρογλυκερίνη νατρίου σπάνια απαιτούνται στην εκλαμψία. Το διουρητικά δεν χρησιμοποιούνται εκτός και αν εμφανίζεται πνευμονικό οίδημα (Sibai, 2005).Η μητρική υποξαιμία και υπερκαρδία προκαλούν το δείκτη εμβρυϊκής καρδιάς και τις μητρικες αλλαγές δραστηριότητας κατά τη διάρκεια και αμέσως μετά από έναν σπασμό.

Η επισήμανση ποσοστού εμβρυϊκής καρδιάς μπορεί να αποκαλύψει την βραδυκαρδία,τις παροδικές πρόσφατες επιβραδύνσεις,τη μειωμένη μεταβλητότητα και την αντισταθμιστική ταχυκαρδία.Οι μητρικές συστολές μπορούν να αυξηθούν στη συχνότητα και στον τόνο.

Αυτές οι αλλαγές συνήθως επιλύονται αυθόρμητα μέσα σε τρία έως δέκα λεπτά μετά από τη λήψη των σπασμών και τη διόρθωση της μητρικής υποξαιμίας.

Σε μια ανασκόπηση 10 γυναικών που είχαν υποβληθεί σε ηλεκτρονικό εσωτερικό εμβρυϊκό έλεγχο κατά τη διάρκεια ενός εκλαμπτικού σπασμού, έξι παρουσίασαν εμβρυϊκή βραδυκαρδία (εμβρυϊκός καρδιακός ρυθμός <120 κτυπήματα/λεπτό) που ποίκιλαν στη διάρκεια από 30 δευτερόλεπτα σε 9 λεπτά.

Το διάστημα από την έναρξη του επιληπτικού παροξυσμού μέχρι την πτώση εμβρυϊκού καρδιακού ρυθμού ήταν 5 λεπτά. Η παροδική εμβρυϊκή ταχυκαρδία εμφανίστηκε συχνά μετά από παρατεταμένη βραδυκαρδία.

Επιπλέον, η απώλεια μεταβλητότητας beat-to-beat με παροδικές πρόσφατες επιβραδύνσεις εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια της φάσης αποκατάστασης. Η μητρική υπερδραστηριότητα που καταδεικνύεται και από τον αυξανόμενο μητρικό τόνο και από την αυξανόμενη συχνότητα των μητρικών συστολών εμφανίζεται κατά τη διάρκεια μιας εκλαμπτικής

σύλληψης. Η διάρκεια της αυξανόμενης μητρικής δραστηριότητας ποικίλλει από 2 έως 14 λεπτά (Sibai, 2005).

Η εμβρυϊκή έκβαση είναι γενικά καλή μετά από έναν εκλαμπτικό σπασμό. Ο μηχανισμός για την παροδική εμβρυϊκή βραδυκαρδία μπορεί να είναι μια μείωση στη μητρική ροή αίματος που προκαλείται από έντονο αγγειοσπασμό μήτρας και μητρική υπερδραστηριότητα. Η απουσία μητρικής αναπνοής κατά τη διάρκεια του σπασμού μπορεί επίσης να οδηγήσει σε εμβρυϊκή υποξία και μεταβολές του καρδιακού ρυθμού. Καθότι η όψη εμβρυϊκού καρδιακού ρυθμού επιστρέφει συνήθως σε κανονικό μετά από έναν σπασμό, άλλες συνθήκες πρέπει να εξεταστούν εάν επιμένει μια μη φυσιολογική όψη. Μπορεί να πάρει περισσότερο η όψη του καρδιακού ρυθμού να επιστρέψει στη βασική γραμμή σε μια εκλαμπτική γυναίκα της οποίας το έμβρυο είναι πρόωρο με τον περιορισμό ανάπτυξης. Η αποκόλληση πλακούντα μπορεί να εμφανιστεί μετά από σπασμό και πρέπει να εξεταστεί εάν η μητρική υπερδραστηριότητα παραμένει ή η βραδυκαρδία εμμένει (Sibai, 2005).

Είναι επωφελές στο έμβρυο να επιτρέψει στην ενδομήτρια ανάκτηση από το μητρικό σπασμό, την υποξία, και την υπερκαρδία πριν από τον τοκετό. Εντούτοις, εάν η βραδυκαρδία ή/και οι επαναλαμβανόμενες πρόσφατες επιβραδύνσεις εμμένουν πέρα από 10-15 λεπτά παρ' όλες τις προσπάθειες, αυτό είναι ένδειξη για καισαρική τομή.

Η απόφαση να εκτελεσθεί καισαρική τομή πρέπει να βασιστεί στην ηλικία κύησης, την εμβρυϊκή κατάσταση, την εξέλιξη του τοκετού, και το αποτέλεσμα Bishop score του τραχήλου της μήτρας.

Η μητρική ανακούφιση του πόνου κατά τη διάρκεια του τοκετού και της γέννας μπορεί να παρασχεθεί είτε από τη συστηματική χρήση οπιοειδών είτε με επισκληρίδια αναισθησία όπως συστήνεται για τις γυναίκες με βαριάς μορφής προεκλαμψία. Στις γυναίκες με εκλαμψία, η γενική αναισθησία αυξάνει τον κίνδυνο της αναρρόφησης και αποτυγχάνει η διασωλήνωση λόγω του οιδήματος «airway» και συνδέεται με τις χαρακτηρισμένες αυξήσεις στις συστημικές και εγκεφαλικές πιέσεις κατά τη διάρκεια της διασωλήνωσης και της αφαίρεσης σωλήνα(Rothberger, S.,2013).

5.14. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΤΑΓΕΝΕΣΤΕΡΗΣ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ ΚΑΙ ΕΞ' ΑΠΟΣΤΑΣΕΩΣ ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Οι εγκυμοσύνες που έχουν σαν επιπλοκή την εκλαμψία μπορούν να συνδεθούν με τις απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές και για τη μητέρα και για το έμβρυο. Επομένως, οι νοσοκομειακοί γιατροί πρέπει να προετοιμαστούν να απαντήσουν στις ερωτήσεις σχετικά με τα αποτελέσματα μεταγενέστερης εγκυμοσύνης και τη μακροπρόθεσμη πρόγνωση. Γυναίκες

με ιστορικό εκλαμψίας διατρέχουν αυξανόμενο κίνδυνο για όλες τις μορφές προεκλαμψίας στις μεταγενέστερες εγκυμοσύνες (Πίνακας 12).

Γενικά, το ποσοστό προεκλαμψίας στις επόμενες εγκυμοσύνες είναι περίπου 25 τοις εκατό, με σημαντικά υψηλότερα ποσοστά εάν η έναρξη εκλαμψίας βρισκόταν στο δεύτερο τρίμηνο. Το ποσοστό επαναλαμβανόμενης εκλαμψίας είναι περίπου 2 τοις εκατό. Εξαιτίας αυτών των κινδύνων, αυτές οι γυναίκες πρέπει να ενημερωθούν ότι διατρέχουν αυξανόμενο κίνδυνο για δυσμενή έκβαση εγκυμοσύνης σε μεταγενέστερες εγκυμοσύνες. Αυτή τη στιγμή, δεν υπάρχει καμία προληπτική θεραπεία για επαναλαμβανόμενη εκλαμψία πριν τον τοκετό.

Πίνακας 12: Περιοδική προεκλαμψία - Εκλαμψία σε γυναίκες με εκλαμψία

	CHESLEY	**LOPEZ-LLERA & HORTON**	**ADELUSI & OJENGBEDE**	**SIBAI ET AL**
Αριθμός γυναικών	171	110	64	182
Αριθμός εγκυμοσυνών	398	110	64	366
Εκλαμψία (%)	1.0	—	15.6	1.9
Προεκλαμψία(%)	23	35	27	22
Πηγή: Sibai BM: Διάγνωση, Διαφορική Διάγνωση και Αντιμετώπιση εκλαμψίας. Obstet Gynecol 105:402, 2005.				

Τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα εκλαμψίας στη μητρική αρτηριακή πίεση και η νευρολογική έκβαση έχουν αποτελέσει αντικείμενο μελετών. Τα συμπεράσματα αυτών των μελετών αποκάλυψαν ότι η εκλαμψία δεν προκάλεσε υπέρταση στις γυναίκες που ήταν φυσιολογικές πριν από την εκλαμπτική εγκυμοσύνη (Magee, L.A.,2014).

Δύο από αυτές τις μελέτες διαπίστωσαν ότι το ποσοστό χρόνιας υπέρτασης σχετικά με την παρακολούθηση, ήταν σημαντικά υψηλότερο σε εκείνες που είχαν εκλαμψία εξ' αποστάσεως σε σύγκριση με εκείνες που είχαν εκλαμψία σε ή πέρα από τις 37 εβδομάδες κύησης.

Επιπλέον, μια από αυτές τις μελέτες αποκάλυψε ότι οι γυναίκες που είχαν εκλαμψία διέτρεξαν αυξανόμενο κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακή νεφρική πάθηση. Επιπλέον, αυτές οι έρευνες δεν αποκάλυψαν κανένα στοιχείο νευρολογικού ελλείμματος κατά τη διάρκεια της ακόλουθης περιόδου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6ο
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ - ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ - ΜΕΤΡΑ

6.1. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ HELLP

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

Η κλινική πορεία των γυναικών με σύνδρομο HELLP χαρακτηρίζεται συνήθως από την προοδευτική και ενίοτε αιφνίδια επιδείνωση της μητέρας και την εμβρυϊκή κατάσταση. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς με υποψία διάγνωσης του συνδρόμου HELLP θα πρέπει να νοσηλεύονται αμέσως στο νοσοκομείο και να παρακολουθούνται σε μονάδα τοκετού.

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

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

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

Άπαξ η διάγνωση του συνδρόμου HELLP επιβεβαιωθεί, μια απόφαση πρέπει να παρθεί σχετικά με την ανάγκη τοκετού. Οι γυναίκες με σύνδρομο HELLP οι οποίες βρίσκονται σε κύηση μικρότερη των 35 εβδομάδων θα πρέπει να παραπέμπονται σε τριτοβάθμια μονάδα φροντίδας της μητέρας, εφόσον η κατάσταση είναι σταθερή. Η πρώτη προτεραιότητα είναι να αξιολογηθεί και να σταθεροποιηθεί η κατάσταση της μητέρας, ιδιαίτερα της αρτηριακής πίεσης και των διαταραχών. Το επόμενο βήμα είναι να αξιολογηθούν η εμβρυϊκή κατάσταση με τη χρήση της εμβρυϊκής παρακολούθησης του καρδιακού ρυθμού, το βιοφυσικό προφίλ, ή η Doppler εκτίμηση των αγγείων εμβρύου. Τέλος, πρέπει να παρθεί απόφαση ως προς το αν ο τοκετός πρέπει να πραγματοποιηθεί ή εάν ο τοκετός μπορεί να καθυστερήσει για 48 ώρες για να καταστεί δυνατό το πλήρες όφελος των κορτικοστεροειδών (Magee, L.A.,2014).

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

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

1. Ο παραπέμπων παθολόγος ή η μαία πρέπει να συσκεφτεί με τον παθολόγο στο περιγεννητικό κέντρο σχετικά με την παραπομπή και την κατάλληλη επεξεργασία. Όλα τα μητρικά αρχεία συμπεριλαμβανομένων των προγεννητικών στοιχείων και μιας λεπτομερούς περίληψης της κατάστασης του ασθενή πρέπει να σταλούν με τον ασθενή.

2. Η αρτηριακή πίεση (BP) πρέπει να σταθεροποιηθεί και οι σπασμοί να ελεγχθούν.

3. Πρέπει να δοθούν, για προφύλαξη, επαρκή σπασμολυτικά φάρμακα. Μια αποδεκτή θεραπευτική αγωγή είναι 4g ενδοφλέβιου θειικού άλατος μαγνησίου ως δόση φόρτωσης, με μια ταυτόχρονη ενδομυϊκή δόση 10g.

4. Μια μητρική εργαστηριακή αξιολόγηση (πλήρης μέτρηση αίματος με την αρίθμηση αιμοπεταλίων, ένζυμα ήπατος) και ανάλογος εμβρυϊκός έλεγχος πρέπει να αναληφθούν.

5. Τέτοιοι ασθενείς πρέπει να σταλούν σε ασθενοφόρο με το ιατρικό προσωπικό να είναι παρόν για όσο το δυνατόν πιο σωστή αντιμετώπιση σε περίπτωση επόμενων σπασμών.

6.2. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΚΕΤΟΥ

Μετά τον τοκετό, οι ασθενείς με σύνδρομο HELLP θα πρέπει να λαμβάνουν στενή παρακολούθηση των ζωτικών σημείων, των υγρών εισαγωγής και εξαγωγής, των εργαστηριακών τιμών, και παλμικού οξυμετρητή για τουλάχιστον 48 ώρες. Συνεχίζεται γενικά για 48 ώρες ενδοφλέβια προφύλαξη θειικού μαγνησίου, και τα αντιυπερτασικά φάρμακα χρησιμοποιούνται εάν η συστολική αρτηριακή πίεση είναι τουλάχιστον 155 mm Hg ή αν η διαστολική αρητριακή πίεση είναι τουλάχιστον 105 mm Hg. Σε γενικές γραμμές, η πλειονότητα των ασθενών θα δείξουν στοιχεία εξέλιξης μυϊκής έκκλησης της νόσου εντός 48 ωρών μετά τον τοκετό. Ωστόσο, μερικοί ασθενείς, ιδιαίτερα εκείνοι με αποκόλληση πλακούντα συν DIC, τα άτομα με σοβαρή θρομβοπενία (αριθμός αιμοπεταλίων <20.000 /mm^3), καθώς και εκείνων με σοβαρή ασκίτιδα ή σημαντική νεφρική δυσλειτουργία μπορεί να εμφανίζουν καθυστέρηση επίλυσης ή ακόμα και επιδείνωση της κλινικής τους κατάστασης (Magee, L.A.,2014).

Τέτοιοι ασθενείς βρίσκονται σε κίνδυνο για την ανάπτυξη πνευμονικού οιδήματος από τη μετάγγιση αίματος και των προϊόντων αίματος, της κινητοποίησης υγρού, και της επιβαρημένης νεφρικής λειτουργίας. Αυτοί οι ασθενείς διατρέχουν επίσης τον κίνδυνο για οξεία σωληνωειδή νέκρωση, μπορεί να χρειάζεται αιμοκάθαρση, και απαιτείται εντατική παρακολούθηση για αρκετές ημέρες. Μερικοί συγγραφείς έχουν προτείνει ότι οι ασθενείς αυτοί ενδέχεται να ωφεληθούν από πλασμαφαίρεση ή μεταγγίσεις πλάσματος. Στην πράξη, οι περισσότεροι από αυτούς τους ασθενείς θα αναρρώσουν μόνο με υποστηρικτική θεραπεία.

Τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα του συνδρόμου HELLP μπορεί να αναπτυχθούν για πρώτη φορά κατά την περίοδο μετά τον τοκετό. Σε αυτές τις ασθενείς, η χρόνια εμφάνιση των εκδηλώσεων κυμαίνεται από λίγες ώρες έως 7 ημέρες, με την πλειοψηφία να αναπτύσσεται μέσα σε 48 ώρες μετά τον τοκετό. Ως εκ τούτου, όλες οι γυναίκες μετά τον τοκετό και οι πάροχοι φροντίδας υγείας θα πρέπει να εκπαιδεύονται και να γνωρίζουν τα σημεία και συμπτώματα του συνδρόμου HELLP (Martin et al., 2003).

Η αντιμετώπιση ασθενών που υποφέρουν από συμπτώματα HELLP μετά τον τοκετό θα πρέπει να είναι παρόμοια με εκείνες στο διάστημα πριν τον τοκετό, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης θειικού μαγνησίου.

6.3. Η ΕΝΔΕΙΚΝΥΟΜΕΝΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Ο πρωταρχικός στόχος όσον αφορά την αντιμετώπιση στις εγκυμονούσες που δυσκολεύονται από χρόνια υπέρταση είναι να μειώσει τους μητρικούς κινδύνους και να επιτύχει τη βέλτιστη περιγεννητική επιβίωση. Αυτός ο στόχος μπορεί να επιτευχθεί με την χάραξη μιας ορθολογικής προσέγγισης που περιλαμβάνει προεννοιολογική και συμβουλευτική αξιολόγηση, έγκαιρη προγεννητική προσοχή, συχνές επισκέψεις πριν τον τοκετό για να παρακολουθείται τόσο η μητρική όσο και η εμβρυϊκή ευημερία, έγκαιρη γέννα με τον εντατικό έλεγχο κατά τη διάρκεια του τοκετού, και σωστή αντιμετώπιση μετά τον τοκετό(Rothberger, S.,2013).

Για να γίνει δυνατός ο καθορισμός της θεραπευτικής παρέμβασης σε έγκυες ασθενείς με χρόνια υπέρταση, αυτές οι ασθενείς μπορούν να χωριστούν σε εκείνες που είναι χαμηλού και εκείνες που είναι υψηλού κινδύνου. Χαμηλού κινδύνου ασθενείς με χρόνια υπέρταση θεωρούνται εκείνες που έχουν ήπια υπέρταση χωρίς βλάβη σε όργανα στόχους ενώ υψηλού κινδύνου θεωρούνται εκείνες με σοβαρή υπέρταση ή ήπια υπέρταση που έχει επιπλακεί με οργανικές βλάβες (Ιατράκης, 2004).

6.4. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΑΣ

Οι ασθενείς σε κίνδυνο για μια υπερτασική κρίση πρέπει να λάβουν εντατική αντιμετώπιση κατά τη διάρκεια του τοκετού και για ένα ελάχιστο 48 ωρών μετά από την γέννα. Αν και η εγκυμοσύνη μπορεί να περιπλέξει τη διάγνωση, μόλις αναγνωριστούν οι απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις, η εγκυμοσύνη δεν πρέπει να επιβραδύνει με οποιοδήποτε τρόπο ή να αλλάξει τον τρόπο θεραπείας. Το μόνο αξιόπιστο κλινικό κριτήριο για να επιβεβαιώσει τη διάγνωση της υπερτασικής εγκεφαλοπάθειας είναι η γρήγορη απόκριση του ασθενή στην αντιυπερτασική θεραπεία. Ο πονοκέφαλος και το κέντρο των αισθήσεων είναι συχνά εντυπωσιακά-σαφές μερικές φορές μέσα σε 1 έως 2 ώρες μετά την θεραπευτική αγωγή. Η συνολική ανάκαμψη μπορεί να είναι κάπως πιο αργή σε ασθενείς με ουραιμία και σε εκείνες στις οποίες τα συμπτώματα είναι εμφανή για μια παρατεταμένη περίοδο αφού ολοκληρωθεί η θεραπεία. Τα συνεχή εγκεφαλοαγγειακά ελλείμματα θα πρέπει να προτείνουν άλλες διαγνώσεις (Magee, L.A.,2014).

Οι ασθενείς με υπερτασική εγκεφαλοπάθεια ή άλλη υπερτασική κρίση πρέπει να νοσηλευτούν ακίνητοι στο κρεβάτι.

Αν και υπάρχει μια τάση να περιοριστεί η εισαγωγή νατρίου σε ασθενείς με υπερτασική έκτακτη ανάγκη, μπορεί να εμφανίζεται η συστολή όγκου από διούρηση νατρίου. Μια αισθητή μείωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης με αύξηση του καρδιακού ρυθμού στη στάση από την ύπτια θέση είναι απόδειξη της συστολής όγκου.

Έγχυση φυσιολογικού ορού κατά τη διάρκεια των πρώτων 24 έως 48 ώρες για να επιτευχθεί αύξηση του όγκου θα πρέπει να εξεταστεί. Αλατώδης έγχυση μπορεί να συμβάλει σε μείωση της δραστηριότητας του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και να οδηγήσει σε καλύτερο έλεγχο της αρτηριακής πίεσης. Είναι υποχρεωτικά ο ταυτόχρονος κορεσμός των απωλειών καλίου, η συνεχής παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, η κατάσταση του όγκου, οι ηλεκτροκαρδιογραφικές αναγνώσεις, και η ψυχική κατάσταση. Μια ενδο-αρτηριακή γραμμή παρέχει τις πιο ακριβείς πληροφορίες αρτηριακής πίεσης.

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 σύνολο 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 πολλές ώρες κατάκλισης από τις οποίες το μεγαλύτερο διάστημα να είναι σε αριστερή πλάγια θέση. Με τον τρόπο αυτό, δεν πιέζεται η κάτω κοίλη φλέβα, εξασφαλίζεται η καλύτερη δυνατή ροή αίματος προς τη μήτρα, βελτιώνεται η μητρο-πλακουντιακή 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 το γιατρό.

7) Αδρός έλεγχος της δραστηριότητας του εμβρύου με την καταγραφή από τη μητέρα των εμβρυϊκών κινήσεων (kick chart) σε 12ωρη βάση ή για μικρότερα χρονικά διαστήματα και αναγωγή στο 12ωρο. Αν σε αυτό το διάστημα καταγράφονται λιγότερες από 10 κινήσεις, η ασθενής πρέπει να επικοινωνήσει με το μαιευτικό προσωπικό. Η καταγραφή των σκιρτημάτων γίνεται συνήθως μετά από γεύμα ή σνακ.

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

Χρήσιμος είναι, επίσης, ο έλεγχος με Doppler της αιματικής παροχής στα αγγεία της μητρο-πλακουντο-εμβρυϊκής μονάδας (Ιατράκης, 2004).

Εργαστηριακές μελέτες περιλαμβάνουν μια γενική εξέταση αίματος με διαφορικό, αριθμό δικτυοερυθροκυττάρων, αιμοπεταλίων και βιοχημικές αναλύσεις αίματος. Μια ανάλυση ούρων θα πρέπει να λαμβάνεται για την πρωτεΐνη, την γλυκόζη, το αίμα, τα κύτταρα, τα αιμοπετάλια, και τα βακτήρια. Εκτίμηση για βλάβη τελικών οργάνων στο κεντρικό νευρικό σύστημα, στον αμφιβληστροειδή, τα νεφρά, και στο καρδιαγγειακό σύστημα θα πρέπει να γίνεται περιοδικά. Πριν τον τοκετό στους ασθενείς θα πρέπει να υπόκειται συνεχής παρακολούθηση του εμβρύου(Magee, L.A.,2014).

6.5. Η ΜΕΤΑ ΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Μετά την γέννα, οι ασθενείς με εκλαμψία πρέπει να βρίσκονται υπό στενή παρακολούθηση των ζωτικών τους σημείων, της αναρρόφησης υγρών, της παραγωγής, και των συμπτωμάτων για τουλάχιστον 48 ώρες. Τέτοιες γυναίκες λαμβάνουν συνήθως μεγάλα ποσά υγρών ενδοφλέβια κατά τη διάρκεια του τοκετού, της γέννας, και μετά τον τοκετό. Επιπλέον, κατά τη διάρκεια της μετά τον τοκετό περιόδου, υπάρχει κινητοποίηση του εξωκυττάριου υγρού που οδηγεί σε αυξανόμενο ενδοαγγειακό όγκο. Ως αποτέλεσμα, οι γυναίκες με εκλαμψία, ιδιαίτερα εκείνες με όχι φυσιολογική νεφρική λειτουργία, εκείνες με αποκόλληση πλακούντα, και εκείνες με προϋπάρχουσα χρόνια υπέρταση διατρέχουν αυξανόμενο κίνδυνο για πνευμονικό οίδημα καθώς και επιδείνωση της σοβαρής επιλόχειας υπέρτασης μετά τον τοκετό. Είναι αναγκαίο να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στη ροώδη κατάσταση (Mattar, Sibai, 2000).

Το παρεντερικό θειικό άλας μαγνησίου πρέπει να συνεχιστεί για τουλάχιστον 24 ώρες μετά από την γέννα ή τουλάχιστον για 24 ώρες μετά από τον τελευταίο σπασμό. Εάν ο ασθενής έχει ολιγουρία (λιγότερο από 100 ml/4 ώρες), ο ρυθμός τόσο της ρευστής χορήγησης όσο και της δόσης του θειικού άλατος μαγνησίου πρέπει να μειωθεί. Μόλις πραγματοποιηθεί η γέννα, μπορεί να χρησιμοποιηθούν έτερα από του στόματος αντιυπερτασικά φάρμακα, όπως η λαβηταλόλη ή η νιφεδιπίνη για να συγκρατήσουν τη συστολική αρτηριακή πίεση κάτω από τα 155 mm Hg και τη διαστολική αρτηριακή πίεση κάτω από τα 105 mm Hg. Η νιφεδιπίνη προσφέρει το πλεονέκτημα της βελτιωμένης διούρησης στη μετά τον τοκετό περίοδο.

Μετά τον τοκετό, στις περισσότερες περιπτώσεις, παρατηρείται θεαματική βελτίωση της κλινικής εικόνας της γυναίκας και ο τοκετός θεωρείται η μόνη αποτελεσματική θεραπεία της υπερτασικής νόσου της κύησης.

Με δεδομένο ότι, σε σοβαρές μορφές της υπερτασικής νόσου, απειλείται η ζωή της γυναίκας, ο τερματισμός της κύησης αποτελεί αναγκαστική επιλογή. Αντίθετα, στις περιπτώσεις που η πορεία της νόσου δε συνοδεύεται από σοβαρές επιπλοκές της μητέρας, ο χρόνος του τοκετού θα εξαρτηθεί από την κατάσταση του εμβρύου.

Η νοσοκομειακή περίθαλψη, κυρίως παλαιότερα, αποτελούσε βασικό μέτρο αντιμετώπισης της νόσου. Η εργαστηριακή παρακολούθηση της γυναίκας στο νοσοκομείο περιλαμβάνει γενική αίματος (αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης, αιμοπετάλια), έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας (τρανσαμινάσες / αμινοτρανσφεράσες, χολερυθρίνη, αλκαλική φωσφατάση, λευκώματα), της νεφρικής λειτουργίας (ουρία, κρεατινίνη) και μέτρηση του ουρικού οξέος. Να σημειωθεί ότι η αλκαλική φωσφατάση μπορεί να διπλασιαστεί ή να τριπλασιαστεί. Ο έλεγχος αυτός είναι απαραίτητος κατά την εισαγωγή της ασθενούς στο νοσοκομείο και πρέπει επίσης να εκτελείται περιοδικά. Κατά τη νοσηλεία της ασθενούς, γίνεται μέτρηση του λευκώματος των ούρων 24ώρου και περιοδικός έλεγχος των αντανακλαστικών της γυναίκας (Ιατράκης, 2004).

6.6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Γυναίκες με ήπιες αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης και πρωτεϊνουρία αλλά χωρίς σοβαρά σημεία και συμπτώματα μπορούν με ασφάλεια να παρακολουθούνται χωρίς άμεση φαρμακευτική θεραπεία ή τοκετό. Στη φαρμακευτική αγωγή πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η διόρθωση της υπέρτασης δε φαίνεται να σχετίζεται άμεσα με την καλή πρόγνωση της πορείας του εμβρύου και η σημαντική πτώση της αρτηριακής πίεσης μπορεί αντίθετα να έχει δυσμενή πρόγνωση για το έμβρυο(Rothberger, S.,2013).

Στην ήπια προεκλαμψία συνήθως δε χορηγούνται αντιυπερτασικά φάρμακα εκτός και αν η διαστολική πίεση ξεπεράσει τα 100-105 mm Hg (ή η συστολική πίεση ξεπεράσει τα 170 mm Hg) και η ηλικία κύησης είναι 30 εβδομάδων ή μικρότερη (Ιατράκης, 2004).

Αντιυπερτασικά φάρμακα που έχουν καθιερωθεί στην αντιμετώπιση της υπερτασικής νόσου της κύησης, είναι η α-μεθυλντόπα (α-methyldopa-Aldomet) και η υδραλαζίνη (hydralazine-Nepresol). Η α-μεθυλντόπα χορηγείται από το στόμα σε ημερήσια δόση 1-4 gr. Η υδραλαζίνη μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλέβια, κάθε 3-6 ώρες, σε δόση 5-25 mg ή ενδομυϊκά σε δόση -25 mg. Έχει εφαρμοστεί και χορήγηση της υδραλαζίνης αραιωμένης, σε στάγδην έγχυση. Στις παρενέργειες της α-μεθυλντόπα περιλαμβάνονται ορθοστατική υπόταση, ηπατοτοξικότητα, αιμολυτική αναιμία και καταστολή.

Βηταμεθαζόνη (Celestone-Chronodose) χορηγείται στις γυναίκες με κύηση 28-34 εβδομάδων με σκοπό τη βελτίωση της πνευμονικής ωριμότητας του εμβρύου. Η διαζεπάμη (Valium) και το θειϊκό μαγνήσιο ($MgSU_4$) έχουν χορηγηθεί ως κατασταλτικά, τόσο στη συστηματική φαρμακευτική αγωγή της νόσου όσο και στην άμεση αντιμετώπιση των εκλαμπτικών παροξυσμών.

Σε ορισμένες σπάνιες περιπτώσεις πρέπει να γίνει διαφορική διάγνωση των τοξικών επιδράσεων του $MgS0_4$ με τις εκδηλώσεις που συνοδεύουν τη σοβαρή προεκλαμψία. Το γλυκονικό ασβέστιο (διάλυμα 10%) αποτελεί κλασικό αντίδοτο του $MgS0_4$ (Ιατράκης, 2004).

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρουσία του εμβρύου περιπλέκει τα ιατρικά προβλήματα, δημιουργώντας πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ της μητέρας και του εμβρύου. Κάθε προσπάθεια που γίνεται απευθύνεται στην υποστήριξη των ζωτικών λειτουργιών της μητέρας χρησιμοποιώντας κάθε απαραίτητο μέσο. Αναζητούνται ειδικότεροι παράγοντες που με την επίδρασή τους διαταράσσουν το φυσιολογικό αγγειακό τόνο στην εγκυμοσύνη. Η θεραπευτική αντιμετώπιση των μορφών της υπερτασικής νόσου της εγκυμοσύνης συνίσταται στην πρόληψη της πάθησης, στη χορήγηση φαρμάκων, στην ανάπαυση, και στην πρόκληση τοκετού ή καισαρικής τομής.

SUMMARY

The presence of the fetus complicates the medical problems, creating complex interactions between the mother and the fetus. Every effort that is done refers to the support of the vital functions of the mother, using every mean necessary. We seek special factors that by their effect disrupt the normal vascular tonus at pregnancy. The therapeutic treatment of the forms of the hypertensive disease of pregnancy consists in the prediction of the illness, the administration of medicines, rest, and the cause of labor or caesarean section.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συνοπτικά, τα εγκεφαλικά αποτελέσματα απεικόνισης στην εκλαμψία είναι παρόμοια με εκείνα που βρίσκονται σε ασθενείς που παρουσιάζουν υπερτασική εγκεφαλοπάθεια. Η εγκεφαλική εικόνα δεν είναι απαραίτητη για τη διάγνωση και την αντιμετώπιση της πλειοψηφίας των γυναικών με εκλαμψία. Η εγκεφαλική εικόνα υποδεικνύεται για ασθενείς με εστιακά νευρολογικά ελλείμματα ή παρατεταμένο κώμα. Μέσα σε αυτούς τους ασθενείς, η αιμορραγία και άλλες σοβαρές ανωμαλίες που απαιτούν τη θεραπεία ή τη συγκεκριμένη φαρμακολογική χειρουργική επέμβαση πρέπει να αποκλειστούν. Η εγκεφαλική εικόνα μπορεί επίσης να είναι χρήσιμη σε ασθενείς που έχουν μια άτυπη προβολή εμβρύου για εκλαμψία (έναρξη πριν τις 20 εβδομάδες κύησης ή πάνω από 48 ώρες μετά την γέννα, απρόσβλητη στην εκλαμψία και επαρκής στη θεραπεία με μαγνήσιο θειικού οξέος). Οι πρόοδοι στην MRI και MR αγγειογραφία καθώς επίσης και στον αγγειακό εγκεφαλικό ταχυμετρητή Doppler μπορεί να διευκολύνουν τη συνεννόηση σχετικά με την παθογένεια και να βελτιώσουν μακροπρόθεσμα αποτελέσματα αυτής της κατάστασης (Sibai, 2005).

Τα σημερινά συστήματα αντιμετώπισης που σχεδιάστηκαν με σκοπό να αποτρέψουν την εκλαμψία βασίζονται στην έγκαιρη ανίχνευση της κυητικής υπέρτασης ή προεκλαμψίας και στην μεταγενέστερη χρήση της προληπτικής θεραπείας σε αυτές τις γυναίκες.

Μερικές από τις συνιστώμενες προληπτικές θεραπείες έχουν συμπεριλάβει στενή παρακολούθηση να ελέγξουν (στο νοσοκομείο ή εξωτερικός ασθενής), τη χρήση της αντιυπερτασικής θεραπείας για να κρατήσουν τη μητρική αρτηριακή πίεση κάτω από ένα ορισμένο επίπεδο (χαμηλότερο από την σοβαρή περιοχή ή σε κανονικές τιμές), τον έγκαιρο τοκετό, και την προφυλακτική χρήση του θειικού άλατος μαγνησίου κατά τη διάρκεια του τοκετού. Αυτά τα συστήματα αντιμετώπισης υποθέτουν ότι η κλινική πορεία στην ανάπτυξη της εκλαμψίας χαρακτηρίζεται από μια βαθμιαία διαδικασία που αρχίζει με προοδευτικό κέρδος βάρους, ακολουθείται από υπέρταση (ήπια σε σοβαρή), την πρωτεινουρία, με επόμενη έναρξη προειδοποιητικών συμπτωμάτων, και τελειώνοντας με την έναρξη των γενικευμένων σπασμών ή κώματος.Αυτή η κλινική πορεία μπορεί να είναι αληθινή σε μερικές γυναίκες που αναπτύσσουν εκλαμψία στις αναπτυγμένες χώρες.

Εντούτοις, τα πρόσφατα στοιχεία από τη μεγάλη αλληλουχία εκλαμπτικών γυναικών από τις Ηνωμένες Πολιτείες και την Ευρώπη δείχνουν ότι περίπου 20 τοις εκατό των εκλαμπτικών γυναικών δεν έχουν οποιαδήποτε προειδοποιητικά σημάδια ή συμπτώματα πριν από έναρξη των σπασμών. Σε πολλές από αυτές τις γυναίκες, η έναρξη των σπασμών είναι απότομη και δεν ακολουθεί μια αδρανή πρόοδο από ήπια σε σοβαρή ασθένεια πριν από την έναρξη της εκλαμψίας (Sibai, 2005).

Επίσης θεωρείται ότι η κατάλληλη και έγκαιρη τυποποιημένη προληπτική θεραπεία θα αποφύγει την εκλαμψία ουσιαστικά σε όλους τους ασθενείς με υπέρταση-προεκλαμψία της κύησης. Η αποτελεσματικότητα της αντιμετώπισης ασθενών μέσα στο νοσοκομείο με κυητική υπέρταση ή προεκλαμψία για την πρόληψη της προεκλαμψίας δεν έχει αξιολογηθεί στις τυχαιοποιημένες δοκιμές. Επιπλέον, τα στοιχεία από τις αναδρομικές μελέτες από τις αναπτυγμένες χώρες δείχνουν ότι περίπου 50 τοις εκατό των εκλαμπτικών γυναικών αναπτύσσουν τον πρώτο σπασμό τους ενώ βρίσκονται στο νοσοκομείο κάτω από «στενή ιατρική επίβλεψη» (Sibai, 2005).Ως εκ τούτου, είναι αμφισβητήσιμο ότι η πρόωρη και παρατεταμένη εισαγωγή γυναικών σε νοσοκομείο με ήπια υπέρταση ή προεκλαμψία θα αποτρέψει την πλειοψηφία των περιπτώσεων της εκλαμψίας. Στην αντιμετώπιση της προεκλαμψίας, βασικό ρόλο παίζει η ανάπαυση στο κρεβάτι και ο τοκετός.

Η παρακολούθηση των κυήσεων υψηλού κινδύνου πρέπει να είναι στενότερη και εξατομικευμένη και όχι απλά σε επίπεδο ‘‘screening’’. Η παρακολούθηση των κυήσεων αυτών γίνεται συχνά σε ειδικά τμήματα των μαιευτικών κλινικών. Τα τμήματα αυτά πρέπει να διαθέτουν υψηλό τεχνολογικό εξοπλισμό και άρτια εκπαιδευμένο προσωπικό που πρέπει να είναι σε πλήρη και συνεχή ετοιμότητα.

Σε όλες τις γυναίκες που βρίσκονται στις 40 εβδομάδες της κύησης και έχουν ήπια προεκλαμψία πρέπει να γίνεται τοκετός. Ο τοκετός αποτελεί την τελική λύση σε εμβρυϊκή δυσχέρεια και όπου η συντηρητική αγωγή αποδειχθεί ανεπαρκής. Η βαρύτητα της νόσου και η κατάσταση του εμβρύου, μαζί με τις συνθήκες από τον τράχηλο της μήτρας, θα καθορίσουν τον τρόπο του τοκετού, αν και πολύ συχνά επιλέγεται η καισαρική τομή. Σε ασθενείς με σοβαρή προεκλαμψία που απαιτούν επείγουσα καισαρική τομή και δεν έχουν ήδη επισκληρίδια αναλγησία θα μπορούσε να γίνει ραχιαία αναισθησία. Μάλιστα, αυτές οι ασθενείς παρουσιάζουν μικρότερη υπόταση στη διάρκεια της ραχιαίας αναισθησίας σε σύγκριση με υγιή ομάδα ελέγχου. Επείγουσα καισαρική τομή επιλέγεται μετά από εκλαμπτικούς σπασμούς, για απαλλαγή της ασθενούς από τον εκλυτικό παράγοντα της εκλαμψίας και διάσωση του εμβρύου (Ιατράκης, 2004).

Οι απαραίτητες γνώσεις και η απαιτούμενη κατάρτιση των ιατρών και των μαιών/μαιευτών σε θέματα που αφορούν την φαρμακευτική και όχι μόνο αντιμετώπιση της υπέρτασης στην κύηση αναμφίβολα αποτελεί γνώμονα σωστού χειρισμού σε τέτοιες περιπτώσεις υψηλού κινδύνου.

Η παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης κατά την κύηση και η πρόληψη οποιουδήποτε επεισοδίου σοβαρής υπέρτασης θα αποδώσει καρπούς για διαχρονικά υγιή νεογνά.

Διερεύνηση και αντιμετώπιση υπερτασικής ασθενούς στο τρίτο τρίμηνο της κύησης

Στις κυήσεις που επιπλέκονται με υπέρταση η μείωση του ποσοστού της μητρικής και περιγεννητικής θνησιμότητας μπορεί να επιτευχθεί μόνο με τη συνεργασία του μαιευτήρα, του παθολόγου και της εγκύου και με την τήρηση ειδικής θεραπευτικής αγωγής σε εξειδικευμένες μονάδες για την αντιμετώπιση των κυήσεων που παρουσιάζουν μεγάλους κινδύνους για τη μητέρα και το έμβρυο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1) Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol, 2013. 122(5): p. 1122-31.

2) Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 2000. 183(1): p. S1-S22.

3) Magee, L.A., et al., Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. Pregnancy Hypertens, 2014. 4(2): p. 105-45.

4) Bateman, B.T., et al., Hypertension in women of reproductive age in the United States: NHANES 1999-2008. PLoS One, 2012. 7(4): p. e36171.

5) von Dadelszen, P., et al., Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. Lancet, 2000. 355(9198): p. 87-92.

6) Rothberger, S., et al., Pharmacodynamics of clonidine therapy in pregnancy: a heterogeneous maternal response impacts fetal growth. Am J Hypertens, 2010. 23(11): p. 1234-40.

7) Abalos, E., L. Duley, and D.W. Steyn, Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev, 2014(2): p. CD002252.

8) Ananth, C.V., K.M. Keyes, and R.J. Wapner, Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis. BMJ, 2013. 347: p. f6564.

9) Khalil, A., E. Jauniaux, and K. Harrington, Antihypertensive therapy and central hemodynamics in women with hypertensive disorders in pregnancy. Obstet Gynecol, 2009. 113(3): p. 646-54.

10) Craici, I., S. Wagner, and V.D. Garovic, Preeclampsia and future cardiovascular risk: formal risk factor or failed stress test? Ther Adv Cardiovasc Dis, 2008. 2(4): p. 249-59.

11) Bernstein, P.S., et al., National Partnership for Maternal Safety: Consensus Bundle on Severe Hypertension During Pregnancy and the Postpartum Period. Obstet Gynecol, 2017. 130(2): p. 347-357.

12) Ferrer, R.L., et al., Management of mild chronic hypertension during pregnancy: a review. Obstet Gynecol, 2000. 96(5 Pt 2): p. 849-60.

13) Chamaidi, A. and M.A. Gatzoulis, Heart disease and pregnancy. Hellenic J Cardiol, 2006. 47(5): p. 275-91.

14) Clark, C.E., Smith, L.F., Taylor, R.S. & Campbell, J.L. (2010), Nurse led interventions to improve control of blood pressure in people with hypertension: systematic review and meta-analysis. BMJ; 341: c3995.

15) Moroz, L.A., Simpson, L.L. & Rochelson, B. (2015), Management of severe hypertension in pregnancy, Seminars in Perinatology, 40(2): p. 112-118.

16) Persell SD, Karmali KN. & Lazar D, (2018), Effect of Electronic Health Record–Based Medication Support and Nurse-Led Medication Therapy Management on Hypertension and Medication Self-managementA Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. doi:10.1001/jamainternmed.2018.2372.

17) Podymow, T. & August, P. (2017), New Evidence in the Management of Chronic Hypertension in Pregnancy, Seminars in Nephrology, 37(4): p. 398-403.

18) Siddiqi, U. & Plaat, F. (2017), The treatment of hypertension in pregnancy, Anaesthesia & Intensive Care Medicine, 18(2): 106-109.

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

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

20) Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ: *Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy*. *The Cochrane Library, Issue 12*, Oxford, Update Software, 2003.

21) Aly AS, Khandelwal M, Zhao J, et al: Neutrophils are stimulated by syncytiotrophoblast microvillous membranes to generate superoxide radicals in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:252.

22) Atallah AN, Hofmeyr GJ, Duley L: *Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems (Cochrane Review)*. *The Cochrane Library, Issue 1*, Oxford, UK, Update Software, 2003.

23) Aly AS, Khandelwal M, Zhao J, et al: Neutrophils are stimulated by syncytiotrophoblast microvillous membranes to generate superoxide radicals in women

with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:252.

24) Atallah AN, Hofmeyr GJ, Duley L: *Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 1*, Oxford, UK, Update Software, 2003.

25) Beazley D, Ahokas R, Livingston J, et al: Vitamin C and E supplementation in women at high risk for preeclampsia: A double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:520.

26) Belfort MA, Kennedy A, Rassner UA: Novel techniques for cerebral evaluation in preeclampsia and eclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48:387.

27) Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ: *Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy*. *The Cochrane Library, Issue 12*, Oxford, Update Software, 2003.

28) Coppage KH, Sibai BM: *Hypertensive Emergencies. Obstetric Intensive Care Manual*, 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2004:51.

29) Crane JMG, Tabarsi B, Hutchens D.: The maternal benefits of corticosteroids with HELLP syndrome. *J Obstet Gynaecol Can* 2003; 25:650.

30) Faas MM, Brockema M, Moes H, et al: Altered monocyte function in experimental preeclampsia in the rat. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:1192.

31) Oudejans CB, Mulders J, Lachmeijer AM, et al: The parent-of-origin effect of 10q22 in pre-eclamptic females coincides with two regions clustered for genes with down-regulated expression in adrogenetic placentas. *Mol Hum Reprod* 2004; 10:589.

32) Saftlas AF, Levine RJ, Klebanoff MA, et al: Abortion, changed paternity, and the risk of preeclampsia in nulliparous women. *Am J Epidemiol* 2003; 157:1108.

33) Sargent IL, Germain SJ, Sacks GP, et al: Trophoblast deportation and the maternal inflammatory response in pre-eclampsia. *J Reprod Immunol* 2003; 59:153.

34) Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, et al: Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *Lancet* 2003; 361:1151.

35) Sibai BM, Dekker G, Kupferminc M.: Pre-eclampsia. *Lancet* 2005; 365:785. Vatten LJ, Skjaerven R: Is pre-eclampsia more than one disease?. *Br J Obstet Gynaecol* 2004; 111:298.

36) Sibai BM: Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102:181.
37) Sibai BM: Diagnosis, controversies, and management of HELLP syndrome. *Obstet Gynecol* 2004; 103:981.
38) Sibai BM: Diagnosis, differential diagnosis, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol* 2005; 105:402.
39) Sibai BM: Discussion. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:1547.

40) Sibai BM: Gabbe: Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies, 5th ed. Churchill Livingstone, An Imprint of Elsevier, 2007
41) Sibai BM: Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia. Lessons learned from recent trials. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:1520.
42) Sibai BM: Preeclampsia: An inflammatory syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:1061.
43) Thadhani R, Ecker JL, Mutter WP, et al: Insulin resistance and alterations in angiogenesis: additive insults that may lead to preeclampsia. *Hypertension* 2004; 43:988.

44) Tjoa ML, Qudejans CBM, Van Vugt JMG, et al: Markers for presymptomatic prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Hyperten Pregnancy* 2004; 23:171.
45) Waugh JJS, Clark TJ, Khan KS, Kilby MD: Accuracy of urinanalysis dipstick techniques in predicting significant proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 103:769.

46) Kieler H, Zettergen T, Svensson H, et al: Assessing urinary albumin excretion in pre-eclamptic women: which sample to use?. *BJOG* 2003; 110:12.

47) Koum K, Hy S, Tir S, et al: Characteristics of antepartum and intrapartum eclampsia in the National Maternal and Child health Center in Cambodia. *J Obstet Gynaecol Res* 2004; 130:74.
48) Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al: Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004; 350:672.

49) Levine RJ, Thadhani R, Qian C, et al: Urinary placental growth factor and risk of preeclampsia. *JAMA* 2005; 293:77.

50) Lin L, August P.: Genetic thrombophilias and preeclampsia: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2005; 105:182.

51) Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al: Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *Clin Invest* 2003; 111:649.

52) Mello G, Parretti E, Marozio L.: Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia: results of a large scale case-controlled study. *Hypertension* 2005; 46:1270.

53) Moodley J: Maternal deaths associated with hypertensive disorders of pregnancy: a population-based study. *Hypertens Pregnancy* 2004; 23:247.

54) Moretti M, Phillips M, Abouzeid A, et al: Increased breath markers of oxidative stress in normal pregnancy and in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:1184.

55) Nilsson E, Salonen RH, Cnattingius S, Lichtenstein P.: The importance of genetic and environmental effects for pre-eclampsia and gestational hypertension: a family study. *Br J Obstet Gynaecol* 2004; 111:200.

56) O'Brien TE, Ray JG, Chan WS: Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology* 2003; 14:368.

57) Ohkuchi A, Iwasaki R, Ojima T, et al: Increase in systolic blood pressure of > or =30 mmHg and/or diastolic blood pressure of > or =15 mmHg during pregnancy: Is it pathologic?. *Hypertension in pregnancy* 2003; 22:275.