



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

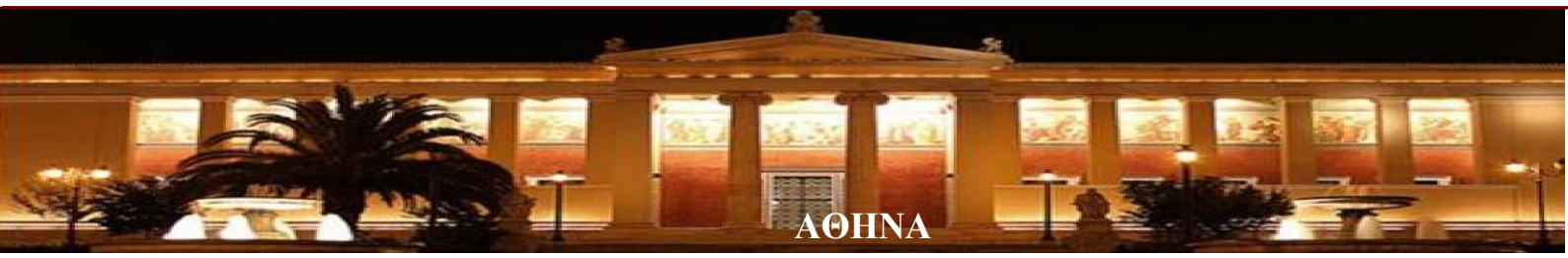
«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»



Διευθύντρια Προγράμματος Καλανταρίδου Σοφία

**«ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ. Ο ΡΟΛΟΣ
ΤΩΝ ΣΤΑΤΙΝΩΝ ΣΤΗΝ ΥΠΟΣΤΡΟΦΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ.»**

Μεταπτυχιακή εργασία Χονδράκη Ιωάννη



ΑΘΗΝΑ

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»

Διευθύντρια Προγράμματος: Καλανταρίδου Σοφία

«ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ. Ο ΡΟΛΟΣ

ΤΩΝ ΣΤΑΤΙΝΩΝ ΣΤΗΝ ΥΠΟΣΤΡΟΦΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ.»

ΑΘΗΝΑ, ΙΟΥΝΙΟΣ 2020

Αφιέρωση.....

*Τη διπλωματική μου εργασία την αφιερώνω με πολλή αγάπη
στην σύζυγο μου Δήμητρα και στα δύο μου παιδιά,
Νίκο και Γιώργο.*

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

**Διπλωματική εργασία: ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ
ΝΟΣΟΣ. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΣΤΑΤΙΝΩΝ ΣΤΗΝ ΥΠΟΣΤΡΟΦΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ**

Εγκρίνεται προς αξιολόγηση.

Ημερομηνία/...../2020

Ο/Η επιβλέπων/υσα

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. Καλανταρίδου Σοφία Καθηγήτρια, Τμήμα Ιατρικής ΕΚΠΑ, επιβλέπουσα
2. Παπαντωνίου Νικόλαος Ομότιμος καθηγητής, Τμήμα Ιατρικής ΕΚΠΑ
3. Βραχλής Νικόλαος Αναπληρωτής καθηγητής, Τμήμα Ιατρικής ΕΚΠΑ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Επίθετο: Χονδράκης

Όνομα: Ιωάννης

Ημερομηνία γέννησης: 16/01/1971

Οικογενειακή κατάσταση: έγγαμος με δυο παιδιά

Στρατιωτικές υποχρεώσεις: εκπληρωμένες

Τηλέφωνο επικοινωνίας: 6972337021

Εργασία : περιφερειακό ιατρείο Υψηλάντη- κέντρου υγείας Αλάρτου Βοιωτίας.

e-mail: ichondrakis@gmail.com

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

1991: Απόφοιτος λυκείου.

1998: Απόφοιτος πανεπιστήμιου 1^{ου} ιατρικού Αγίας Πετρούπολης Παβλόφσκι.

2006: Αναγνώριση πανεπιστημιακού τίτλου σπουδών στην Λιθουανία.

2007: Βασική υποστήριξη της ζωής και στον αυτόματο εξωτερικό απινιδισμό.

2009: Βασική υποστήριξη της ζωής στα παιδιά και απινιδώση (5ωρο **BLS**).

2011: Αναγνώριση πανεπιστημιακού τίτλου σπουδών ΔΟΑΤΑΠ.

2017: Workshop εκπαίδευσης εκπαιδευτών ουρολογικών παθήσεων.

2017: Μεταπτυχιακός φοιτητής <<Παθολογία της κύησης>>.

2017: Εκπαίδευση στην τοποθέτηση λαρυγγικής μάσκας **LMA** στα Τ.Ε.Π του νοσοκομείου Κ.Α.Τ Αθηνών.

2018-2019 .Παρακολούθηση μεταπτυχιακού προγράμματος με θέμα (ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ)του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

15/05/2007 έως 13/08/2008: εκπλήρωση υπηρεσίας υπαίθρου (αγροτικό) στο Π.Ι Κερατόκαμπου –Κ.Υ. Άνω Βιάννου- Γ.Ν. Άγιου Νικόλαου.

13/08/2008 έως 14/05/2012: ολοκλήρωση ειδικότητας Γενικής Ιατρικής.

24/9/2012: Τίτλος ειδικότητας.

13/04/2013 έως σήμερα: διορισμός επιμελητή β' Γενικής Ιατρικής Π.Ι Υψηλάντη- Κ.Υ Αλάρτου –Γ.Ν Λιβαδειάς.

1/7/2018-εως σήμερα. Συνεγάτης Γενικός Ιατρός με αφίλοκερδή προσφορά των ιατρικών μου υπηρεσιών στον οίκο ευηρίας ΑΓΙΟΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ στην Λιβδειά, εκτός ωραρίου εργασίας μου.

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Αγγλικά: καλά.

Ρωσικά: άριστα.

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ-ΗΜΕΡΙΔΕΣ-ΣΥΝΕΔΡΙΑ

2004

Ιούνιος: 3rd Aegean Summer School in Visual Optics.

Ιούλιος: Aegean Cornea VII.

2007

Απρίλιος: 2^η πανελλήνια επιστημονική διημερίδα της εταιρίας μελέτης παθήσεων διαβητικού ποδιού έλκη στα κάτω άκρα- πρόληψη ακρωτηριασμών.
19^ο πανελλήνιο συνέδριο Γενικής Ιατρικής.

Σεπτέμβριος: 3^ο παμπελοποννησιακό επιστημονικό συμπόσιο Γενικής Ιατρικής.
20th Annual Conference of the TTB Network "Typing the balance towards primary health care.

2008

Φεβρουάριος: : Εκπαιδευτικές ημερίδες πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας "Γ. Παπαδάκης".

Απρίλιος : 14^η διημερίδα ελληνικής εταιρίας αθηροσκλήρωσης.

Σεπτέμβριος : 4^ο επιστημονικό συμπόσιο Γενικής Ιατρικής.

Οκτώβριος : 8^ο Παγκρήτιο συμπόσιο Γενικής Ιατρικής.

Νοέμβριος : παγκρήτιο ιατρικό συνέδριο.

Διδασκαλία στο ΙΕΚ ΕΚΑΒ ως εκπαιδευτής για την ειδικότητα <<Διασώστης- πλήρωμα ασθενοφόρου>> (25 ώρες).

2009

Ιανουάριος: 1^ο πανελλήνιο συμπόσιο Γενικής Ιατρικής. Κλινικό φροντιστήριο "Αντιμετώπιση του επείγοντος".

Φεβρουάριος : Εκπαιδευτικές ημερίδες πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας "Γ. Παπαδάκης".
6^ο πανελλήνιο διεπιστημονικό συνέδριο νόσου "ALZHEIMER" & συγγενών διαταραχών.
7^η επιστημονική μετεκπαιδευτική παιδιατρική ημερίδα.

Απρίλιος : 19^ο παγκρήτιο πανεπιστημιακό παιδιατρικό συμπόσιο.

Σεμινάριο "Βασικής υποστήριξης της ζωής και απινίδωσης (BLS) σε βρέφη και παιδιά.

Μάιος : 19^η συνεδριακή επιστημονική εκδήλωση της ελληνικής εταιρίας εργαστηριακής αιματολογίας και αιμοδοσίας.

Ημερίδες μεταβολισμού με θέμα "από την τεκμηριωμένη γνώση στην ορθή κλινική πράξη".

35^ο πανελλήνιο ιατρικό συνέδριο.

Ιούνιος : 9th Wonca Rural Word Conference.

2010

Φεβρουάριος: Εκπαιδευτικές ημερίδες πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας "Γ. Παπαδάκης".

Απρίλιος: 22^ο πανελλήνιο συνέδριο Γενικής Ιατρικής.

Σεπτέμβριος: 6^ο επιστημονικό συμπόσιο Γενικής Ιατρικής.

Οκτώβριος: Παγκρήτιο περιφερειακό συμπόσιο Γενικής Ιατρικής. 15^ο παγκρήτιο ιατρικό συνέδριο.

2011

Φεβρουάριος: Εκπαιδευτικές ημερίδες πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας "Γ. Παπαδάκης".

Μάιος: Οστεοπόρωση: Παθήσεις της τρίτης ηλικίας και νοσηρότητα με την οστεοπόρωση.

Οκτώβριος: 11^ο παγκρήτιο περιφερειακό συμπόσιο Γενικής Ιατρικής.

3^ο παγκρήτιο συνέδριο για την ψυχική υγεία.

Δεκέμβριος: Εξελίξεις 2011 και προοπτικές 2012 στην καρδιολογία. Σακχαρώδης διαβήτης: Από την θεωρία στην καθημερινή πρακτική. Ελληνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Κατάθλιψη: Διάγνωση και φαρμακευτική αντιμετώπιση στην πρωτοβάθμια περίθαλψη.

2012

Φεβρουάριος: Εκπαιδευτικές ημερίδες πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας “Γ. Παπαδάκης”.

Μάρτιος: 8^ο μετεκπαιδευτικό σεμινάριο λοιμώξεων.

Εμβολιασμός στους ενήλικες

2013

: Από το χθες

στο σήμερα.

Εκπαιδευτικές ημερίδες πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας “Γ. Παπαδάκης”.

Διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας και των ηλεκτρολυτών.

9^ο επιστημονικό συμπόσιο Γενικής Ιατρικής. **2014**

Εκπαιδευτικές ημερίδες πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας “Γ. Παπαδάκης”.

2015

27^ο πανελλήνιο συνέδριο Γενικής Ιατρικής.

Ομάδα εργασίας του Ελληνικού κολεγίου των Γενικών Ιατρών. **2016**

Χειμερινό σχολείο Γηριατρικής.

Περιφερειακό σεμινάριο Κρήτης “Νεότερες εξελίξεις στην πεφυ”.

2017

Πολυθεματικό σεμινάριο “Λιβαδειάς”.

2018

Μετεκπαιδευτικές εκδηλώσεις συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης στην μαιευτική και γυναικολογία. <<Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή πάνω από τα 40>>.Π Γ Ν Αθηνών,Αττικών,Αθήνα.

2018.Μετεκπεδευτικές εκδηλώσεις συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης στην μαιευτική και γυναικολογία.<<BIOMARKERS OF OVARIAN RESERVE>>.

2018.1ο Πανελλήνιο συνένδριο<<Μεταβολικά νοσήματα 2018.Απο τη θεωρία στην πράξη.>>

2018.5^ο Πανελλήνιο Γηριατρικό Συνέδριο στην ΠΦΥ

2018.Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών<<Παθολογία της Κύησης>> θέμα επηστημονικής εκδήλωσης. <<Επιπλοκές της κύησης>>.

2019.Μετεκπαιδευτικές εκδηλώσεις συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης στην μαιευτική και γυναικολογία.<<ΥΣΤΕΡΟΣΚΟΠΗΣΗ.ΑΠΟ ΤΟΝ ΠΑΝΤΕΛΕΟΝΙ ΕΩΣ ΣΗΜΕΡΑ>>.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

- Σιδηροπενική αναιμία ανθεκτική στην χορήγηση σιδήρου από το στόμα λόγω συμπτωματικής γαστρίτιδας από HELICOBACTER PYLORI.
- Εκτίμηση των διατροφικών συνηθειών ηλικιωμένων και η έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών τους –Διεπιστημονική προσέγγιση στην Π.Φ.Υ.
- Κλινική προσέγγιση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου σε νοσηλευόμενους ασθενείς.
- Αντιμετώπιση της αιφνίδιας βαρηκοΐας. Η εμπειρία της ΩΡΛ κλινικής του Γ.Ν Άγιου Νικόλαου Κρήτης.
- Ρινορραγία δυνατότητα αποτελεσματικής αντιμετώπισης της από τον Γενικό Ιατρό. Μύθος η πραγματικότητα.

- Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των προσεγγίσεων της ηλεκτρονικής υποστήριξης για την λήψη ιατρικών αποφάσεων από Γενικούς Ιατρούς.
- Monitoring patients with diabetes mellitus type 2 and associated cardiovascular risk factors in an academic primary care unit on Crete, Chania.

ΓΝΩΣΕΙΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ

-Γνώσεις προγραμμάτων γραφείου, επεξεργασία(WORD), υπολογιστικά φύλλα (EXCEL) INTERNET.

ΟΡΓΑΝΩΣΕΙΣ

ΜΕΛΟΣ ΤΟΥ:

Ιατρικού συλλόγου Ηρακλείου 2007

Ιατρικού συλλόγου Αγίου Νικόλαου 2008

Ιατρικού συλλόγου Λιβαδειάς 2013

Πανεπιστημίου Ορέων 2011

Ελληνικού κολεγίου Γενικών Ιατρών (Ε.ΚΟ.ΓΕΝ.ΙΑ) 2012

ΔΡΑΣΕΙΣ

2012.Ομάδα κοινωνία υγείας , ιατροί Ορέων . Εξέταση κάτοικων της περιοχής στο Π.Ι Πρίνα Αγίου Νικόλαου Λασιθίου.

2014.Καλύψεις Π Ι ΠΑΥΛΟΥ/ΛΟΥΤΣΙΟΥ,Π Ι ΘΕΣΠΙΩΝ/ΛΕΟΝΤΑΡΙΟΥ,Π Ι ΑΓ ΓΕΩΡΓΙΟΥ/ΛΑΦΥΣΤΙΟΥ,Π Ι ΚΩΡΟΝΕΙΑΣ/ΣΩΛΗΝΑΡΙΟΥ,Π Ι ΑΓ ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ.

2014-2015.Κάλυψη εφημεριών παθολογικού τομέα ΓΝ Λιβαδειάς.

2014-2015.Μετακίνηση στην 1^η ΥΠΕ για κάλυψη εφημεριών στα Κ Υ Σπατών,Ν Μάκρης,Ραφήνας,Καπανδρητίου.

2015.Μετακίνηση στο ΠΕΔΥ Λιβαδειάς για συνταγογράφηση ασφαλισμένων του. **2016-**

2017.Μετακίνηση στα Κ Υ Ιστιαίας,Μαντουδίου για κάλυψη εφημεριών και στο Κ Υ Οινόφυτων για κάλυψη τακτικού ιατρείου 2 φορές την βδομάδα.

17/2/18-18/2/18.Διημερίδαενημέρωσης και προληπτικού ελέγχου στοπλαίσιο του ΠΜΣ<<Παθολογία της κύησης>>Π Ι ΑΚΡΑΙΦΝΙΟΥ-ΚΑΣΤΡΟΥ ΒΟΙΩΤΙΑΣ.

21/4/18.Ενημερωτική Ημερίδα στο πλαίσιο του ΠΜΣ<<Παθολογία της Κύησης>>με θέμα <<Πρόληψη Παθήσεων της Γυναίκας>>,Οινόφυτα βοιωτίας.

13/5/18.Ημερίδα ενημέρωσης και προληπτικού ελέγχου στο πλαίσιο του ΠΜΣ<<Παθολογία της Κυήσης>> Π Ι Υψηλάντη Βοιωτίας.

2018 Βασικός οργανωτής και συντονιστής ενημερωτικής εκδήλωσης ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ C Μια ύπουλη νόσος στο συνενδριακό κέντρο Αλιάρτου.

2018 Μετακίνηση για καλύψεις τακτικού ιατρείου στο ΤΟΜΥ Θήβας.

2019 Μετακίνηση για καλύψεις τακτικού ιατρείου στο ΤΟΜΥ Θήβας.

ΕΙΣΗΓΗΤΗΣ ΔΙΑΛΕΞΕΩΝ

2007

Εκτίμηση των διατροφικών συνηθειών ηλικιωμένων και η έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών τους –Διεπιστημονική προσέγγιση στην Π.Φ.Υ.
6^ο πανελλήνιο συνέδριο «ΝΟΣΟΣ ALZHEIMER»

2017

Αντιμετώπιση συνηθών ουρολογικών παθήσεων στην Π.Φ.Υ (ΠΡΟΕΔΡΕΙΟ) Ομάδα εργασίας ουρολογικών θεμάτων.
Ο ρόλος του Γενικού Ιατρού στην αντιμετώπιση των ουρολογικών παθήσεων.

2018

Σακχαρώδης διαβήτης : Πρόληψη και αντιμετώπιση.Π Ι Υψηλάντη Βοιωτίας.

2018.Σακχαρώδης διαβήτης.Πρόληψη και αντιμετώπιση.Π Ι Ακραιφνίου Βοιωτίας.

2018.Σακχαρώδης διαβήτης.Πρόληψη και αντιμετώπιση.Οινόφυτα βοιωτίας.

ΔΙΔΑΚΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

2008

ΙΕΚ ΕΚΑΒ Ηρακλείου Κρήτης: Επείγουσα ιατρική, κακώσεις κοιλίας ,κατάγματα εξαρθρώματα άνω και κάτω άκρων.

ΔΗΛΩΣΗ-ΒΕΒΑΙΩΣΗ, ΜΗ ΛΟΓΟΚΛΟΠΗΣ

Βεβαιώνω, ότι η παρούσα εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Τις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές που αναφέρω, τις έχω παραθέσει στο κεφάλαιο βιβλιογραφίας, της παρούσης εργασίας.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα εργασία αποτελεί διπλωματική εργασία στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος «ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ» του Τμήματος του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών – Ιατρικής Σχολής, Γ' Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν «Αττικόν».

Πριν την παρουσίαση της διπλωματικής εργασίας, αισθάνομαι την υποχρέωση να ευχαριστήσω τους ανθρώπους που γνώρισα, συνεργάστηκα και έπαιξαν σπουδαίο ρόλο στην πραγματοποίησή της.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της Τριμελούς Εξεταστικής Επιτροπής, την Διευθύντρια καθηγήτρια κ. Καλανταρίδου Σοφία, τον Ομότιμο καθηγητή κ. Παπαντωνίου Νικόλαο και τέλος τον Αναπληρωτή καθηγητή ΕΚΠΑ κ. Βραχνή Νικόλαο για την ευκαιρία που μου έδωσαν να παρακολουθήσω αυτό το μεταπτυχιακό πρόγραμμα που ανταποκρίνεται πλήρως στα επιστημονικά μου ενδιαφέροντα. Επίσης, θέλω να ευχαριστήσω τον Υπεύθυνο καθοδήγησης κ. Ευαγγελινάκη Νικόλαο ακαδημαϊκό υπότροφο μονάδας εμβρυομητρικής ιατρικής και θεραπείας εμβρύου «Κύπρος Νικολαΐδης», Γ' Μαιευτικής και Γυναικολογικής κλινικής ΠΓΝ Αττικόν κ. για την πολύτιμη καθοδήγησή του και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

<u>ΑΦΙΕΡΩΣΗ</u>	2
<u>ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΕΡΓΑΣΙΑΣ</u>	3
<u>ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ</u>	4
<u>ΔΗΛΩΣΗ-ΒΕΒΑΙΩΣΗ, ΜΗ ΛΟΓΟΚΛΟΠΗΣ</u>	10
<u>ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ</u>	11
<u>ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ</u>	12
<u>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</u>	14
<u>ABSTRACT</u>	15
<u>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</u>	16
<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΣΤΑΤΙΝΕΣ</u>	19
1.1. ΟΡΙΣΜΟΣ	19
1.2. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ	21
1.3. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ	22
1 ^{ΟΣ} ΤΡΟΠΟΣ ΔΡΑΣΗΣ : ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΗΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΤΗΣ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΣ	22
2 ^{ΟΣ} ΤΡΟΠΟΣ ΔΡΑΣΗΣ: ΑΥΞΗΣΗ ΤΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΤΗΣ LDL	23
3 ^{ΟΣ} ΤΡΟΠΟΣ ΔΡΑΣΗΣ: ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΠΡΕΝΥΛΙΩΣΗΣ ΟΡΙΣΜΕΝΩΝ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ	23
1.4. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΚΑΙ ΑΞΙΑ ΤΩΝ ΣΤΑΤΙΝΩΝ	24
<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ</u>	26
2.1. ΟΡΙΣΜΟΣ	26
2.2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	26
2.3. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ	26
2.4. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	29
2.5. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΚΑΙ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ	30
2.6. ΔΙΑΓΝΩΣΗ	31
2.7. ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ	35
2.8. ΠΡΟΛΗΨΗ	35
<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Η ΣΧΕΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΤΗΣ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ</u>	37

3.1.ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	37
3.2.ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ	39
3.3.ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ	41
3.4. ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΣΤΑΤΙΝΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΗΝΗ	42
<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ</u>	<u>44</u>
	44
4.1. ΣΚΟΠΟΣ	
4.2. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΟΝ ΡΟΛΟ ΤΩΝ ΣΤΑΤΙΝΩΝ ΣΤΗΝ ΥΠΟΣΤΡΟΦΗ ΤΗΣ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΕΡΙΟΔΟ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ.	45
4.3 ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΟΝ ΡΟΛΟ ΤΩΝ ΣΤΑΤΙΝΩΝ ΣΤΗΝ ΥΠΟΣΤΡΟΦΗ ΤΗΣ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΕΡΙΟΔΟ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ.	46
<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΣΤΑΤΙΝΩΝ ΣΤΗΝ ΥΠΟΣΤΡΟΦΗ ΤΗΣ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ.</u>	<u>48</u>
<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΣΥΖΗΤΗΣΗ</u>	<u>56</u>
<u>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</u>	<u>70</u>
<u>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</u>	<u>72</u>
ΒΙΒΛΙΑ 72 ΆΡΘΡΑ	72
ΙΣΤΟΣΕΛΙΔΕΣ	81

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η προεκλαμψία είναι μια σημαντική αιτία μητρικής θνησιμότητας και νοσηρότητας, πρόωρου τοκετού, περιγεννητικού θανάτου και ενδομήτριου περιορισμού ανάπτυξης, καθώς και μη φυσιολογικής ανάπτυξης του νεογνού. Οι στατίνες παρουσιάζουν πλειοτροπικές δράσεις σε διάφορους μηχανισμούς που σχετίζονται με την παθοφυσιολογία της προεκλαμψίας και για αυτό εμπειρικά χρησιμοποιούνται στην διαχείριση της προεκλαμψίας

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να γίνει μια όσο το δυνατόν πληρέστερη καταγραφή των νέων δεδομένων σχετικά με τον ρόλο των στατινών στην υποστροφή της προεκλαμψίας και των καρδιαγγειακών νοσημάτων κατά την περίοδο της κύησης.

Μεθοδολογία: Για την εκπόνηση της έρευνας πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση άρθρων στην ήδη υπάρχουσα βιβλιογραφία. Πραγματοποιήθηκαν αναζητήσεις στις βάσεις δεδομένων PubMed, Embase και Cinahl, Google scholar, την περίοδο 1η Απριλίου έως 30η Μαΐου 2019. Από την αναζήτηση που πραγματοποιήθηκε προέκυψαν 90 άρθρα. 70 από αυτά κρίθηκαν ως επιλέξιμες πηγές από τον τίτλο και την περίληψη που παρουσιάζονταν για την άντληση γενικών πληροφοριών ενώ 10 από αυτά επιλέχθηκαν για να συμπεριληφθούν στην βιβλιογραφική ανασκόπηση, και τα άρθρα απορρίφθηκαν.

Αποτελέσματα: Οι στατίνες μείωσαν την έκκριση sFlt-1 από πρωτογενή ενδοθηλιακά κύτταρα, κυτταροτροφοβλαστικά κύτταρα και εκφυτεύματα πλακούντα και στον ορό και αυξάνουν την έκκριση sENG από ενδοθηλιακά κύτταρα. Επίσης αυξάνουν την διαλυτή έκκριση ενδογλίνης από ενδοθηλιακά κύτταρα (αλλά δεν αλλάζουν την έκκριση από εκφυτεύματα πλακούντα) και αυξάνουν την έκφραση του αντιοξειδωτικού και κυτταροπροστατευτικού ενζύμου, την οξυγενάση της αίμης 1. Επιπλέον μειώνουν τους δείκτες της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της έκφρασης του VCAM-1 και της προσκόλλησης των λευκοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα και της αυξημένης μετανάστευσης και εισβολής ενδοθηλιακών κυττάρων. Τέλος φαίνεται να σταθεροποιούν την πίεση του αίματος, την πρωτεϊνουρία και τα επίπεδα ουρικού οξέος στον ορό. Επίσης δεν παρουσιάζονται διαφορές στα ποσοστά εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών ή άλλων δυσμενών ή σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Η χρήση στατινών μειώνει τις συγκεντρώσεις της μητρικής χοληστερόλης αλλά οι συγκεντρώσεις της χοληστερόλης στον ομφάλιο λώρο και το βάρος του βρέφους δεν επηρεάζονται.

Συμπεράσματα: Η χορήγηση πραβαστατίνης σε ημερήσια δόση των 5-10 mg κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να είναι μια καλή επιλογή για την πρόληψη και τη θεραπεία της προεκλαμψίας στις γυναίκες και δεν επηρεάζει την ανάπτυξη του εμβρύου. Μεγαλύτερος αριθμός κλινικών δοκιμών κρίνεται απαραίτητος.

Λέξεις κλειδιά: προεκλαμψία, καρδιαγγειακή νόσος, κύηση, στατίνες, υποστροφή, αντενδείξεις

ABSTRACT

Introduction: Preeclampsia is a major cause of maternal mortality and morbidity, premature birth, perinatal death and intrauterine growth restriction, as well as abnormal neonatal development. Statins display pleiotropic actions in various mechanisms related to the pathophysiology of preeclampsia and are therefore used empirically in the management of preeclampsia.

Aims & Objectives: The purpose of the present study is to provide a complete recording of new data on the role of statins in the regression of preeclampsia and cardiovascular disease during pregnancy.

Methodology: A review of articles in the existing bibliography was carried out for the completion of the present study. Online searches were carried out in the PubMed, Embase, Cinahl and Google scholar databases, from April 1 to May 30, 2019. Our search resulted in 90 articles. 70 of these were considered eligible sources from the title and abstract presented for general information extraction, while 10 were selected for inclusion in the literature review, and the articles were rejected

Results: Statins decreased sFlt-1 secretion by primary endothelial cells, cytotrophoblastic cells, and placental and serum implants and increased sENG secretion by endothelial cells. They also increase the secretion of soluble endoglin by endothelial cells (but do not alter its secretion by placental implants) and increase the expression of the antioxidant and cytoprotective enzyme, heme oxygenase 1. In addition, they reduce endothelial dysfunction and leukocyte adhesion to endothelial cells and increased endothelial cell migration and invasion. Finally, they appear to stabilize blood pressure, proteinuria and serum uric acid levels. There are also no differences in the incidence of congenital anomalies or other serious adverse reactions. The use of statins reduces the concentrations of maternal cholesterol but the concentrations of cholesterol in the umbilical cord and the birth weight are not affected.

Conclusions: Administration of statins (pravastatin, simvastatin etc) at a daily dose of 5-10 mg during pregnancy may be a good option for the prevention and treatment of preeclampsia in women and does not affect fetal development. A larger number of clinical trials are needed.

Keywords: preeclampsia, cardiovascular disease, pregnancy, statins, recurrence, contraindications

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η προεκλαμψία είναι μια διαταραχή που εμφανίζεται μόνο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της περιόδου μετά τον τοκετό και επηρεάζει τόσο τη μητέρα όσο και το αγέννητο μωρό. Επηρεάζοντας τουλάχιστον το 5-8% όλων των κήσεων, είναι μια ταχέως προοδευτική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από υψηλή αρτηριακή πίεση και συνήθως την παρουσία πρωτεΐνης στα ούρα. Οίδημα, ξαφνική αύξηση βάρους, κεφαλαλγία και αλλαγές στην όραση είναι σημαντικά συμπτώματα. Ωστόσο, μερικές γυναίκες με ραγδαία πρόοδο της νόσου αναφέρουν λίγα συμπτώματα (Preeclampsia Foundation, 2019). Οι θεραπείες περιλαμβάνουν φάρμακα για την πρόληψη σπασμών (θειικό μαγνήσιο) και τη μείωση της αρτηριακής πίεσης (αντιυπερτασικά). Τελικά, η γέννηση του μωρού είναι η πιο αποτελεσματική θεραπεία, αν και ορισμένες μητέρες παρουσιάζουν επιδείνωση των συμπτωμάτων προτού βελτιωθούν και ένας ακόμη μικρότερος αριθμός θα αναπτύξει την προεκλαμψία για πρώτη φορά μετά την παράδοση (Preeclampsia Foundation, 2019).

Σε παγκόσμιο επίπεδο, η προεκλαμψία και άλλες υπερτασικές διαταραχές της εγκυμοσύνης είναι η κύρια αιτία της μητρικής και της βρεφικής νόσου και του θανάτου. Με συντηρητικές εκτιμήσεις, αυτές οι διαταραχές ευθύνονται για 76.000 μητέρες και 500.000 νεογνά θανάτους κάθε χρόνο. Ωστόσο, δεν υπάρχουν επί του παρόντος διαθέσιμες αποτελεσματικές φαρμακολογικές επιλογές για την πρόληψη αυτής της κατάστασης. Η προεκλαμψία πιστεύεται ότι μοιράζεται αρκετούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς με τις καρδιαγγειακές νόσους, η οποία οδήγησε σε έρευνες για τον πιθανό ρόλο των στατινών στην πρόληψη και την έγκαιρη αντιμετώπιση (Katsi et al., 2017).

Η παρούσα εργασία είναι μια βιβλιογραφική ανασκόπηση και αποτελεί μια μελέτη της πρόσφατης επιστημονικής αρθρογραφίας και έρευνας σχετικά με τον ρόλο των στατινών στην υποστροφή της. Κύριος σκοπός της είναι η καταγραφή των νέων δεδομένων σχετικά με τον ρόλο των στατινών στην υποστροφή της προεκλαμψίας και της καρδιαγγειακής νόσου κατά την περίοδο της κύησης. Πιο συγκεκριμένα, η πτυχιακή εργασία αποτελείται από 6 βασικά κεφάλαια.:

Στο πρώτο κεφάλαιο αναλύεται η μοριακή δομή και ο μηχανισμός λειτουργίας των στατινών κατά της προεκλαμψίας και της καρδιαγγειακής νόσου συγκεκριμένα κατά την περίοδο της κύησης.

Στο δεύτερο κεφάλαιο γίνεται εννοιολογική προσέγγιση της προεκλαμψίας και της καρδιαγγειακής νόσου στην περίοδο της κύησης

Στο τρίτο κεφάλαιο παρουσιάζεται η σχέση μεταξύ της προεκλαμψίας και της καρδιακής νόσου

Στο τέταρτο κεφάλαιο παρατίθεται η μεθοδολογία η οποία ακολουθήθηκε για την συγγραφή της εργασίας

Στο πέμπτο κεφάλαιο γίνεται αναφορά των αποτελεσμάτων της βιβλιογραφικής έρευνας και στο έκτο κεφάλαιο εξηγείται ο ρόλος των στατινών στην υποστροφή της προεκλαμψίας και της καρδιαγγειακής νόσου κατά την περίοδο της κύησης, όπως αυτός προκύπτει από τα ερευνητικά αποτελέσματα.

Τέλος παρατίθενται τα συμπεράσματα και η βιβλιογραφία που χρησιμοποιήθηκε για την εκπόνηση της παρούσας εργασίας

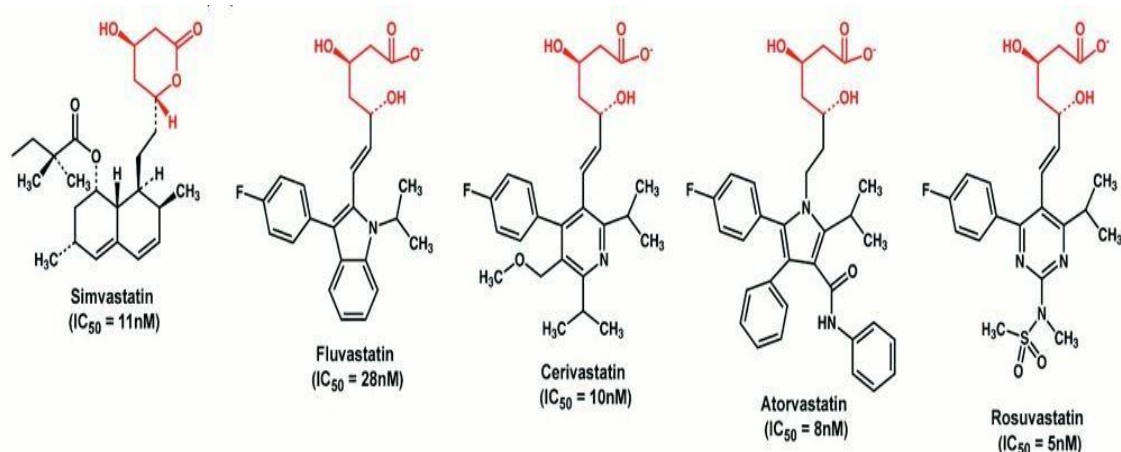
Κεφάλαιο 1: Στατίνες

1.1. Ορισμός

Οι στατίνες, (ή αλλιώς ανταγωνιστές της HMG-CoA αναγωγάσης), είναι μια ομάδα φαρμακευτικών παραγόντων που συμβάλλουν στην μείωση των λιπιδίων διακόπτοντας την λειτουργία του ενζύμου HMG-CoA αναγωγάσης, ένα ένζυμο που συμβάλλει στην παραγωγή της χοληστερόλης. Αυξημένα επίπεδα αυτής έχουν άμεσα συσχετιστεί με την εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων (CTT Collaborators, 2012), μεταξύ των οποίων και η προεκλαμψία στις κυοφορούσες γυναίκες (Spracklen et al., 2014).

Οι στατίνες επίσης έχουν συσχετιστεί με την μείωση των επιπλοκών της καρδιαγγειακής νόσου και της θνησιμότητας μεταξύ ασθενών στις ομάδες υψηλού κινδύνου. Η χορήγηση στατινών έχει φανεί εξίσου δραστική στην δευτερογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου, με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητά σε ασθενείς που διανύουν τα πρώτα στάδια της νόσου ή σε άτομα που βρίσκονται στις ομάδες υψηλού κινδύνου αλλά ακόμα δεν έχουν εμφανίσει σοβαρή συμπτωματολογία. Η δράση των στατινών δεν είναι φυλοεξαρτώμενη και λειτουργούν εξίσου αποτελεσματικά τόσο σε άντρες όσο και σε γυναίκες (Taylor et al., 2011). Η χρήση στατινών δεν έχει συσχετιστεί με την παρουσία συχνών ανεπιθύμητων παρενεργειών. Οι σπάνιες παρενέργειες που αναφέρονται στην βιβλιογραφία περιλαμβάνουν μυαλγία ή μυϊκή βλάβη, αύξηση του κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη, και διαταραχές των ηπατικών ενζύμων (Tomaszewski et al., 2011, Naci, Brugts & Ades, 2013).

Οι συχνότερα συνταγογραφούμενες στατίνες σήμερα είναι η φλουβαστατίνη, η πραβαστατίνη, η ατορβαστατίνη, η σιμβαστατίνη, η λοβαστατίνη, η πιταβαστατίνη και η ροσουβαστατίνη. Σε αρκετά από τα συνταγογραφούμενα σκευάσματα στην αγορά περιέχεται σύμπλεγμα στατινών με άλλους φαρμακευτικούς παράγοντες, με συχνότερη την σιμβαστατίνη και εξετιμίμπη (Sweetman, 2009).



Εικόνα 1: Χημική δομή της σιμβαστατίνης, της φλουβαστατίνης, της ατορβαστατίνης και της ροσουβαστατίνης.

Οι στατίνες δρουν με 3 διαφορετικούς τρόπους:

1. Μείωση των επιπέδων της LDL σε ποσοστό 60%
2. Αύξηση των επιπέδων της HDL
3. Μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων

Πίνακας 1: Τρόπος δράσης των συχνότερα συνταγογραφούμενων στατινών στην Ελλάδα	
Ατορβαστατίνη	Η ατορβαστατίνη (atorvastatin) είναι ένας εκλεκτικός, ανταγωνιστικός αναστολέας της HMG-CoA αναγωγάσης, του ενζύμου που είναι υπεύθυνο για τη μετατροπή του 3-μεθυλ-γλουταρυλ-συνενζύμου Α σε μεβαλονικό οξύ, πρόδρομη ουσία των στερολών, συμπεριλαμβανομένης και της χοληστερόλης.
Φλουβαστατίνη	Η φλουβαστατίνη (fluvastatin) είναι ανταγωνιστικός αναστολέας της αναγωγάσης του HMG-CoA, του ενζύμου το οποίο ευθύνεται για τη μετατροπή του HMG-CoA σε μεβαλονικό οξύ, πρόδρομο μόριο της χοληστερόλης και των άλλων στερολών κι επιφέρει μείωση της συγκέντρωσης της χοληστερόλης στο πλάσμα.
Λοβαστατίνη	Η λοβαστατίνη (lovastatin) είναι μία λακτόνη, που όταν υδρολυθεί, προκύπτει η δραστική ουσία, η οποία με τη σειρά της αναστέλλει την HMG-CoA αναγωγάση (το περιοριστικό της ταχύτητας ένζυμο στη σύνθεση χοληστερόλης) με αποτέλεσμα να μειώνει τα επίπεδα της χοληστερόλης στο πλάσμα.
Πραβαστατίνη	Η πραβαστατίνη (pravastatin) είναι ένας ανταγωνιστικός αναστολέας της αναγωγάσης του HMG-CoA, του ενζύμου που καταλύει το πρώτο, καθοριστικό της ταχύτητας, στάδιο της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης, και επιτυγχάνει την υπολιπιδαιμική της δράση.
Ροσουβαστατίνη	Η ροσουβαστατίνη (rosuvastatin) ανήκει στις στατίνες και είναι αναστολέας της HMG-CoA αναγωγάσης. Η ροσουβαστατίνη χρησιμοποιείται για την ελάττωση των υψηλών επιπέδων των λιπιδίων στον οργανισμό (ιδιαίτερα της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων), όταν αυτό δεν επιτυγχάνεται με δίαιτα και άσκηση.
Σιμβαστατίνη	Η σιμβαστατίνη (simvastatin) μειώνει τα επίπεδα της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων στο αίμα. Ανήκει στην κατηγορία των φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της hydroxymethylglutaryl-coenzyme A ρεδοκτάσης (HMG-CoA).
	Πηγή: www.galinos.gr

1.2. Ιστορική αναδρομή

Η «Υπόθεση λιπιδίων» ('lipid hypothesis'), το 1976, συνέδεσε τα αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης με την εμφάνιση και εξέλιξη των καρδιαγγειακών παθήσεων, (Endo, 2010). Σύμφωνα με αυτήν την υπόθεση, η χοληστερόλη είναι η βασικότερη αιτία δημιουργίας αθηρωμάτων και των λιπιδίων εναποθέσεων στα αρτηριακά τοιχώματα, τα οποία προκαλούν το μεγαλύτερο ποσοστό καρδιαγγειακών νοσημάτων (Thompson, 2009). Η θεραπευτική επιλογή πρώτης γραμμής μέχρι εκείνη την στιγμή ήταν η επιβολή διαιτητικών μέτρων και περιορισμών στον ασθενή (π.χ. δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας λίπους) και χορήγηση φαρμακευτικών σκευασμάτων με βασικά συστατικά την κλοφιμπράτη, το νικοτινικό οξύ και την χολεστυραμίνη, τα οποία προκαλούσαν σοβαρές παρενέργειες και αύξαναν τη συννοσηρότητα στους ασθενείς (Thompson, 2009).

Ο πρωτεργάτης της έρευνας σχετικά με την χρήση των στατινών για την μείωση της χοληστερόλης ήταν Akira Endo (Ιάπωνας βιοχημικός), ο οποίος το 1971 εξασφάλισε την απαραίτητη χρηματοδότηση από την φαρμακευτική εταιρεία Sankyo, για την ανακάλυψη ενός τέτοιου φαρμάκου. Ο Endo βασίστηκε στα αποτελέσματα παλαιότερων μελετών, οι οποίες υποδείκνυαν ότι η παραγωγή χοληστερόλης είναι μια διαδικασία που λαμβάνει χώρα στο ήπαρ του ανθρώπινου οργανισμού και ότι στην διαδικασία αυτή το ένζυμο HMG-CoA παίζει σημαντικό ρόλο (Berg et al., 2002). Επιπλέον έλαβαν υπόψιν τους ότι ορισμένες κατηγορίες μικροοργανισμών είχαν την δυνατότητα να παράγουν αναστολείς του ενζύμου HMGCoA ως μέρος της άμυνας τους ενάντια σε άλλους μικροοργανισμούς ξενιστές ή για την δημιουργία δομικών συστατικών των κυττάρων τους (για παράδειγμα η μεβαλονάτη αποτελεί πρόδρομο μόριο πολλών ουσιών μεταξύ των οποίων και η εργοστερόλη και η ισοπρενοειδη, απαραίτητη για τη συντήρηση των κυτταρικών τοιχωμάτων και για την δημιουργία του κυτταρικού σκελετού τους, αντίστοιχα) (Stossel, 2008).

Η πρώτη στατίνη που απομονώθηκε το 1975, ήταν η μεβαστατίνη (ML-236A και ML-236B), που δημιουργείται από στελέχη του μύκητα *Penicillium citrinum* (Brown et al., 1976), η οποία όμως ποτέ δεν έγινε διαθέσιμη στο εμπόριο για ανθρώπινη κατανάλωση λόγω των πολλών ανεπιθύμητων παρενεργειών (πρόκληση όγκων, αυξημένη μυαλγία, ακόμα και θάνατο) που αναφέρθηκαν κατά την διαδικασία των κλινικών δοκιμών σε πειραματόζωα. Το 1978, ο Roy Vagelos, επικεφαλής της επιστημονικής ομάδας της αμερικανικής φαρμακευτικής εταιρείας Merck & Co,

ηγήθηκε των ερευνών για την απομόνωση της ουσίας λοβαστατίνης (μεβινολίνη, MK803) από τα στελέχη του μύκητα *Aspergillus terreus*, η οποία τελικά διατέθηκε στην αγορά το 1987 με την εμπορική ονομασία Mevacor, αφού δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες παρενέργειες κατά την ολοκλήρωση της διαδικασίας των κλινικών δοκιμών σε πειραματόζωα (Endo, 2010).

1.3. Μηχανισμός δράσης

Οι στατίνες δρουν ανταγωνιστικά αναστέλλοντας την HMG-CoA αναγωγή, περιορίζοντας τον ρυθμό της βιοσυνθετικής οδού του μεβαλονικού οξέος, χάρη στην μοριακή τους ομοιότητα με το ένζυμο HMG-CoA. Οι στατίνες, καταλαμβάνουν το ενεργό κέντρο του ενζύμου αποκλείοντας έτσι την σύνδεση του ενζύμου HMG-CoA αναγωγή με το φυσικό υπόστρωμα, μειώνοντας έτσι τον ρυθμό με τον οποίο η HMG-CoA αναγωγή συνθέτει το μεβαλονικό οξύ, το πρόδρομο μόριο για την παραγωγή της χοληστερόλης (Endo, 2010). Σύμφωνα με μικροβιολογικές έρευνες, μια σειρά φυσικών στατινών, τα οποία αποτελούν δευτερογενείς μεταβολίτες, παράγονται από στελέχη των μυκήτων *Penicillium* και *Aspergillus*, οι οποίες φαίνεται να μπορούν να αναστέλλουν την δράση του ενζύμου HMG-CoA αναγωγή στους παρασιτικούς τους οργανισμούς (Endo, 2010).

1^{ος} τρόπος δράσης : αναστολή της σύνθεσης της χοληστερόλης

Με την αναστολή της HMG-CoA αναγωγής, οι στατίνες εμποδίζουν τη διαδρομή για τη σύνθεση της χοληστερόλης στο ήπαρ, γεγονός πολύ σημαντικό αφού το μεγαλύτερο ποσοστό χοληστερόλης που εντοπίζεται στην κυκλοφορία του αίματος, παράγεται στον ανθρώπινο οργανισμό και δεν προέρχεται από την διατροφή. Αν η παραγωγή της χοληστερόλης από το ήπαρ μειωθεί ή σταματήσει τότε αυτομάτως η ποσότητα της στο αίμα του ασθενούς μειώνεται. (Acimovic & Rozman, 2013).

Αποτελέσματα μελετών έχουν αποδείξει ότι η σύνθεση της χοληστερόλης από το ήπαρ αυξάνεται κατά τις νυκτερινές ώρες και για το λόγο αυτό οι ερευνητές καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι οι στατίνες με μικρό χρόνο ημιζωής να χορηγούνται κατά τις νυκτερινές ώρες ώστε να αυξάνεται η αποτελεσματικότητά τους (Acimovic & Rozman, 2013). Επιπλέον μελέτες αποδεικνύουν ότι υπάρχει μεγαλύτερη μείωση

των επιπέδων της LDL και της συνολικής χοληστερόλης μετά την χορήγηση στατινών βραχείας δράσης όπως η σιμβαστατίνη κατά τις βραδινές ώρες (Kamal, 2011, Kaur et al., 2016). Παρόλα αυτά αντίστοιχες μελέτες που ασχολήθηκαν με την αξιολόγηση των στατινών μακράς δράσης όπως η ατορβαστατίνη, δεν αναφέρουν καμία διαφορά στα επίπεδα χοληστερόλης, LDL και συνολικής χοληστερόλης όταν λαμβάνονταν διαφορετικές ώρες της ημέρας (Keles et al., 2008).

2^{ος} τρόπος δράσης: αύξηση της πρόσληψης της LDL

Τα κύτταρα του ήπατος αντιλαμβάνονται τα ελαττωμένα επίπεδα της παραγόμενης από το ήπαρ χοληστερόλης και αντισταθμίζουν την μείωση της χοληστερόλης δημιουργώντας υποδοχείς LDL ώστε να αφαιρέσουν χοληστερόλη από την κυκλοφορία του αίματος (Lecker et al., 2011), με την χρήση πρωτεασών. Αυτές οι πρωτεάσες παίζουν σημαντικό ρόλο στην διάσπαση των στερολών που δημιουργούν πρωτεϊνικά σύμπλοκα στην κυτταρική μεμβράνη και στην συνέχεια μετακινούνται προς τον πυρήνα όπου συσσωματώνονται με πρωτεΐνες, πρόσδεσης του ρυθμιστικού στοιχείου στερολών (SREBP) (Lecker et al., 2011). Τα SREBP ενισχύουν τη μεταγραφή μιας πληθώρας άλλων πρωτεϊνικών μορίων που δρουν ως υποδοχείς της LDL, οι οποίοι μετακινούνται προς την μεμβράνη των ηπατικών κυττάρων για να προσδεθούν σε διερχόμενα μόρια LDL και VLDL. Με τη μεσολάβηση αυτών των μορίων προσλαμβάνονται από το ήπαρ, ώστε η χοληστερόλη να διασπαστεί και πάλι στα βασικά συστατικά της, δηλαδή σε χολικά άλατα και άλλα παραπροϊόντα (Lecker et al., 2011).

3^{ος} τρόπος δράσης: αναστολή πρενυλίωσης ορισμένων πρωτεϊνών

Οι στατίνες, διακόπτοντας την δράση της HMG-CoA αναγωγάσης, καταφέρνουν να διακόψουν την σύνθεση της χοληστερόλης και των εξειδικευμένων πρενυλιωμένων πρωτεϊνών. Η διακοπή της διαδικασίας της πρενυλίωσης των πρωτεϊνών, εν μέρει συνδράμει τη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, την εξασφάλιση της σωστής ανοσολογικής λειτουργίας, καθώς και τα άλλα καρδιαγγειακά οφέλη που σχετίζονται με την χρήση των στατινών (Greenwood, Steinman & Zamvil, 2006), Zhou & Liao, 2009, Miura & Saku, 2010). Επιπροσθέτως

σύμφωνα με τα ερευνητικά αποτελέσματα μελετών που αξιολόγησαν άλλα διαθέσιμα φάρμακα που στοχεύουν στην μείωση της LDL δεν παρουσιάζονται τα ίδια ικανοποιητικά αποτελέσματα ελάττωσης του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων σε σύγκριση με τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται από την χορήγηση στατινών (Margaritis, Channon & Antoniadis, 2014).

1.4. Θεραπευτική χρήση και αξία των στατινών

Οι κατευθυντήριες γραμμές και τα ισχύοντα θεραπευτικά πρωτόκολλα, συστήνουν τους ασθενείς και τα άτομα που ανήκουν στις ομάδες υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου, να ακολουθούν ένα υγιεινότερο τρόπο ζωής, υιοθετώντας προγράμματα διατροφής χαμηλής περιεκτικότητας λίπους, με σκοπό την μείωση της χοληστερόλης και την αύξηση της σωματικής αεροβικής άσκησης. Αν οι αλλαγές στον τρόπο ζωής δεν επιφέρουν την μείωση της χοληστερόλης τότε συνιστώνται υποχρεωτικά στατίνες και άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα (National Clinical Guideline Centre UK, 2014).

Η χρήση στατινών για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας είναι η θεραπεία πρώτης επιλογής. Για τον λόγο αυτό ένας μεγάλος αριθμός στατινών έχει αναπτυχθεί. Η διαφορά μεταξύ αυτών των στατινών εντοπίζεται μόνο σε μικρές διαφορές στο φαρμακολογικό τους προφίλ (Van de Steeg et al., 2013). Παρόλα αυτά, τα περισσότερα φαρμακευτικά σκευάσματα στατινών που είναι σήμερα διαθέσιμα στην αγορά δρουν ελαττώνοντας την LDL κατά 20-35%, και επιδεικνύουν μακροχρόνια μείωση, σύμφωνα με τα ερευνητικά αποτελέσματα της αναδρομικής μελέτης που διεξήχθη από το Medical Research Council και το British Heart Foundation με την ονομασία «Heart Protection Study» (De Vera et al., 2014).

Οι μελέτες των Anand (2003), των Taylor et al. (2011) και ακόμα πιο πρόσφατα των Kaneko et al. (2014), που εξέτασαν την συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου έδειξαν ότι η χρήση στατινών έχει άμεση συσχέτιση με την μείωση των επιπέδων της LDL, ακόμα και όταν οι παράμετροι αναπροσαρμόστηκαν για την μελέτη της συσχέτισης σε ειδικές πληθυσμιακές ομάδες, όπως ασθενείς με διαγνωσμένη συννοσηρότητα νεφρικής ανεπάρκειας. Οι Palmer et al. (2012), θεωρούν ότι η μεγάλη θεραπευτική αξία των στατινών οφείλεται στην ικανότητα τους να λειτουργούν κατασταλτικά στον σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας σύμφωνα με

τα ευρήματα απεικονιστικών μεθόδων (στεφανιαίας αγγειογραφίας ή υπερηχογραφίας) που διεξήγαγαν στους συμμετέχοντες στην έρευνα τους.

Η πλειοψηφία των ερευνητικών αποτελεσμάτων υποδεικνύουν ότι οι στατίνες είναι δραστικές στην αποτροπή των καρδιαγγειακών παθήσεων στους ασθενείς με αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης, που δεν έχουν προηγούμενη διάγνωση ή άλλα συμπτώματα καρδιαγγειακής νόσου. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των Ward et al. (2007) και των Mills et al. (2008), η μείωση του επιπολασμού, των σχετιζόμενων αναπηριών και του κίνδυνου εμφάνισης καρδιαγγειακής πάθησης σε αυτή την ομάδα ασθενών, οφείλεται στην μείωση της ανάπτυξης αθηρωματικής πλάκας, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις ασυμπτωματικών ασθενών, ανεξαρτήτως του φύλου του ασθενούς.

Η συστηματική ανασκόπηση των Taylor et al. (2011) και Tonelli et al. (2011), έδειξε ότι σε σύνολο 138 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με στατίνες για διάστημα 5 ετών, σημειώθηκε ένας λιγότερος θάνατος σε σχέση με τον αριθμό θανάτων σε ασθενείς που δεν έλαβαν φαρμακευτική αγωγή. Επιπλέον παρατηρήθηκε ότι σε σύνολο 49 ατόμων στα οποία εφαρμόστηκε θεραπευτική αγωγή με στατίνες μετά την διάγνωση αθηρωματικής πλάκας, η ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου μειώθηκε κατά ένα άτομο. Μεταγενέστερη τυχαιοποιημένη μετα-ανάλυση των Kostis et al. (2012), επιβεβαίωσε τις ωφέλειες που παρατηρούνται από την χρήση στατινών στην πρόληψη και υποστροφή της καρδιαγγειακής νόσου εξίσου ικανοποιητικά σε γυναίκες και άντρες ασθενείς.

Κεφάλαιο 2: Προεκλαμψία και Καρδιαγγειακή Νόσος στην εγκυμοσύνη

2.1. Ορισμός

Η προεκλαμψία είναι μια επιπλοκή της εγκυμοσύνης που χαρακτηρίζεται από υψηλή αρτηριακή πίεση και σημεία βλάβης σε άλλα οργανικά συστήματα, συνήθως το ήπαρ και τα νεφρά. Η προεκλαμψία εμφανίζεται μετά την 20^η εβδομάδα κύησης σε γυναίκες των οποίων η αρτηριακή πίεση ήταν φυσιολογική. Εάν αφηθεί χωρίς θεραπεία, η προεκλαμψία μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές - ακόμη και θανατηφόρες - επιπλοκές τόσο για την κυοφορούσα όσο και για το έμβρυο. Σπάνια, η προεκλαμψία αναπτύσσεται μετά τον τοκετό, μια κατάσταση γνωστή ως προεκλαμψία λοχείας. Η προεκλαμψία είναι μια σημαντική αιτία μητρικής θνησιμότητας και νοσηρότητας, πρόωρου τοκετού, περιγεννητικού θανάτου και ενδομήτριου περιορισμού ανάπτυξης, καθώς και μη φυσιολογικής ανάπτυξης του νεογνού. (Saito, 2018).

2.2. Επιδημιολογία

Η προεκλαμψία είναι μια πολυσυστηματική διαταραχή που επιπλέκει το 3% - 8% των κύσεων στις δυτικές χώρες και αποτελεί σημαντική πηγή νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως (Leeman & Fontaine, 2008, Carty, Delles & Dominiczak, 2010). Συνολικά, το 10% -15% των θανάτων εγκύων σχετίζεται άμεσα με την προεκλαμψία και εκλαμψία (Duley, 2009). Η συχνότητα εμφάνισης της προεκλαμψίας κυμαίνεται από 3% έως 7% για τις μητέρες χωρίς προηγούμενη κύηση και 1% έως 3% για τις μητέρες που έχουν κυοφορήσει προγενέστερα (Uzan et al., 2011). Ορισμένα επιδημιολογικά ευρήματα υποστηρίζουν την υπόθεση μιας γενετικής και ανοσολογικής αιτιολογίας. Ο κίνδυνος προεκλαμψίας είναι 2 φορές έως 5 φορές υψηλότερος σε εγκύους με μητρικό ιστορικό αυτής της διαταραχής (Williams & Broughton Pipkin, 2011).

2.3. Παθοφυσιολογία

Φυσιολογικά η ανάπτυξη του πλακούντα απαιτεί τη διήθηση των τοξοειδών αρτηριών της μήτρας από την κυτταροτροφοβλάστη. Τα τροφοβλαστικά κύτταρα διηθούν το τοίχωμα των ελικοειδών αρτηριών της μήτρας, διαφοροποιούμενα σε ενδοθηλιακά, η διήθηση ξεκινά από το φθαρτό και συνεχίζεται στο μυομήτριο τέλος οι ελικοειδείς αρτηρίες χάνουν το μυϊκό τοίχωμα και την έσω ελαστική στιβάδα. Αυτές οι δομικές τροποποιήσεις συνδέονται με λειτουργικές αλλοιώσεις, έτσι ώστε οι τοξοειδείς αρτηρίες (υποβλεννογόνιες) γίνονται αγγεία χαμηλής αντίστασης και επομένως λιγότερο ευαίσθητα, ή ακόμα και μη ευαίσθητα, σε αγγειοσυσπαστικές ουσίες (Uzan et al., 2011).

Η προεκλαμψία έχει μια σύνθετη παθοφυσιολογία, η κύρια αιτία είναι η ανώμαλη πλακουντοποίηση. Κατά τη διάρκεια της προεκλαμψίας, παρατηρείται ελαττωματική εισβολή κυττάρων της κυτταροτροφοβλάστης στις ελικοειδείς αρτηρίες. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η εισβολή κυτταροτροφοβλάστης στην μήτρα είναι στην πραγματικότητα μια μοναδική οδός διαφοροποίησης όπου τα εμβρυϊκά κύτταρα υιοθετούν ορισμένες ιδιότητες του μητρικού ενδοθηλίου που συνήθως αντικαθιστούν. Στην προεκλαμψία αυτή η διαδικασία διαφοροποίησης δεν λειτουργεί σωστά (Fisher, McMaster & Roberts, 2009).

Οι ανωμαλίες μπορεί να σχετίζονται με την οδό μονοξειδίου του αζώτου, η οποία συμβάλλει ουσιαστικά στον έλεγχο του αγγειακού τόνου. Επιπλέον, η αναστολή της μητρικής σύνθεσης του μονοξειδίου του αζώτου εμποδίζει την εμφύτευση εμβρύου (Uzan et al., 2011). Η αυξημένη αρτηριακή αντίσταση της μήτρας προκαλεί υψηλότερη ευαισθησία στη αγγειοσυστολή και συνεπώς χρόνια ισχαιμία του πλακούντα και οξειδωτικό στρες. Αυτή η χρόνια ισχαιμία του πλακούντα προκαλεί επιπλοκές στο έμβρυο, συμπεριλαμβανομένης της καθυστέρησης της ενδομήτριας ανάπτυξης και του ενδομήτριου θανάτου. Παράλληλα, το οξειδωτικό στρες προκαλεί απελευθέρωση ουσιών όπως ελεύθερες ρίζες, οξειδωμένα λιπίδια, κυτταροκίνες και του διαλυτού στον ορό αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (serum soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 ή sVEGFR-1). Αυτές οι ανωμαλίες είναι υπεύθυνες για την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία με αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας, θρομβοφιλία και υπέρταση, έτσι ώστε να αντισταθμίζεται η μειωμένη ροή στις αρτηρίες της μήτρας λόγω της περιφερικής αγγειοσυστολής. (Yu et al., 2018).

Το κρίσιμο ζήτημα που πρέπει να γίνει αντιληπτό είναι ότι ο βασικότερος παράγοντας για την προεκλαμψία είναι η ανώμαλη πλακουντοποίηση. Δύο βασικές θεωρίες φαίνεται να εξηγούν το φαινόμενο, οι οποίες όμως είναι αλληλένδετες: μια γενετική θεωρία (Williams & Broughton Pipkin, 2011, Valenzuela et al., 2012) και μια ανοσολογική θεωρία (Fisher, 2015). Μια σειρά γονιδίων που έχουν συσχετιστεί με την προδιάθεση για την εμφάνιση προεκλαμψίας, πιθανώς αλληλοεπιδρούν εντός των αιμοστατικών και καρδιαγγειακών συστημάτων, καθώς και στην φλεγμονώδη απόκριση. Αρκετά από αυτά τα γονίδια έχουν ταυτοποιηθεί, συμπεριλαμβανομένου του γονιδίου αγγειοτενσινογόνου στο γονιδιακό τόπο 1-q42-43 και ενδοθηλιακή συνθετάση του νιτρικού οξειδίου (eNOS) στο γονιδιακό τόπο 7q36. Άλλοι κύριοι σημαντικοί τόποι είναι 2p12, 2p25, 9p13 και 10q22.1.16 ((Williams & Broughton Pipkin, 2011, Triche et al., 2014).

Η προεκλαμψία μπορεί να εκληφθεί ως βλάβη του μητρικού ανοσοποιητικού συστήματος που εμποδίζει την αναγνώριση της εμβρυοπλακουντιακή μονάδας

Η υπερβολική απελευθέρωση του παράγοντα άλφα νέκρωσης όγκων (TNF α) έχει ενοχοποιηθεί εξαιτίας της συμβολής του στην ενδοθηλιακή ενεργοποίηση, το οποίο με την σειρά του επάγει την απόπτωση της εξωλαχνωτής τροφοβλάστης (Fisher, 2015). Το σύστημα των ανθρωπίνων λευκοκυτταρικών αντιγόνων (HLA system) φαίνεται επίσης να παίζει ρόλο στην ελαττωματική διήθηση του τοιχώματος των ελικοειδών αρτηριών της μήτρας, καθώς οι γυναίκες με προεκλαμψία παρουσιάζουν μειωμένα επίπεδα HLA-G και HLA-E (Fisher, 2015). Κατά τη διάρκεια φυσιολογικών κυήσεων, η αλληλεπίδραση μεταξύ των λευκοκυτταρικών αντιγόνων και της τροφοβλάστης ρυθμίζεται από την έκκριση του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα και παραγόντων ανάπτυξης του πλακούντα από κύτταρα φυσικούς φονείς. Τα υψηλά επίπεδα διαλυτής κινάσης της τυροσίνης-1 (sFlt1), ενός ανταγωνιστή του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα και του αυξητικού παράγοντα του πλακούντα, έχουν βρεθεί σε γυναίκες με προεκλαμψία (Ramma & Ahmed, 2014). Συνεπώς, ο προσδιορισμός του sFlt-1, του παράγοντα ανάπτυξης του πλακούντα, της ενδογλίνης και του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα, που παρουσιάζουν αύξηση 4-8 εβδομάδες πριν από την εμφάνιση της νόσου, μπορεί να είναι χρήσιμοι προγνωστικοί παράγοντες της προεκλαμψίας. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν τον προστατευτικό ρόλο της αιμοξυγενάσης-1 (HO-1) και του μεταβολίτη της, μονοξειδίου του άνθρακα, κατά

την εγκυμοσύνη, και το χαρακτηρίζουν ως πιθανό στόχο στη θεραπεία της προεκλαμψίας (Ramma & Ahmed, 2014).

Η ανισορροπία μεταξύ αγγειογενετικών και αντι-αγγειογενετικών φαίνεται να παίζουν ρόλο στην προεκλαμψία (Young, Levine & Karumanchi, 2010). Δύο αντιαγγειογενετικοί παράγοντες, η διαλυτή κινάση τυροσίνης-1 (sFlt-1) και η διαλυτή ενδογλίνη (sEng), έχει αποδειχθεί ότι δεσμεύουν τον ενδοθηλιακό αγγειακό αυξητικό παράγοντα (VEGF) και πλακουντικό αυξητικό παράγοντα (PlGF) στην κυκλοφορία και καταστέλλουν τα αποτελέσματά τους στην προεκλαμψία (Young, Levine & Karumanchi, 2010). Η υπερέκφραση αυτών των αντι-αγγειογενετικών παραγόντων οδηγεί σε κατάσταση τύπου προεκλαμψίας σε ζωικά μοντέλα και η μείωση των επιπέδων κυκλοφορίας του sFlt-1 κάτω από ένα κρίσιμο όριο αναστρέφει τα παθολογικά χαρακτηριστικά της προεκλαμψίας. Στους ανθρώπους, τόσο το sFlt-1 όσο και το sEng είναι γνωστό ότι αυξάνονται δραματικά εβδομάδες πριν από την έναρξη των κλινικών εκδηλώσεων της προεκλαμψίας. Η ανισορροπία αυτών των παραγόντων μπορεί να αποτελεί μια "τελική κοινή οδό" υπεύθυνη για την έκφραση των κλινικών χαρακτηριστικών της προεκλαμψίας (Young, Levine & Karumanchi, 2010). Το τελικό αποτέλεσμα είναι η υπερβολική απελευθέρωση των αγγειοδραστικών παραγόντων, των κυτοκινών και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας της μητέρας, η οποία στη συνέχεια ενεργοποιεί το κλινικό στάδιο του μητρικού συνδρόμου προεκλαμψία (Young, Levine & Karumanchi, 2010)

2.4. Παράγοντες κινδύνου

Έχουν εντοπιστεί και άλλοι παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένου ιατρικού ιστορικού χρόνιας υπέρτασης, νεφρικής νόσου, γενετικών παραγόντων κινδύνου, διαβήτη, παχυσαρκίας, ανοσολογικοί παράγοντες, της θρομβοφιλίας, φυλετικά/εθνοτικά χαρακτηριστικά (π.χ. οι γυναίκες Αφρικανικής προέλευσης παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο), η ηλικία της μητέρας (οι γυναίκες άνω των 35 ετών διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο) και χαρακτηριστικά εγκυμοσύνης, όπως η εγκυμοσύνη με δίδυμα, προηγούμενη προεκλαμψία ή συγγενής ή χρωμοσωμικές εμβρυϊκές ανωμαλίες, η ηλικία της μητέρας κατά την κύηση, εμφάνιση ουρολοιμώξεων κατά την περίοδο κύησης (Hermes et al., 2010, Mahande et al., 2013).

Πίνακας 1: Κύριοι παράγοντες κινδύνου για την προεκλαμψία

Παράγοντας κινδύνου	OR or RR (95% CI)
Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο	9.7 (4.3–21.7)
Νεφρική νόσος	7.8 (2.2–28.2)
Προγενή προεκλαμψία	7.2 (5.8–8.8)
Συστηματικός ερυθματώδης λύκος	5.7 (2.0–16.2)
Ανοχή	5.4 (2.8–10.3)
Χρόνια υπέρταση	3.8 (3.4–4.3)
Σακχαρώδης διαβήτης	3.6 (2.5–5.0)
Μεγάλο υψόμετρο	3.6 (1.1–11.9)
Πολλές κυήσεις	3.5 (3.0–4.2)
Ισχυρό οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακών ασθενειών (καρδιακή νόσο ή εγκεφαλικό επεισόδιο σε ≥ 2 συγγενείς πρώτου βαθμού)	3.2 (1.4–7.7)
Παχυσαρκία	2.5 (1.7–3.7)
Οικογενειακό ιστορικό προεκλαμψίας σε συγγενή πρώτου βαθμού	2.3–2.6 (1.8–3.6)
Προχωρημένη ηλικία μητέρας (> 40 ετών)	1.68 (1.23–2.29) σε μητέρες χωρίς προηγούμενη κύηση
	1.96 (1.34–2.87) σε μητέρες με
	πολλαπλές προηγούμενες κυήσεις
	<i>Πηγή: Maynard,, Karumanchi & Thadhan, 2007</i>

Το υψηλό υψόμετρο έχει επίσης αποδειχθεί ότι αυξάνει τα περιστατικά προεκλαμψίας και αποδίδεται στην μεγαλύτερη πλακουντιακή υποξία, στην μικρότερη διάμετρο των αγγείων της μήτρας και στην χαμηλότερη αρτηριακή πίεση στην μήτρα. (Zamudio, 2007).

2.5. Ενδείξεις και συμπτώματα

Η προεκλαμψία συνήθως είναι ασυμπτωματική. Η υψηλή αρτηριακή πίεση μπορεί να αναπτυχθεί σταδιακά ή μπορεί να παρουσιαστεί ξαφνικά κατά την διάρκεια της κύησης (Uzan et al., 2011).

Άλλες ενδείξεις και συμπτώματα της προεκλαμψίας μπορεί να περιλαμβάνουν:

- Υπερβολική αύξηση πρωτεΐνης στα ούρα (πρωτεϊνουρία) ή

επιπρόσθετα σημεία νεφρικών προβλημάτων

- Κεφαλαλγίες ή ημικρανίες
- Μεταβολές στην όραση, συμπεριλαμβανομένης της προσωρινής απώλειας

όρασης, θολής όρασης ή ευαισθησίας στο φως

- Άνω κοιλιακό άλγος, συνήθως κάτω από τον πνευμονικό θώρακα στην δεξιά πλευρά

- Ναυτία ή έμετος (NHS, 2018).

- Μειωμένη παραγωγή ούρων

- Μειωμένα επίπεδα αιμοπεταλίων (θρομβοπενία)

- Διαταραγμένη ηπατική λειτουργία

- Δύσπνοια από την συσσώρευση υγρού και φλέματος στους πνεύμονες □

Απότομη αύξηση βάρους (NHS, 2018).

- οίδημα ιδιαίτερα στο πρόσωπο και τα χέρια σας

Παρόλα αυτά, τα προαναφερόμενα δεν αποτελούν αξιόπιστες ενδείξεις προεκλαμψίας, αφού όλα αυτά τα συμπτώματα παρουσιάζονται και σε πολλές άλλες παθολογικές καταστάσεις ή ακόμη και κατά την διάρκεια φυσιολογικής κύησης. Η παρακολούθηση της αρτηριακής σας πίεσης είναι ένα σημαντικό μέρος της προγεννητικής φροντίδας επειδή τα πρώτα σημάδια της προεκλαμψίας αποτελούνται από την αύξηση της αρτηριακής πίεσης (NHS, 2018).

2.6. Διάγνωση

Μια πληθώρα κλινικών μελετών έχει εξετάσει την συμβολή ειδικών διαγνωστικών δεικτών που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως κλινικά εργαλεία στον εντοπισμό ασυμπτωματικών γυναικών που ανήκουν στην κατηγορία υψηλού κινδύνου για προεκλαμψία (Μπουχλαριώτου, Λιακόπουλος & Στεφανίδης, 2011). Η πρόωμη διάγνωση της προεκλαμψίας, πριν την εμφάνιση συμπτωμάτων, είναι

σημαντική, αφού η μετατροπή της προγενετικής φροντίδας σε αυτή την ομάδα εγκύων και η πιθανή χορήγηση προληπτικής θεραπείας, θα συμβάλει στην καλύτερη έκβαση της κύησης τόσο για την μητέρα όσο και για το βρέφος Μπουχλαριώτου, Λιακόπουλος & Στεφανίδης, 2011). Η πρόωμη διάγνωση στηρίζεται σε κατευθυντήριες οδηγίες που εξετάζουν μια σειρά βιοχημικών δεικτών, οι οποίοι φαίνεται να σχετίζονται με την παρατηρούμενη παθοφυσιολογία της προεκλαμψίας, μεταξύ των οποίων, όπως η ανάπτυξη συστηματικής φλεγμονής, η απρόσκοπτη ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων και του μηχανισμού πήξης του αίματος καθώς και ανωμαλίες στην λειτουργία του πλακούντα (Μπουχλαριώτου, Λιακόπουλος & Στεφανίδης, 2011).

Το σημαντικότερο βήμα για τον εντοπισμό ασυμπτωμικών γυναικών που ανήκουν στην ομάδα υψηλού κινδύνου εμφάνισης προεκλαμψίας είναι η λήψη ενός λεπτομερούς ιατρικού και οικογενειακού ιστορικού. Οι γυναίκες στο ιστορικό των οποίων υπάρχει τουλάχιστον ένα περιστατικό προεκλαμψίας ή πρόωρη διακοπή της κύησης λόγω αυτής, ανήκουν στην ομάδα υψηλού κινδύνου και η προγενετική φροντίδα θα πρέπει να προσαρμοστεί καταλλήλως (Μπουχλαριώτου, Λιακόπουλος & Στεφανίδης, 2011). Επιπλέον, η αναφορά προδιαθεσικών παραγόντων της προεκλαμψίας στο ιστορικό της εγκύους, συμπεριλαμβανομένων των νόσων του κολλαγόνου, νεφρικές παθήσεις, θρομβοφιλία και παχυσαρκία, επίσης αποτελούν κριτήριο για την έναρξη προληπτικής θεραπείας, αφού γυναίκες που αναφέρουν αυτούς τους προδιαθεσικούς παράγοντες ανήκουν στην υψηλή ομάδα κινδύνου για προεκλαμψία (Ταμπακούδης & Μπόντης, 2006). Η αναφορά του καπνίσματος και προηγούμενης φυσιολογικής τελειόμηνης κύησης αποτελούν δείκτες μείωσης του κινδύνου προεκλαμψίας και ίσως να λειτουργούν ανασταλτικά για άλλους παράγοντες (Ταμπακούδης & Μπόντης, 2006).

Επιπλέον σημαντικό διαγνωστικό εργαλείο για την αξιολόγηση γυναικών που ανήκουν στην ομάδα υψηλού κινδύνου για εκδήλωση προεκλαμψίας αποτελεί και η παρακολούθηση των μεταβολών της αρτηριακής πίεσης των εγκύων καθ' όλη την διάρκεια του δεύτερου τριμήνου κύησης (Γρουζή & Κατσαρού, 2015). Τα κριτήρια που ορίζουν την προεκλαμψία δεν έχουν τροποποιηθεί κατά την τελευταία δεκαετία (Uzan et al., 2011). Αυτά είναι:

- η έναρξη κατά την 20^η εβδομάδα κύησης ή αργότερα 24ωρη πρωτεϊνουρία ≥ 30 mg / ημέρα ή, αν δεν είναι δυνατή η εικοσιτετράωρη

παρακολούθηση, συγκέντρωση πρωτεΐνης ≥ 30 mg (≥ 1 + στο δείκτη) σε τουλάχιστον δύο τυχαία δείγματα ούρων που συλλέχθηκαν τουλάχιστον 4-6 ώρες αλλά όχι περισσότερο από 7 ημέρες μεταξύ τους,

- συστολική αρτηριακή πίεση > 140 mmHg ή διαστολική αρτηριακή πίεση ≥ 90 mmHg σε δυο διαφορετικές μετρήσεις σε απόσταση 4-6 ώρες και λιγότερο από 7 ημέρες μεταξύ τους, και εξαφάνιση όλων αυτών των ανωμαλιών πριν από το τέλος της 6ης εβδομάδας μετά τον τοκετό (Uzan et al., 2011).

Σε γυναίκες των οποίων η αρτηριακή πίεση διατηρείται εντός των φυσιολογικών επιπέδων κατά το διάστημα της εγκυμοσύνης, πριν την 20^η εβδομάδα κύησης παρουσιάζουν διαστολική αρτηριακή πίεση κάτω από 75 mmHg. Αν και χρήσιμη ένδειξη, η αύξηση της διαστολικής πίεσης κατά 19mmHg, παρουσιάζει προγνωστική αξία μόνο 20% και η αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης (ΜΑΠ) πάνω από 90 mmHg στο δεύτερο τρίμηνο στις εγκύους της ομάδας υψηλού κινδύνου για προεκλαμψία δεν ξεπερνά το 10% των εξεταζόμενων περιστατικών (Γρουζή & Κατσαρού, 2015). Παρομοίως αν και η διάγνωση υψηλής αρτηριακής πίεσης ($>140/90$ mmHg) είναι μια σημαντική ένδειξη για την εμφάνιση προεκλαμψίας, αποτελεί μόνο ένδειξη και όχι ξεκάθαρο διαγνωστικό εργαλείο. Για τον λόγο αυτό επιπλέον διαγνωστικές εξετάσεις απαιτούνται, μεταξύ των οποίων και η επανάληψη της μέτρησης εντός 4-6 ωρών σε θέση ηρεμίας και η εξέταση ούρων για την αξιολόγηση πρωτεϊνικών επιπέδων που θα επιβεβαιώσουν την διάγνωση. Μια τυπική διαγνωστική συνταγογράφηση περιλαμβάνει:

- Γενική αίματος
- Γενική ούρων
- Έλεγχος ηπατικής λειτουργίας (SGOT – SGPT – ALP-γGT)
- Έλεγχος νεφρικής λειτουργίας (ουρία - κρεατινίνη)
- Έλεγχος του ουρικού οξέος

- Έλεγχος ηλεκτρολυτών
- Έλεγχος πήκτικότητας αίματος
- Συλλογή ούρων 24ώρου για προσδιορισμό πρωτεϊνών

Ερευνητικά αποτελέσματα αποδεικνύουν ότι ο αυξημένος δείκτης παλμικότητας (pulsatility index, PI), δηλαδή η αυξημένη αντίσταση της κυκλοφορίας στις μητριάιες αρτηρίες, κατά την 20η -25η εβδομάδα κύησης μπορεί να συμβάλει στην διάγνωση γυναικών με ενδεχόμενο κίνδυνο για προεκλαμψία σε ποσοστό 45% (Lee et al., 2016). Γυναίκες που παρουσιάζουν αυξημένο δείκτη παλμικότητας κατά το Doppler μητριάιων αρτηριών μετά την 12^η εβδομάδα κύησης και καθ' όλη την διάρκεια του δευτέρου τριμήνου παρουσιάζουν εξαπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας, από της γυναίκες με φυσιολογικό δείκτη παλμικότητας το ίδιο διάστημα κύησης. Οι Lopez-Mendez et al. (2013) υποστηρίζουν ότι η εξέταση Doppler των μητριάιων αρτηριών σε συνδιασμό με την προσεκτική εξέταση του ιατρικού ιστορικού της ασθενούς, αυξάνει της πιθανότητες εντοπισμού των γυναικών που ανήκουν στην ομάδα υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση προεκλαμψίας. Επίσης οι Allen et al., (2014) αναφέρουν ότι κατά τις τελευταίες εβδομάδες του πρώτου τριμήνου κύησης ο συνδυασμός του Doppler της μητριάιας αρτηρίας, του PIGF και της PAPP-A (pregnancy associated plasma protein-A) στο αίμα της μητέρας αποδεικνύεται υψηλής διαγνωστικής αξίας αφού μπορεί να προβλέψει την προεκλαμψία με 93% ευαισθησία (95% CI 76 - 98%) και 95% εξειδίκευση, αν και αυτός ο διαγνωστικός συνδιασμός χρειάζεται ακόμη περαιτέρω αξιολόγηση.

Το σύνδρομο HELLP, που περιλαμβάνει την αιμόλυση (Hemolysis), την αύξηση των ηπατικών ενζύμων (Elevated Liver enzymes), και τη θρομβοπενία (Low Platelets) αποτελεί μέρος της συμπτωματολογίας στο 5-8% των περιπτώσεων προεκλαμψίας, η έγκαιρη διάγνωση του συμβάλει στην γρηγορότερη έναρξη θεραπείας και στην καλύτερη έκβαση της κύησης (Leeman, Dresang & Fontaine, 2016). Επίσης απαιτείται εργαστηριακός προσδιορισμός των επιπέδων ηλεκτρολυτών, ουρίας και κρεατινίνης για έλεγχο της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας ή της ουραιμίας.

Το διαγνωστικό πρωτόκολλο επίσης περιλαμβάνει προσδιορισμός 24ωρης πρωτεϊνουρίας, προθρομβίνης, του χρόνου ενεργοποιημένης θρομβοπλαστίνης (αPTT) και του ινωδογόνου, της ομάδα αίματος και μη συστηματική εξέταση αντισωμάτων (Leeman, Dresang & Fontaine, 2016).

Η δοκιμή Triage PIGF (Quidel Triage PLGF Test) και η αναλογία ανοσοδοκιμασίας sFlt-1 / PIGF, που χρησιμοποιούνται σε συνδιασμό με την τυπική κλινική αξιολόγηση και την επακόλουθη κλινική παρακολούθηση, συνιστώνται για να αποκλείσουν την προεκλαμψία σε γυναίκες που παρουσιάζουν υποψία προεκλαμψίας μεταξύ 20^{ης} και 34^{ης} εβδομάδας συν 6 ημέρες κύησης (NICE Pathway, 2020). Αυτά τα δύο διαγνωστικά tests, που συμπεριλαμβάνονται στις κατευθυντήριες οδηγίες του NICE, φαίνεται να είναι πολλά υποσχόμενα για τη διάγνωση της προεκλαμψίας σε γυναίκες που ανήκουν στην ομάδα υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση προεκλαμψίας. Ωστόσο, επί του παρόντος δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να προτείνουν την ένταξη τους στα διαγνωστικά πρωτόκολλα ρουτίνας των εθνικών συστημάτων υγείας παγκοσμίως (NICE Pathway, 2020).

2.7. Επιπτώσεις

Η προεκλαμψία μπορεί να είναι απειλητική τόσο για τη ζωή της μητέρας όσο και του βρέφους, αυξάνοντας ταυτόχρονα τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα των εμβρύων και των εγκύων (Mutti et al., 2015). Στη μητέρα, η αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, όπως χρόνια υπέρταση, ισχαιμική καρδιακή νόσο και εγκεφαλικό επεισόδιο, αργότερα στη ζωή (Meads et al., 2008), ενώ τα παιδιά που γεννιούνται από μητέρες με προεκλαμψία και έχουν σχετικά μικρό βάρος γέννησης, έχουν αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου, στεφανιαίας νόσου και μεταβολικού συνδρόμου στην ενήλικη ζωή (Leunissen et al., 2012, Riise et al., 2017)

2.8. Πρόληψη

Η πρωτογενής πρόληψη της προεκλαμψίας βασίζεται στην ανίχνευση τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου, όπως αυτοί που αναφέρθηκαν προηγουμένως, αλλά θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή. Γυναίκες με προηγούμενη προεκλαμψία στο ιστορικό τους ανήκουν στην ομάδα ασθενών υψηλού κινδύνου. Αντιθέτως γυναίκες που παρόλο που δεν έχουν παρουσιάσει προεκλαμψία σε προηγούμενη κύηση αλλά παρουσιάζουν στην παρούσα κύηση τουλάχιστον ένα

παράγοντα κινδύνου (Mayrlink, Costa, & Cecatti, 2018). Παρόλο που η αναζήτηση αυτών των παραγόντων κινδύνου είναι σημαντική, μπορεί να μην προβλέψουν αποτελεσματικά την προεκλαμψία.

Ωστόσο, η ακριβής πρόβλεψη της προεκλαμψίας θα επιτρέψει την έγκαιρη και βέλτιστη διαχείριση των γυναικών που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο. Ορισμένες δοκιμασίες πρόβλεψης αξιολογούνται επί του παρόντος (Allotey et al., 2017). Αυτές περιλαμβάνουν κλινικές εξετάσεις, όπως μέτρηση της αρτηριακής του αίματος κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου ή 24ωρη παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, αλλά αυτές δεν έχουν ευαισθησία και ειδικότητα. Οι εργαστηριακές δοκιμές για οξειδωτική απόκριση, συμπεριλαμβανομένων των ποσοτικών προσδιορισμών για το ουρικό οξύ, την καλλικρεΐνη και την ινωδονεκτίνη στα ούρα, έχουν αξιολογηθεί αναφορικά με την συμβολή τους στην πρόληψη και διάγνωση της προεκλαμψίας αλλά μέχρι στιγμής δεν έχουν βρεθεί στοιχεία για τη σχετικότητά τους (Allotey et al., 2017).

Μεταξύ των δεικτών που χρησιμοποιήθηκαν για την εξέταση της τρισωμίας 21 κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου (δηλαδή βήτα χοριακή γοναδοτροπίνη, άλφα-φετοπρωτεΐνη και μη συζευγμένη οιστριόλη), η αυξημένη α-φετοπρωτεΐνη συνδέεται με υψηλότερο κίνδυνο προεκλαμψίας (εκτός από τις περιπτώσεις προηγούμενα διαγνωσμένων ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα όπου η βήτα χοριακή γοναδοτροπίνη είναι αυξημένη) (Allotey et al., 2017). Η συχνή παρακολούθηση των γυναικών με αυξημένα επίπεδα μπορεί να είναι χρήσιμη, αλλά αυτές οι δοκιμασίες μπορεί να μην διεξάγονται για λόγους διαλογής λόγω της χαμηλής αρνητικής προγνωστικής τους αξίας. Οι δείκτες ορού για την τρισωμία 21 στο πρώτο τρίμηνο (η σχετιζόμενη με την εγκυμοσύνη πρωτεΐνη πλάσματος-A, ινχιμπίνη A, εκλυτικής ορμόνης της κορτικοτροπίνης) έχουν δοκιμαστεί, αλλά οι αναλογίες πιθανότητας τους φαίνονται ανεπαρκείς (Allotey et al., 2017).

Στην κλινική πρακτική, επειδή κανένας μεμονωμένος δείκτης δεν έχει αποδειχθεί αποτελεσματικός για την πρόβλεψη του κινδύνου προεκλαμψίας, οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες επιτάσσουν την εξέταση ενός συνδυασμού δεικτών (Ahmed, 2011). Ο συνηθέστερα χρησιμοποιούμενος συνδυασμός δεικτών αφορά δυο ενδογενείς αντιαγγειογενετικούς παράγοντες πλακουντιακής προέλευσης, ο sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1) και η ενδογλίνη (endoglin, Eng). Η αύξηση αυτών των παραγόντων σε συνδυασμό με την αύξηση των συγκεντρώσεων

των αγγειογενετικών παραγόντων VEGF και PlGF κατά την διάρκεια του πρώτου τριμήνου, έχει συσχετιστεί με τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας. (Ahmed, 2011). Βελτιωμένη πρόβλεψη προεκλαμψίας παρατηρήθηκε όταν οι δείκτες ορού συνδυάζονται με δείκτες Doppler.

Η μελέτη ASPRE (ASpirin for evidence-based PREeclampsia prevention), είναι μια σημαντική, πολυκεντρική, διπλή-τυφλή προοπτική τυχαιοποιημένη-placebo μελέτη, για τις επιπτώσεις της χορήγησης ασπιρίνης στην πρόληψη της προεκλαμψίας από το 1ο τρίμηνο της κύησης. Στην μελέτη συμμετείχαν 25.797 και διερευνήθηκε η συμβολή της χορήγησης 150 mg ασπιρίνης σε γυναίκες που ανήκαν στην ομάδα υψηλού κινδύνου για την εκδήλωση προεκλαμψίας (όπως προέκυψε από το screening του 1ου τριμήνου με τους προαναφερθέντες βιοδείκτες), από την 12η εβδομάδα και μετά (Vries, et al., 2012, Dodd et al., 2013, Rodger et al., 2014). Η μελέτη συμπεραίνει ότι η χορήγηση 150 mg ασπιρίνης από την 12η εβδομάδα μπορεί να προλάβει την εκδήλωση πρώιμης προεκλαμψίας μέχρι και στο 82% των περιπτώσεων. Άλλες φαρμακολογικές παρεκβάσεις, όπως η ηπαρίνη και η δαλτεπαρίνη, δείχνουν ελπιδοφόρα αποτελέσματα σε γυναίκες που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για προεκλαμψία, αλλά σε αντίθεση με την ασπιρίνη, απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα (Vries, et al., 2012, Dodd et al., 2013, Rodger et al., 2014).

Μια εναλλακτική προσέγγιση screening, που αναπτύχθηκε από το Fetal Medicine Foundation (FMF), επιτρέπει την εκτίμηση των επιμέρους κινδύνων που συνδέονται με την εμφάνιση προεκλαμψίας και τον πρόωρο τοκετό. Η προσέγγιση χρησιμοποιεί το θεώρημα του Bayes για να συνδυάσει τον a priori κίνδυνο, που προέρχονται από ένα πολυπαραγοντικό μοντέλο, το οποίο περιλαμβάνει παράγοντες κινδύνου που παρουσιάζονται στην μητέρα, με τα αποτελέσματα διαφόρων συνδυασμών δεικτών, όπως αυτοί που αναφέρθηκαν προηγουμένως. Στην μελέτη τους σε 35948 γυναίκες στην 11-13^η εβδομάδα κύησης, οι O’Gorman et al., (2016) ανέπτυξαν έναν αλγόριθμο για τον υπολογισμό του ειδικού κινδύνου εμφάνισης προεκλαμψίας. Τα αποτελέσματα των O’Gorman et al (2016) έδειξαν ότι, ο συνδυασμός αξιολόγησης παραγόντων κινδύνου στην μητέρα, η μέση αρτηριακή πίεση (MAP), ο δείκτης UtA-PI, τα επίπεδα PLGF στον ορό και η σχετιζόμενη με την εγκυμοσύνη πρωτεΐνη πλάσματος-A (Pregnancy Associated Plasma Protein-A,

PAPP-A) κατάφεραν να ανιχνεύσουν την εμφάνιση πρόωρης προεκλαμψίας (<37 εβδομάδα) και την προεκλαμψία (≥ 37 εβδομάδα) με ποσοστό επιτυχίας ανίχνευσης 75% και 47% αντίστοιχα, με ψευδώς θετικό ρυθμό (FPR) 10%.

Κεφάλαιο 3: Η σχέση μεταξύ της προεκλαμψίας και της καρδιακής νόσου

3.1.Επιδημιολογικά στοιχεία

Αν και η προεκλαμψία εμφανίζεται κατά κύριο λόγο κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά την εγκυμοσύνη, μπορεί να συμβεί έως και έξι εβδομάδες μετά τον τοκετό. Τα ερευνητικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η προεκλαμψία φαίνεται να αποτελεί σημαντικό προειδοποιητικό παράγοντα για την εμφάνιση καρδιακών παθήσεων μετά την εγκυμοσύνη (Valdés, 2017). Στην πραγματικότητα, οι κατευθυντήριες γραμμές της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας για τις καρδιαγγειακές παθήσεις σε γυναίκες θεωρούν την προεκλαμψία ως ισχυρό παράγοντα κινδύνου για καρδιακές παθήσεις όπως ακριβώς και ένα αποτυχημένο τεστ κοπώσεως, μια δοκιμασία που χρησιμοποιείται συνήθως για τον εντοπισμό των υφιστάμενων καρδιακών παθήσεων. Η αναγνώριση αυτού του σημαντικού παράγοντα κινδύνου είναι ζωτικής σημασίας για την καρδιακή υγεία των γυναικών, επειδή οι καρδιακές παθήσεις είναι η κύρια αιτία θανάτου στις γυναίκες (Ying, Caton & Ouyang, 2018).

Ο μηχανισμός σύνδεσης της προεκλαμψίας και υπαρχόντων καρδιαγγειακών παθήσεων ή παθήσεων που πιθανώς να εμφανιστούν στο μέλλον δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητός. Επίσης δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί από τα ερευνητικά αποτελέσματα αν η προεκλαμψία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων στις γυναίκες ή αν οι γυναίκες που εμφανίζουν προεκλαμψία είχαν την προδιάθεση για την εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων. Τα ερευνητικά αποτελέσματα προς το παρόν αποδεικνύουν ότι :

- Ιστορικό προεκλαμψίας διπλασιάζει τον κίνδυνο καρδιακής προσβολής, εγκεφαλικού επεισοδίου και σχηματισμού θρομβώσεων εντός 5 έως 15 ετών μετά την εγκυμοσύνη (Valdés, 2017).

- Οι γυναίκες που έχουν επαναλαμβανόμενα συμπτώματα προεκλαμψίας ή σοβαρή προεκλαμψία ή προεκλαμψία που συνοδεύεται από αποβολή ή θνησιγονία διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιακών παθήσεων από ό, τι γυναίκες που έχουν υψηλή αρτηριακή πίεση μόνο ή προεκλαμψία κατά τη διάρκεια μιας μόνο εγκυμοσύνης (Valdés, 2017).

- Γυναίκες που έχουν παρουσιάσει προεκλαμψία έχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη (Ying, Caton & Ouyang, 2018).

- Επίσης, οι γυναίκες που είχαν εκλαμψία η οποία αντιμετωπίστηκε με πρόωρο τερματισμό της κύησης, γυναίκες που γέννησαν βρέφη χαμηλού βάρους ή εμφάνισαν σοβαρή προεκλαμψία περισσότερες από μία φορές, παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου (Ying, Caton & Ouyang, 2018). Από τις πρώτες ενδείξεις σύνδεσης της καρδιαγγειακής νόσου με την προεκλαμψία στα μέσα της δεκαετίας του 1990 και στις αρχές του 21ου αιώνα, πολυάριθμες δημοσιεύσεις επιβεβαίωσαν την εκλαμψία ως παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου και πρόσθεσαν συσχετισμούς με άλλες διαταραχές σχετιζόμενες με τον πλακούντα, συμπεριλαμβανομένων των επαναλαμβανόμενων αμβλώσεων, της ενδομήτριας καθυστέρησης ανάπτυξης, τον προηγούμενο πρόωρο τοκετό, της αποκόλληση πλακούντα και της θνησιγονίας (Cirillo & Cohn, 2015, DeRoos et al., 2016, Ananth et al., 2017, Arabin & Baschat, 2017, Riise et al., 2017).

Ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου αυξάνεται ανάλογα με την κλινική σοβαρότητα των εκδηλώσεων της μητέρας και του εμβρύου, όπως καταδεικνύεται από την παρακολούθηση μητρώου 506.350 γυναικών στη Νορβηγία, όπου η παρουσίαση σημαντικών στεφανιαίων επεισοδίων αυξήθηκε κατά 2,1 φορές σε γυναίκες με προηγούμενη προεκλαμψία, ενώ παράγοντες όπως η επιπλέον επιβράδυνση της ανάπτυξης ή ο πρόωρος τοκετός αύξησαν τον κίνδυνο αυτό σε κίνδυνο 3,3 έως και 5,4 φορές αντίστοιχα (Riise et al., 2017). Η πιθανότητα εμφάνισης ασβεστοποίησης των στεφανιαίων αρτηριών, ένα πρώιμο σημάδι στεφανιαίας νόσου, αυξάνεται τρεις δεκαετίες μετά την κύηση με προεκλαμψία (White et al., 2016).

Στην έρευνα των Valdés et al., (2009), γυναίκες που είχαν εμφάνισι υπέρταση κατά το διάστημα της κύησης και εντάχθηκαν στην ομάδα υψηλού κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου υποβλήθηκαν σε αγγειογραφία. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι αυτές οι γυναίκες ήταν πιθανότερο να παρουσιάσουν νωρίτερα

κλινικές εκδηλώσεις στεφανιαίας νόσου και αυξημένο αριθμό βλαβών των στεφανιαίων αρτηριών σε σύγκριση με γυναίκες με φυσιολογική αρτηριακή πίεση κατά το διάστημα της κύησης.

3.2. Παθοφυσιολογία

Εκτός από τις επιδημιολογικές μελέτες που υποστηρίζουν τη συσχέτιση της προεκλαμψίας και άλλων διαταραχών του πλακούντα με τις καρδιαγγειακές παθήσεις, μια ποικιλία παθοφυσιολογικών καταστάσεων έχουν παρατηρηθεί να είναι κοινές μεταξύ τους. Μεταξύ αυτών συγκαταλέγονται η αρτηριακή υπέρταση, η παχυσαρκία, η ινσουλινοαντίστασης, ο διαβήτης, η υπερλιπιδαιμία, το οξειδωτικό στρες, η υπνική άπνοιας, το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακών νοσημάτων και οι σχετιζόμενοι με καρδιαγγειακά νοσήματα γονότυπων (Berends et al., 2008, Johnson et al., 2013, Bin, Cistulli & Ford, 2016). Επιπλέον η ήπια έως μέτρια προληπτική επίδραση της ασπιρίνης στην εγκυμοσύνη και η εμφάνιση στεφανιαίας νόσου αργότερα στη ζωή της ασθενούς, καθώς και ο σχηματισμός αθηροσκληρωτικών πλακών και η εμφάνιση αθηροσκλήρωσης, θεωρούνται κοινές παθολογικές εκδηλώσεις μεταξύ της προεκλαμψίας και των καρδιαγγειακών παθήσεων (Bujold et al., 2010, Staff, Dechend & Rijnenborg, 2010). Αντιθέτως, η ανεπαρκής προετοιμασία του ενδομήτριου στην εφηβεία, η αυξημένη μάζα του πλακούντα σε πολλαπλές εγκυμοσύνες και το κάπνισμα, που ωφελεί στη μείωση του sFLT1, διαφέρουν μεταξύ της προεκλαμψίας και της καρδιαγγειακής νόσου (Kahn et al., 2011, Brosens, Benagiano & Brosens, 2015).

Τα υγιή ενδοθηλιακά κύτταρα καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής προστατεύονται από την αθηροσκλήρωση και τις κλινικές καρδιαγγειακές επιπλοκές της μέσω του νιτρικού οξειδίου και των συναφών αγγειοδραστικών παραγόντων, ρυθμίζοντας τη ροή του αίματος και εμποδίζοντας την συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων, την ίνωση, τον πολλαπλασιασμό των αγγειακών λείων μυών, τη διήθηση μονοκυττάρων και τη συσσώρευση λιπιδίων. Οι φυσιολογικές λειτουργίες του ενδοθηλίου διαταράσσονται υπό την επίδραση παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου με αποτέλεσμα την εμφάνιση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (Valdés, 2017). Η εγκυμοσύνη κινεί τρεις ομόχρονες κυκλοφορικές καταστάσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα της μητέρας: μια εσωτερική αύξηση έργου που ομοιάζει με άσκηση αντοχής, μια μεταβολή στο κυκλοφορικό σύστημα, παρόμοια με την ύπαρξη μεγάλης αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας, και μια αιμοδυναμική κατάσταση παρόμοια με αυτήν της καρδιακής

ανεπάρκειας υψηλής παροχής. Σε απάντηση αυτών παρατηρούνται ανατομικές αλλαγές, όπως αύξηση του μεγέθους της καρδιάς, αύξηση του ενδοαγγειακού όγκου, δημιουργία νέας μικροκυκλοφορίας, μεταβολή στην ανταπόκριση του ενδοθηλίου σε αγγειοδραστικούς παράγοντες, αύξηση της κατακράτησης του ύδατος, αύξηση της μάζας των ερυθροκυττάρων, αύξηση ορισμένων παραγόντων πήξης (π.χ. του ινωδογόνου και του πλασμινογόνου) και χαλάρωση του φλεβικού δικτύου (Saito, 2018).

Από την άλλη πλευρά, η ελαττωματική ενδοθηλιακή λειτουργία έχει ως αποτέλεσμα την ισχαιμία (μειωμένη αιμάτωση) του πλακούντα και άλλων οργάνων (νεφροί, ήπαρ, εγκέφαλος) και εκτεταμένη κυτταρική καταστροφή (Boeldt & Bird, 2017) γεγονός που εντείνει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία δευτερογενώς σε υψηλότερους καρδιαγγειακούς κινδύνους και την έλλειψη ισορροπίας μεταξύ αγγειοσυσταλτικών και αγγειοδιασταλτικών παραγόντων (Valdés & Corthorn, 2011). Η δευτερεύουσα παθολογία στην προεκλαμψία εμφανίζεται να είναι τραυματισμός των ενδοθηλιακών κυττάρων. Το επικρατέστερο μοντέλο εξηγεί ότι η περιορισμένη αιμάτωση του πλακούντα επιφέρει την παραγωγή αγνώστων παραγόντων που εισέρχονται στην μητρική κυκλοφορία και δρουν στα ενδοθηλιακά κύτταρα, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και κατ' επέκταση την εμφάνιση αγγειοσπασμών, με επακόλουθη μείωση του όγκου του πλάσματος, και ενεργοποίηση του μονοπατιού της πήξης (Aykas et al., 2015).

3.3. Διαχείριση υπερτασικών διαταραχών στην εγκυμοσύνη

Για την πρωτογενή πρόληψη της προεκλαμψίας, το Αμερικανικό Κολέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων συνιστά τη χρήση ασπιρίνης 60-80 mg ημερησίως σε γυναίκες υψηλού κινδύνου και χορήγηση συμπληρώματος ασβεστίου (1.5-2gr/d) σε γυναίκες με χαμηλή ημερήσια πρόσληψη (American College of Obstetricians and Gynecologists & Task Force on Hypertension in Pregnancy, 2013). Σε γυναίκες που οι υπερτασικές διαταραχές εμφανίζονται κατά την 37^η εβδομάδα κύησης ή αργότερα, η προτεινόμενη μέθοδος διαχείρισης είναι ο πρόωρος τερματισμός κύησης έτσι ώστε να αποφευχθούν περαιτέρω επιπλοκές. Εάν τα συμπτώματα εμφανιστούν πριν την 37^η εβδομάδα κύησης ο κλινικός ιατρός μπορεί να εξετάσει τις επιλογές θεραπείας που δίνουν στο έμβρυο περισσότερο χρόνο για να αναπτυχθεί, ανάλογα με τη σοβαρότητα

της πάθησης (American College of Obstetricians and Gynecologists & Task Force on Hypertension in Pregnancy, 2013).

Η φαρμακευτική θεραπευτική παρέμβαση αποτελείται από τον μη επιλεκτικό αναστολέα των β-αδρενεργικών υποδοχέων λαβηταλόλη και τον ανταγωνιστή διαύλων ασβεστίου νιφεδιπίνη βραδείας δράσης. Αυτά τα φάρμακα πρώτης γραμμής έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα στον έλεγχο της υπέρτασης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και χρησιμοποιούνται συνήθως λόγω των καλών προφίλ ασφαλείας τους, αν και δεν θεωρούνται ασφαλή στο πρώτο τρίμηνο κύησης (Brown & Garovic, 2014). Απαιτείται στενότερη παρακολούθηση της γυναίκας και του εμβρύου, με συχνές δοκιμές για την εκτίμηση των αιμοπεταλίων, των ηπατικών ενζύμων και της νεφρικής λειτουργίας και των επιπέδων πρωτεϊνών ούρων (Brown & Garovic, 2014). Οι εξετάσεις για το έμβρυο μπορεί να περιλαμβάνουν υπερηχογράφημα, παρακολούθηση της καρδιακής συχνότητας, αξιολόγηση της εμβρυϊκής ανάπτυξης και εκτίμηση του αμνιακού υγρού. Η α-μεθυλ-ντόπα έχει μεγάλο ιστορικό χρήσης κατά την εγκυμοσύνη και εξακολουθεί να χρησιμοποιείται, αν και δεν είναι τόσο αποτελεσματική και θεωρείται θεραπεία δεύτερης γραμμής μετά την λαμπεταλόλη και την νιφεδιπίνη (Brown & Garovic, 2014). Για τη σοβαρή υπέρταση, η ενδοφλέβια λαμπεταλόλη, η δια στόματος νιφεδιπίνη και η ενδοφλέβια υδραλαζίνη είναι εξίσου αποτελεσματικές. Σε περιπτώσεις γυναικών με σοβαρή προεκλαμψία, η γυναίκα εισάγεται στο νοσοκομείο για στενή και συνεχή παρακολούθηση (American College of Obstetricians and Gynecologists & Task Force on Hypertension in Pregnancy, 2013). Τα διουρητικά της αγκύλης όπως η φουροσεμίδη χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με πνευμονικό οίδημα και οίδημα κάτω άκρων. Η θεραπεία στο νοσοκομείο μπορεί να περιλαμβάνει ενδοφλέβια φαρμακευτική αγωγή για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και αντισπασμωδική θεραπεία με θειικό μαγνήσιο για την πρόληψη επιληπτικών κρίσεων ή άλλων επιπλοκών, καθώς και ενέσεις στεροειδών για την επιτάχυνση της ανάπτυξης των πνευμόνων του εμβρύου (Brown & Garovic, 2014).

3.4. Χρήση των στατινών κατά την εγκυμοσύνη

Η πραβαστατίνη αναστέλλει ένα βασικό πρώιμο στάδιο που απαιτείται για τη σύνθεση χοληστερόλης στο ήπαρ και χρησιμοποιείται ευρέως για την πρόληψη της στεφανιαίας νόσου. Τα τελευταία χρόνια η πραβαστατίνη έχει γίνει αντικείμενο μελετών, για να διαπιστωθεί εάν μπορεί να είναι μια ασφαλής και χρήσιμη επιλογή για την πρόληψη και την αντιμετώπιση της σοβαρής ή πρώιμης εκδήλωσης της

προεκλαμψίας (Costantine et al., 2010, Ahmed et al., 2010, Fox, et al., 2011, Kumasawa et al., 2011). Μελέτες σε πειραματόζωα (ζωικά μοντέλα), που μιμούνται πολλά από τα βασικά χαρακτηριστικά της προεκλαμψίας, έδειξαν ότι η πραβαστατίνη βελτιώνει πολλά από τα βιοχημικά μέτρα που σχετίζονται με σοβαρή προεκλαμψία στις γυναίκες. Φαίνεται επίσης ότι βελτιώνει την αρτηριακή πίεση και την ανάπτυξη του εμβρύου (Costantine et al., 2010, Ahmed et al., 2010, Fox, et al., 2011, Kumasawa et al., 2011).

Όταν οι στατίνες αρχικά κυκλοφορούσαν στη αγορά τη δεκαετία του '80, χαρακτηρίστηκαν από την FDA ως κατηγορία εγκυμοσύνης X, επειδή δεν υπήρχε κανένα γνωστό όφελος για να αντισταθμιστεί ο πιθανός κίνδυνος και επειδή υπήρχε θεωρητικά η πιθανότητα να προκαλέσει τερατογένεση (δυσπλασία του εμβρύου) (Endo, 2010). Εξ ορισμού, η κατηγορία X του FDA σημαίνει ότι μελέτες σε ζώα ή σε ανθρώπους έχουν αποδείξει εμβρυϊκές ανωμαλίες ή υπάρχουν θετικές ενδείξεις για κίνδυνο ανθρώπινου εμβρύου βάση δεδομένων που προέκυψαν από την παρατήρηση ανεπιθύμητων αντιδράσεων κατά την πειραματική φάση και οι κίνδυνοι που συνδέονται με τη χρήση του φαρμάκου σε εγκύους γυναίκες αντισταθμίζουν τα δυνητικά οφέλη (Endo, 2010).

Επειδή η χοληστερόλη είναι ένα συστατικό των κυτταρικών μεμβρανών, η αναστολή της σύνθεσής της θα μπορούσε ενδεχομένως να επηρεάσει την εμβρυϊκή ανάπτυξη και να οδηγήσει σε γενετικές ανωμαλίες και τερατογένεση. Οι ανασκοπήσεις των πρώτων περιπτώσεων εγκυμοσύνης στο διάστημα των οποίων χορηγήθηκε στην κυοφορούσα στατίνη περιλάμβαναν περίπου 70 καλά τεκμηριωμένες περιπτώσεις γυναικών στα βρέφη των οποίων διαγνώστηκαν 22 σωματικά γενετικά ελαττώματα μεταξύ των οποίων και μερικές σοβαρές και ανησυχητικές διαταραχές (Karalis et al., 2016). Αν και η χρήση τους φαίνεται να είναι αρκετά ανησυχητική, είναι δύσκολο να εκτιμηθεί το πραγματικό επίπεδο κινδύνου χωρίς σύγκριση με μια ομάδα ελέγχου γυναικών που δεν εκτέθηκαν σε στατίνες. Επιπλέον, καμία από αυτές τις ανωμαλίες, σε αυτές τις αναφορές, δεν φαίνεται να εντοπίζεται αποκλειστικά μετά την χορήγηση πραβαστατίνης (Karalis et al., 2016).

Επιπλέον, μια ξεχωριστή, παρομοίως μη ελεγχόμενη σειρά 134 περιπτώσεων εγκύων στις οποίες χορηγήθηκε λοβοστατίνη και σιμβαστατίνη από τους Manson et al., (1996) δεν έδειξε σύνδεση είτε με την κακή έκβαση της εγκυμοσύνης είτε με αύξηση γενετικών ανωμαλιών. Και τα δύο αυτά φάρμακα φάνηκαν να παρουσιάζουν καλύτερη διαπλακουντική διήθηση σε σύγκριση με την πραβαστατίνη. Παρόλα αυτά,

η κατηγοριοποίηση X για την πραβαστατίνη δεν αμφισβητήθηκε ή διερευνήθηκε επαρκώς μέχρι προσφάτως, επειδή δεν υπήρχαν αρκετά επιστημονικά τεκμηριωμένα στοιχεία σχετικά με την ασφαλή χρήση των στατινών κατά την εγκυμοσύνη.

Αρκετές μελέτες κατά την τελευταία δεκαετία έχουν προσπαθήσει να ανιχνεύσουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης γενετικών ανωμαλιών που μπορεί να σχετίζονται με τη χρήση φαρμακευτικών ουσιών στα αρχικά στάδια της εγκυμοσύνης (Kazmin, Garcia-Bournissen & Koren, 2007, Ofori, Rey & Bérard, 2007, Trakadis et al., 2009). Μελέτες εξέτασαν τα ποσοστά και τους τύπους γενετικών ανωμαλιών σε ένα μεγάλο αριθμό γυναικών που είχαν λάβει στατίνες κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου (Ofori, Rey & Bérard, 2007, Taguchi et al., 2008). Σε αυτές τις μελέτες, δεν υπήρξε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ή ειδικό μοτίβο γενετικών ανωμαλιών. Χρησιμοποιώντας μια διαφορετική προσέγγιση, ερευνητές εξέτασαν το πρότυπο των ανωμαλιών σε όλες τις περιπτώσεις με έκθεση σε στατίνες που συμπεριλήφθηκαν σε δύο πολύ μεγάλες βάσεις δεδομένων για γενετικά ελαττώματα. Από τα αποτελέσματα των ερευνών διαπίστωσαν ότι δεν υπήρχαν στοιχεία που να συνδέουν την έκθεση σε στατίνες με οποιοδήποτε πρότυπο γενετικών ελαττωμάτων, αποτυγχάνοντας έτσι να επιβεβαιώσουν τα είδη των γενετικών ελαττωμάτων που συμπεριλαμβάνονταν στις αρχικές αναφορές στον FDA (Petersen et al., 2008).

Παρά το περιορισμένο μέγεθος τους, όταν τα αποτελέσματα τους λαμβάνονται υπόψιν συγκεντρωτικά, τα ευρήματα από αυτές τις μελέτες υποστηρίζουν την έλλειψη τερατογένεσης λόγω χρήσης στατινών κατά την εγκυμοσύνη γενικά και της πραβαστατίνης ειδικότερα. Αυτή η τελευταία πιο σημαντική έλλειψη τερατογένεσης μπορεί να οφείλεται στη σχετικά χαμηλή ισχύ της πραβαστατίνης, στην ταχεία διάσπαση και αποβολής της από τη μητέρα και στην περιορισμένη ικανότητα της αναφορικά με την διαπλακούντια διήθηση (Balan et al., 2017). Το εάν αυτά τα ενθαρρυντικά συμπεράσματα μετά από έγκαιρη ή σύντομη έκθεση θα παραμείνουν ευρέως χρησιμοποιούμενα ή με εκτεταμένη έκθεση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι αβέβαιη, αν και αυξάνονται διαρκώς.

Κεφάλαιο 4: Μεθοδολογία

4.1. Σκοπός

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να γίνει μια όσο το δυνατόν πληρέστερη καταγραφή των νέων δεδομένων σχετικά με τον ρόλο των στατινών στην υποστροφή της προεκλαμψίας και των καρδιαγγειακών νοσημάτων κατά την περίοδο της κύησης. Για την εκπόνηση της έρευνας πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση άρθρων στην ήδη υπάρχουσα βιβλιογραφία.

4.2. Κριτήρια για τη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τον ρόλο των στατινών στην υποστροφή της προεκλαμψίας και των καρδιαγγειακών νοσημάτων κατά την περίοδο της κύησης.

Τα κριτήρια ένταξης των άρθρων που χρησιμοποιήθηκαν για την ολοκλήρωση της συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας σχετικά με τον ρόλο των στατινών στην υποστροφή της προεκλαμψίας και των καρδιαγγειακών νοσημάτων κατά την περίοδο της κύησης είναι:

- Η γλώσσα έκδοσης των άρθρων θα πρέπει να είναι η Ελληνική ή η Αγγλική. Άρθρα που είχαν μεταφραστεί σε αυτές τις γλώσσες από την αρχική τους έκδοση επίσης συμπεριλαμβάνονται.
- Ο φορέας δημοσίευσης να είναι επίσημα αναγνωρισμένος επιστημονικός φορέας όπως ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, Ελληνικοί και παγκόσμιοι κρατικοί φορείς όπως νοσηλευτικά ιδρύματα, πανεπιστημιακά ιδρύματα, υπουργεία υγείας και ερευνητικά κέντρα.
- Τα άρθρα θα πρέπει να έχουν δημοσιευθεί σε παγκοσμίως αναγνωρισμένα επιστημονικά περιοδικά (π.χ. New Scientist, American Journal of Cardiology, American journal of Gynecology, British Medical Association κτλ).
- Οι χρονολογίες έκδοσης για τα άρθρα που συμπεριλαμβάνονται στην βιβλιογραφική ανασκόπηση έπρεπε να έχουν εκδοθεί στο χρονικό διάστημα 2007/2019, με το μεγαλύτερο μέρος τους να έχει εκδοθεί το χρονικό διάστημα

2014-2019. Άρθρα παλαιότερης ημερομηνίας έκδοσης διατηρήθηκαν για την εξόρυξη πληροφοριών για την συγγραφή του γενικού μέρους της εργασίας.

- Να είναι ποιοτικές ή ποσοτικές μελέτες, ex vivo ή in vivo, τυχαιοποιημένες ή διπλα τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, επιδημιολογικές μελέτες και μελέτες παρατήρησης.
- Μελέτες κοόρτης και μελέτες συστηματικής ανασκόπησης με μεγάλο αριθμό εξεταζόμενων άρθρων ($n \geq 10$).
- Το είδος δείγματος μπορεί να είναι ανθρώπινο, ανθρώπινα κύτταρα ή ζωικό μοντέλο ανθρώπινης προσομείωσης.

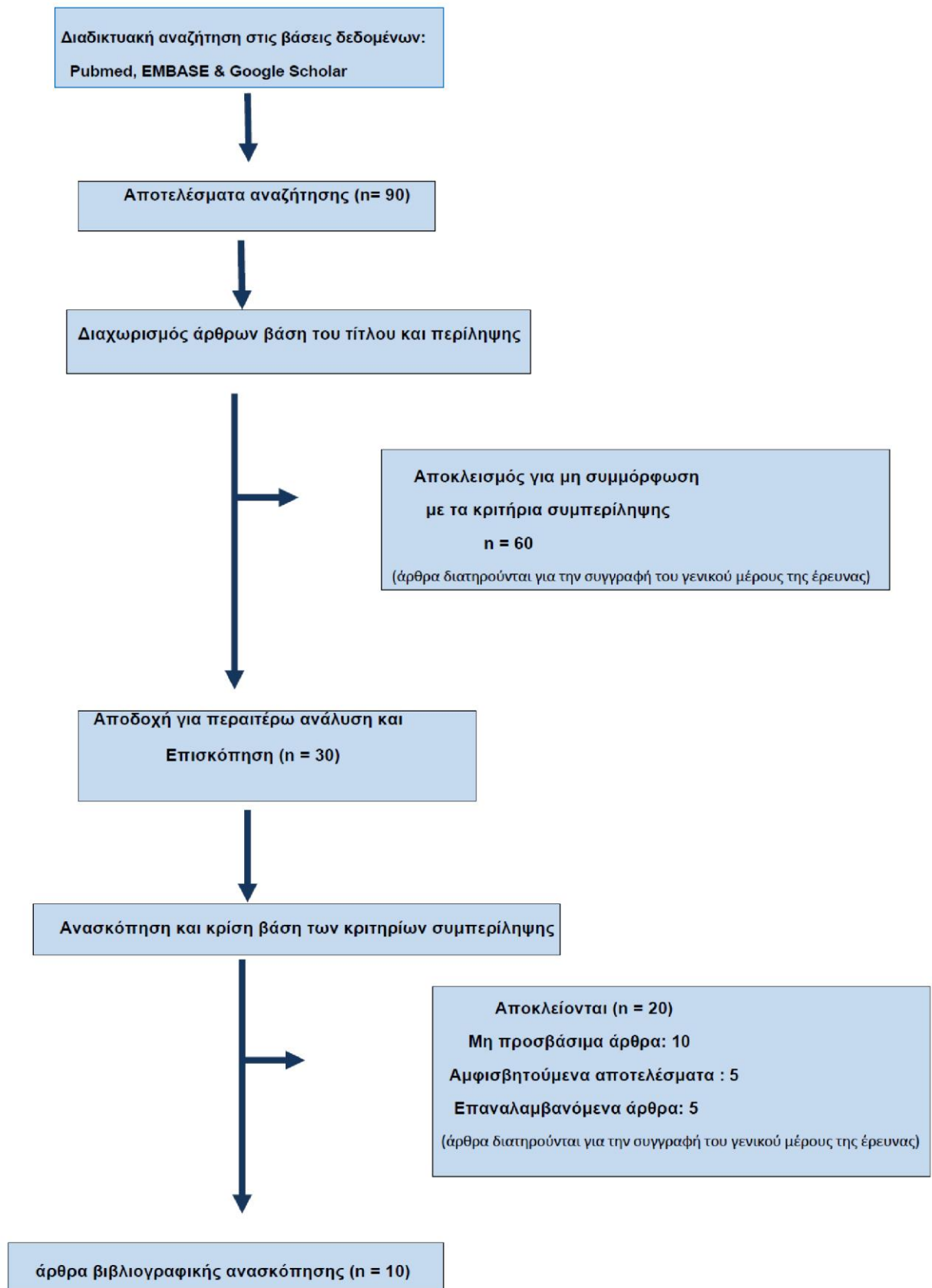
4.3 Στρατηγική αναζήτησης για τη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Πραγματοποιήθηκαν αναζητήσεις στις μηχανές αναζήτησης PubMed, Embase και Cinahl, Google scholar, την περίοδο 1^η Απριλίου έως 30^η Μαΐου 2019. Η αναζήτηση συμπεριλάμβανε συνδυασμό διάφορων όρων καθώς και συνδυασμούς των όρων αυτών στην ελληνική και αγγλική γλώσσα, ώστε να αναγνωριστούν και να εμφανιστούν άρθρα που θα πλησίαζαν όσο το δυνατό περισσότερο το θέμα της έρευνας. Η διαδικασία επιλογής των άρθρων που συμπεριλαμβάνονται στην έρευνα φαίνεται στο διάγραμμα 1.

MeSH terms

Οι αγγλικοί όροι Preeclampsia, Cardiovascular Disease in pregnancy, statins, pathogenesis reversal, treatment, management, adverse effects, outcomes, σε συνδυασμό όπως φαίνεται παρακάτω χρησιμοποιήθηκαν για τις διαδυσκτικές αναζητήσεις στις βάσεις δεδομένων.

- Cardiovascular disease & pregnancy
- Cardiovascular disease & pregnancy & statins
- Preeclampsia & management
- Preeclampsia & statins
- Preeclampsia & management & statins
- Preeclampsia & statins & outcomes
- Preeclampsia & statins & adverse effects



Διάγραμμα 1: διαδικασία επιλογής και ανασκόπησης άρθρων για την διεξαγωγή ερευνητικών αποτελεσμάτων

Κεφάλαιο 5: Ο ρόλος των στατινών στην υποστροφή της προεκλαμψίας και των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Αποτελέσματα βιβλιογραφικής ανασκόπησης.

Από την αναζήτηση που πραγματοποιήθηκε με στόχο τη συστηματική κριτική της υπάρχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με τον ρόλο των στατινών στην υποστροφή της προεκλαμψίας και των καρδιαγγειακών νοσημάτων κατά την περίοδο της κύησης, προέκυψαν 90 άρθρα. 70 από αυτά κρίθηκαν ως επιλέξιμες πηγές από τον τίτλο και την περίληψη που παρουσιάζονταν για την άντληση γενικών πληροφοριών ενώ 10 από αυτά επιλέχθηκαν για να συμπεριληφθούν στην βιβλιογραφική ανασκόπηση, και τα άρθρα απορρίφθηκαν. Ο πιο συνηθισμένος λόγος για τον αποκλεισμό ενός άρθρου από οποιαδήποτε περαιτέρω εξέταση ήταν η έλλειψη του συνδυασμού των αρχικών δεδομένων και η αδυνατότητα πρόσβασης στο πλήρες άρθρο.

Πίνακας 1.: Αποτελέσματα βιβλιογραφικής ανασκόπησης σχετικά με τον ρόλο των στατινών στην υποστροφή της προεκλαμψίας.

Συγγραφέας	Έτος	Δείγμα	Θεραπευτική ομάδα	Ηλικία	Μεταβλητές / παράμετροι	Παρέμβαση	Αποτελέσματα
Kumasa wa et al.,	2011	Δείγμα από κύτταρα πλακούντα	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Τα αποτελέσματα της πραβαστατίνης στον παράγοντα αύξησης του πλακούντα (PGF)	Δημιουργήθηκε ένα μοναδικό πειραματικό ζωικό μοντέλο για τη μελέτη του ρόλου των sFLT1 στην προεκλαμψία χρησιμοποιώντας ένα σύστημα προσομοίωσης λειτουργίας του πλακούντα με την χρήση ειδικού φορέα διαμεσολαβητή. Στην πειραματική ομάδα χορηγήθηκε πραβαστατίνη στα 5 mg ημερησίως, η	Η πραβαστατίνη διήγειρε τον αυξητικό παράγοντα πλακούντα (PGF) και μείωσε τα συμπτώματα υπέρτασης, πρωτεϊνουρίας και σπειραματικής ενδοθλιοπάθειας. Το πειραματικό πρόδρομο ζωικό μοντέλο προσομοιάζει την ανθρώπινη περίπτωση και αναγνωρίζει τις στατίνες χαμηλής δόσης και το PGF ως υποψήφιους

						οποία είναι ισοδύναμη με την ανθρώπινη θεραπευτική δόση των 10 mg ημερησίως.	παράγοντες για την θεραπεία της προεκλαμψίας.
<i>Carver et al.,</i>	2014	Ολόκληρος εγκέφαλος CD-1 ποντικών	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Εντοπισμός του τροποποιημένου νευροκίνητου προγραμματισμού και να αξιολογήσουν τον ρόλο της πραβαστατίνης στην πρόληψη της τροποποίησης του	CD-1 ποντίκια σε περίοδο κύησης τα οποία υποβλήθηκαν σε τεχνητή ανάπτυξη προεκλαμψίας και στα οποία χορηγήθηκε 5 mg/kg/d πραβαστατίνη. Ολόκληροι οι εγκέφαλοι των απογόνων υποβλήθηκαν σε μαγνητική τομογραφία.	Η χορήγηση της πραβαστατίνης κατά την προεκλαμψία δεν επέτρεψε την μεταβολή του όγκου των 28 εγκεφαλικών περιοχών ενδιαφέροντος, συμπεριλαμβανομένων των περιοχών που εμπλέκονται στην προσαρμογή και στην κινητική, χωρική και αισθητηριακή λειτουργία
<i>Lefkou et al.,</i>	2014	1	1	30	Τα κλινικά χαρακτηριστικά του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου	20 mg πραβαστατίνης, μαζί με ενοξαπαρίνη 0,4 BD και ασπιρίνη 100 mg δια στόματος	Η πραβαστατίνη αναστρέφει την προεκλαμψία κλινικά συμπτώματα που επιτρέπουν την εγκυμοσύνη να πάει στο τέλος.

Mcdonn old, et al.,	2014	13 ποντι κοί CD- 1	7	Δεν αναφέρ εται	Τα αποτελέσ ματα της προεκλα μψίας στον προγραμ ματισμό της εμβρυϊκή ς ανάπτυξ ης καθώς και την ανάπτυξη και την	Ζωικό μοντάλο ποντικών CD-1, οι οποίοι εγχύθηκαν μέσω της φλέβας της ουράς με αδενοϊό που έφερε sFit-1. Οι ποντικοί στην ομάδα θεραπείας χορηγήθηκαν με πραβαστατίνη (5 mg/kg/day)	Η προεκλαμψ ία μεταβάλλει τη μεταγεννητική ανάπτυξη και τη μεταβολική λειτουργία στους απογόνους. Η μητρική θεραπεία με χορήγηση πραβαστατίνης κατά την προεκλαμψία μπορεί να παρεμποδίσει μερικές από αυτές τις αλλοιώσεις
---------------------------	------	-----------------------------	---	-----------------------	---	---	---

					μεταβολι κή λειτουργί α των απογόνω ν έως την ενηλικίω ση αξιολόγη ση του ρόλου της προληπτι κής θεραπεία ς με πραβαστ ατίνη		στους απογόνους.
--	--	--	--	--	--	--	------------------

Brownfo ot et al.,	2015	4	4	Δεν αναφέρ εται	Εάν η πραβασ ατίνη μειώνει την sFlt-1 και τη ν έκκριση διαλυτής ενδογλίν ης καθώς και τη ν ενδοθηλι ακή δυσλειτουργία σε πρωτογε νείς ανθρώπι νους ιστούς. Τα αποτελέσ ματα της πραβασ ατίνης στα κλινικά χαρακτηρ ιστικά της προεκλα μψίας	Δια στόματος χορήγηση 40 mg πραβαστατίνης καθημερινά.	Η πραβαστατίνη φαίνεται να σταθεροποιεί την πίεση του αίματος, την πρωτεϊνουρία και τα επίπεδα ουρικού οξέος στον ορό. Επιπλέον, τα επίπεδα sFlt-1 στον ορό μειώθηκαν. Η πραβαστατίνη μπορεί να σταθεροποιήσει τα κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά της πρόωρης προεκλαμψίας.
-----------------------	------	---	---	-----------------------	---	--	---

Brownfoot et al.,	2016	Δείγμα από κύτταρα πλακούντα	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Συγκρίθηκε η σχετική ισχύς σιμβαστατίνης, ροσουβαστατίνης και πραβαστατίνης στην έκκριση sFlt-1 και sENG από ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα, κύτταρα τροφωβλαστών και πλακούντα. Επίδραση κ	Κύτταρα πλακούντα συλλέχθηκαν από γυναίκες που είχαν επιλέξει καισαρική τομή. Οι πρωτογενείς τροφωβλάστες καλλιεργήθηκαν σε DMEM υψηλής Glutamax που περιείχε 10% FCS και 1% αντιβιοτικό/αντιμυκητιασικό σε επικαλυμμένες με ινονηκτίνη πλάκες.	Όλες οι στατίνες μείωσαν την έκκριση sFlt-1 από ενδοθηλιακά κύτταρα, τροφωβλάστες και πρόδρομα προεκλαμπτικά μοσχεύματα πλακούντα. Η σιμβαστατίνη μπορεί να είναι ένας ισχυρότερος αναστολέας της έκκρισης sFlt-1 από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα τροφωβλαστικά κύτταρα και τον πλακούντα από γυναίκες με πρόωρη προεκλαμψία από ό,τι η πραβαστατίνη ή η ροσουβαστατίνη.
-------------------	------	------------------------------	----------------	----------------	--	---	---

<i>Costantine et al.,</i>	2016	20	10 ομάδα πραβασ τατίνης	30 [27,34]	Τη μητρική και εμβρυϊκή ασφάλει α και τις φαρμακο κινητικές παραμέτ	Καθημερινή δια στόματος χορήγηση πραβαστατίνης 10 mg ή εικονικού φαρμάκου μέχρι την ημέρα τοκετού	Κανένα άτομο στην ομάδα πραβαστατίνης δεν ανέπτυξε προεκλαμψία, ενώ 4 άτομα στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου
---------------------------	------	----	----------------------------------	---------------	---	--	--

					ρους της πραβαστ ατίνης σε γυναίκες που διατρέχο υν υψηλό κίνδυνο για προεκλα μψία		ανέπτυξαν προεκλαμψία. Παρόλο που η πραβαστατίνη μείωσε τις συγκεντρώσεις της μητρικής χοληστερόλης, οι συγκεντρώσεις της χοληστερόλης στον ομφάλιο λώρο και το βάρος του βρέφους δεν ήταν διαφορετικό μεταξύ των ομάδων. Η πλειοψηφία των συγκεντρώσεων του ομφάλιου λώρου και μητρικής πραβαστατίνη πλάσματος κατά τον τοκετό ήταν χαμηλότερες από το κατώτερο όριο στις αναλύσεις ποσοτικοποίησης.
--	--	--	--	--	---	--	--

Balan et al.,	2017	Δείγμα κοτυληδόνων πλακούντα και εκφυτεύματα πλακούντα	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Έκκριση του (PlGF), τη sFlt-1, την sEng, την έκφραση και την ενεργοποίηση της ενδοθηλιακής συνθετάσης νιτρικού οξειδίου (eNOS) και την ανταπόκριση αγγειοσυστολής	Οι κοτυληδόνες του ανθρώπινου πλακούντα εγχύθηκαν απουσία ή παρουσία πραβαστατίνης. Επιπλέον, εκφυτεύματα πλακούντα υποβλήθηκαν σε θεραπεία με πραβαστατίνη για 5, 24 και 72 ώρες υπό φυσιολογική οξυγόνωση και υποξία.	Οι συγκεντρώσεις των PlGF, sFlt-1 και sEng δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά από την πραβαστατίνη σε κοτυληδόνες και στα εκφυτεύματα πλακούντα σε σύγκριση με τον έλεγχο. Υπό υποξικές συνθήκες, η πραβαστατίνη μείωσε τις συγκεντρώσεις sFlt-1. Η έκφραση eNOS αυξήθηκε σημαντικά σε κοτυληδόνες αλλά όχι σε εκφυτεύματα πλακούντα που
---------------	------	--	----------------	----------------	---	---	--

					του εμβρύου σε αγγειοσυστολή II.	υποβλήθηκαν σε θεραπεία με πραβαστατίνη και καλλιεργήθηκαν υπό φυσιολογική οξυγόνωση ή υποξία. Η φωσφορυλίωση eNOS δεν επηρεάστηκε σημαντικά από την πραβαστατίνη. Ο εμβρυοπλακουντικός αγγειακός τόνος και η ανταπόκριση εμβρυϊκής αγγειοσυστολής στην αγγειοτενσίνη-II, δεν άλλαξαν μετά την έκθεση στην πραβαστατίνη.
--	--	--	--	--	----------------------------------	--

Otten et al.,	2017	1	1	40	Αποτελέσματα χρήσης πραβαστατίνης στις παραμέτρους του συνδρόμου HELLP	Πραβαστατίνη σε δόση των 10 mg/day, στις αρχές του δεύτερου τριμήνου, συν ακετυλοσαλικυλικό οξύ, προγεστερόνη και ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους	Η παρέμβαση οδήγησε σε απλή και έγκαιρη γέννηση ενός υγιούς βρέφους πλήρους κύησης από ασθενή με ιστορικό του σοβαρού, πρώιμου, επαναλαμβανόμενου συνδρόμου HELLP.
Garrett et al.,	2018	Δείγμα από κύτταρα αορτής και πλακούντα ποντικών	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Το ενδεχόμενο η πραβαστατίνη να ανατρέψει τις μακροπρόθεσμες καρδιαγγειακές συνέπειες της προεκλαμψίας	Δημιουργήθηκε ένα μοναδικό πειραματικό ζωικό μοντέλο, όπου υγιείς κυοφορούντες ποντικοί εκτέθηκαν σε Lνιτροαργινίνη για την πρόκληση προεκλαμψίας. Στην πειραματική ομάδα χορηγήθηκε πραβαστατίνη 10	Η πρόληψη της ανεπάρκειας του πλακούντα με την χρήση πραβαστατίνης προκάλεσε καρδιαγγειακές επιπλοκές σχετιζόμενες με προεκλαμψία τόσο στις μητέρες όσο και στους απογόνους.
					μετά την εγκυμοσύνη για τις μητέρες και τους απογόνους	mg ημερησίως, η οποία είναι ισοδύναμη με την ανθρώπινη θεραπευτική δόση των 20 mg ημερησίως.	

Στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση περιλαμβάνονται 10 έρευνες. Εν γένει, ο αριθμός των συμμετεχόντων καθώς και ο αριθμός των εξεταζόμενων άρθρων που συμπεριλαμβάνονται στις εξεταζόμενες βιβλιογραφικές έρευνες, είναι αρκετά μεγάλος για να θεωρηθεί ότι το βασικό ερευνητικό ερώτημα σχετικά με τον ρόλο των στατινών στην υποστροφή της προεκλαμψίας και των καρδιαγγειακών νοσημάτων κατά την περίοδο της κύησης απαντάται πλήρως και είναι μέτριας έως υψηλής

αξιοπιστίας. Επίσης οι συστάσεις και οδηγίες διαχείρισης που συντάσσονται στο κεφάλαιο των προτάσεων είναι επαρκώς επιστημονικά τεκμηριωμένες και μπορούν να ενταχθούν σε ενημερωτικές οδηγίες του καταναλωτικού κοινού.

Πίνακας 2.: RISK OF BIAS ASSESSMENT								
Συγγραφείς	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias	Total
<i>Kumasawa et al., 2011</i>								4
<i>Carver et al., 2014</i>								6
<i>Lefkou et al., 2014</i>								4
<i>Mcdonnold, et al., 2014</i>								6
<i>Brownfoot et al., 2015</i>								4
<i>Brownfoot et al., 2016</i>								4
<i>Balan et al., 2017</i>								4
<i>Costantine et al., 2016</i>								6

Otten et al., 2017								4
Garrett et al., 2018								4
<p>Πράσινο = χαμηλή πιθανότητα bias, Κόκκινο = υψηλή πιθανότητα bias, Κίτρινο = αμφισβητήσιμη πιθανότητα bias</p>								

Η συνάφεια της παρούσας μελέτης έγκειται στο γεγονός ότι επεκτείνει τις τρέχουσες γνώσεις που έχουν αποκτηθεί έως τώρα σχετικά με την επίδραση των στατινών στον φυσιολογικό ανθρώπινο πλακούντα. Αυτά τα στοιχεία είναι καθησυχαστικά και σημαντικά για τους κλινικούς ιατρούς που μπορούν ανεπιφύλακτα να συστήσουν τη θεραπεία με πραβαστατίνη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου εμφάνισης προεκλαμψίας.

Κεφάλαιο 6: Συζήτηση

Τα προκλινικά στοιχεία που υποστηρίζουν την πραβαστατίνη ως θεραπεία για την πρόληψη της προεκλαμψίας βασίζονται κατά κύριο λόγο σε ζωικά μοντέλα, ενώ οι μελέτες σε ανθρώπινους ιστούς ή σε εγκυμονούσες είναι πολύ περιορισμένες. Για τον λόγο αυτόν στην παρούσα μελέτη συμπεριλαμβάνονται και μελέτες που ολοκληρώθηκαν με την χρήση ανθρώπινου ιστού. Οι Brownfoot et al. (2015) εξέτασαν εάν η πραβαστατίνη μειώνει την sFlt-1 και την έκκριση διαλυτής ενδογλίνης καθώς και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε πρωτογενείς ανθρώπινους ιστούς. Τα ερευνητικά αποτελέσματα με χρήση κυττάρων ανθρώπινου πλακούντιου ιστού που συλλέχθηκαν από 3 γυναίκες με σοβαρή προεκλαμψία πρώιμης εμφάνισης, έδειξαν ότι η πραβαστατίνη μείωσε την έκκριση sFlt-1 από πρωτογενή ενδοθηλιακά κύτταρα, κυτταροτροφοβλαστικά κύτταρα και εκφυτεύματα πλακούντα. Επίσης η

πραβαστατίνη αυξάνει την διαλυτή έκκριση ενδογλίνης από ενδοθηλιακά κύτταρα αλλά δεν αλλάζει την έκκριση από εκφυτεύματα πλακούντα. Επιπλέον η πραβαστατίνη μειώνει τους δείκτες της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της έκφρασης του VCAM-1 (μόριο προσκόλλησης αγγειακού ενδοθηλίου 1) και της προσκόλλησης των λευκοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα και της αυξημένης μετανάστευσης και εισβολής ενδοθηλιακών κυττάρων. Οι Brownfoot et al. (2015) στην ίδια έρευνα πραγματοποίησαν και κλινική μελέτη σε δείγμα 4 γυναικών με προεκλαμψία που εμφανίστηκε πριν την 30^η εβδομάδα κύησης και στις οποίες χορηγήθηκε 40 mg πραβαστατίνης καθημερινά και εξέτασαν τις επιδράσεις της πραβαστατίνης στα κλινικά χαρακτηριστικά της προεκλαμψίας και συγκεκριμένα στη συστολική και διαστολική πίεση του αίματος. Τα αποτελέσματά τους έδειξαν ότι η πραβαστατίνη φαίνεται να σταθεροποιεί την πίεση του αίματος, την πρωτεϊνουρία και τα επίπεδα ουρικού οξέος στον ορό. Επιπλέον, τα επίπεδα sFlt1 στον ορό μειώθηκαν. Βάση των αποτελεσμάτων τους οι Brownfoot et al. (2015), κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η πραβαστατίνη μπορεί να σταθεροποιήσει τα κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά της πρόωρης προεκλαμψίας.

Οι Brownfoot et al. (2016) σε επόμενη έρευνα τους σύγκριναν την σχετική ισχύ τριών διαφορετικών γενεών στατινών (σιμβαστατίνης, ροσουβαστατίνης και πραβαστατίνης) στην έκκριση sFlt-1 και sENG από ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα, κύτταρα τροφοβλαστών και πλακούντα. Επίσης μελέτησαν την επίδραση κάθε στατίνης στο αντιοξειδωτικό και κυτταροπροστατευτικό ένζυμο, την οξυγενάση της αίμης 1. Σε αυτή την μελέτη τους οι Brownfoot et al. (2016) πραγματοποίησαν, λειτουργικά πειράματα χρησιμοποιώντας πρωτογενή ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα ομφάλιας φλέβας, κύτταρα τροφοβλαστών και πρόδρομα προεκλαμπτικά πλακουντιακά μοσχεύματα, ενώ δεν πραγματοποίησαν την αντίστοιχη κλινική μελέτη σε εγκυμονούσες. Τα αποτελέσματα των Brownfoot et al. (2016), όλες οι στατίνες μείωσαν την έκκριση sFlt-1 από ενδοθηλιακά κύτταρα, τροφοβλάστες και πρόδρομα προεκλαμπτικά μοσχεύματα πλακούντα. Συγκεκριμένα από τα αποτελέσματα προκύπτει ότι η σιμβαστατίνη ήταν ο ισχυρότερος αναστολέας της έκκρισης sFlt-1 από ενδοθηλιακά κύτταρα (IC₅₀ 3,2 μM), κύτταρα τροφοβλαστών (IC₅₀ 61,4 μM) και πλακουντιακά εκφυτεύματα. Επίσης τα αποτελέσματα των Brownfoot et al. (2016), έδειξαν ότι η σιμβαστατίνη ήταν 28 φορές και 3 φορές πιο ισχυρή στη μείωση

της έκκρισης sFlt-1 από ενδοθηλιακά κύτταρα και 85 φορές και 33 φορές πιο ισχυρή στη μείωση της έκκρισης sFlt-1 από κύτταρα τροφοβλαστών σε σύγκριση με την πραβαστατίνη ή τη ροσουβαστατίνη αντίστοιχα. Αναφορικά με την έκκριση των sENG από ενδοθηλιακά κύτταρα τα αποτελέσματα των Brownfoot et al. (2016), έδειξαν ότι όλες οι στατίνες αύξησαν την έκκριση. Αντιθέτως η χορήγηση αυτών των στατινών δεν φάνηκε να επηρεάζει την έκκριση sENG από πλακούντα. Επίσης τα αποτελέσματα των Brownfoot et al. (2016), έδειξαν ότι ενώ όλες οι στατίνες αυξάνουν την έκφραση του αντιοξειδωτικού και κυτταροπροστατευτικού ενζύμου, την οξυγενάση της αίμης 1, μόνο η σιμβαστατίνη μείωσε την έκφραση της στον πλακούντα από ασθενείς με πρόωρη προεκλαμψία. Βασιζόμενοι σε αυτά τα αποτελέσματα τους οι Brownfoot et al. (2016), κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι όλες οι στατίνες μπορούν να χορηγηθούν σε ασθενείς με πρόωρη εμφάνιση προεκλαμψίας με σκοπό την μείωση της έκκρισης sFlt-1 από ενδοθηλιακά κύτταρα, τροφοβλάστες και πρόδρομα προεκλαμπτικά μοσχεύματα πλακούντα. Επίσης κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η σιμβαστατίνη μπορεί να είναι ένας ισχυρότερος αναστολέας της έκκρισης sFlt-1 από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα τροφοβλαστικά κύτταρα και τον πλακούντα από γυναίκες με πρόωρη προεκλαμψία από ότι η πραβαστατίνη ή η ροσουβαστατίνη.

Οι Costantine et al. (2016) αναφέρουν ότι οι αναστολείς της αναγωγής του 3- υδροξυ-3-μεθυλογλουταρυλο-συνενζύμου A (HMG-Co) (στατίνες) είναι αποτελεσματικές στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής θνησιμότητας και νοσηρότητας. Στην πιλοτική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή (RCT) που ολοκλήρωσαν οι Costantine et al. (2016) έθεσαν ως στόχος να αξιολογήσουν τη χρησιμότητα της πραβαστατίνης (μια υδρόφιλη στατίνη) για τη μείωση της υποτροπής της προεκλαμψίας σε εγκύους υψηλού κινδύνου. Ως αρχικό βήμα στη διαδικασία αυτή και μετά από διαβούλευση με την Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA), ως επιπλέον στόχους έθεσαν την αξιολόγηση των παραμέτρων ασφάλειας της μητέρας και του εμβρύου και φαρμακοκινητικής της πραβαστατίνης όταν χρησιμοποιείται σε εγκύους που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο προεκλαμψίας. Στην μελέτη τους συμμετείχαν γυναίκες 8 ετών και άνω, με μονήρη κύηση χωρίς παρατηρούμενες ανωμαλίες που διένυαν την 12^η έως 16^η εβδομάδα κύησης (επιβεβαιωμένη με υπερηχογράφημα) και με ιστορικό σοβαρής

προεκλαμψίας σε προηγούμενη κύηση που απαιτούσε την πρόκληση πρόωρου τοκετού στην 34^η εβδομάδα κύησης. Οι γυναίκες τυχαιοποιήθηκαν σε δόσεις πραβαστατίνης 10 mg ή εικονικού φαρμάκου και τους χορηγήθηκε προσυσκευασμένο φαρμακευτικό σκεύασμα που αντιστοιχούσε στον κατάλληλο κωδικό φαρμάκου σύμφωνα με τον σχεδιασμό της μελέτης. Οι συμμετέχουσες κλήθηκαν να λάβουν 1 κάψουλα από το στόμα καθημερινά και η θεραπεία συνεχίστηκε μέχρι τον τοκετό ή μέχρι να αναπτυχθεί μια κατάσταση που απαιτούσε τη διακοπή του φαρμάκου. Δέκα γυναίκες που έλαβαν πραβαστατίνη και δέκα στο εικονικό φάρμακο ολοκλήρωσαν τη δοκιμή.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των Costantine et al. (2016), δεν υπήρξαν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης αναφορικά με την λήψη πραβαστατίνης και του εικονικού φαρμάκου. Επίσης δεν παρουσιάζονται διαφορές στα ποσοστά εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών ή άλλων δυσμενών ή σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών μεταξύ των δύο ερευνητικών ομάδων. Επιπλέον τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης έρευνας έδειξαν ότι δεν υπήρξε θάνατος μητέρας, εμβρύου ή νεογνού σε καμία από τις δύο ομάδες. Επιπλέον οι Costantine et al. (2016) παρατήρησαν ότι η νεφρική κάθαρση της πραβαστατίνης ήταν σημαντικά υψηλότερη κατά την εγκυμοσύνη σε σύγκριση με μετά τον τοκετό και ότι παρόλο που η πραβαστατίνη μείωσε τις συγκεντρώσεις της μητρικής χοληστερόλης, οι συγκεντρώσεις της χοληστερόλης στον ομφάλιο λώρο και το βάρος του βρέφους δεν ήταν διαφορετικές μεταξύ των ομάδων. Επιπροσθέτως παρατηρήθηκε ότι η πλειοψηφία των συγκεντρώσεων του ομφάλιου λώρου και μητρικής πραβαστατίνης πλάσματος κατά τον τοκετό ήταν χαμηλότερες από το κατώτερο όριο στις αναλύσεις ποσοτικοποίησης. Τέλος οι Costantine et al. (2016) αναφέρουν ότι τέσσερα άτομα στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ανέπτυξαν προεκλαμψία σε σύγκριση με κανένα από την ομάδα της πραβαστατίνης. Βασιζόμενοι στα αποτελέσματα τους οι Costantine et al. (2016) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν παρουσιάζονται προβλήματα και κίνδυνοι αναφορικά με την ασφάλεια και την φαρμακοκινητική της χρήσης της πραβαστατίνης και επομένως θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ασφαλώς για την πρόληψη της προεκλαμψίας σε εγκύους υψηλού κινδύνου.

Το σύνδρομο HELLP (αιμόλυση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα και χαμηλά αιμοπετάλια) θεωρείται ως ιδιαίτερα σοβαρή μορφή προεκλαμψίας, προκαλώντας δυσμενή έκβαση της εγκυμοσύνης τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο (Uzan

et al., 2011). Ο υποδοχέας της sFlt - 1 (διαλυτή κινάση της τυροσίνης-1, παρόμοια με την fms) εμπλέκεται στην παθογένεση με αδρανοποίηση του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα, με αποτέλεσμα αγγειογενετική ανισορροπία και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (Maynard et al., 2003). Σύμφωνα με τους Otten et al. (2017), η πραβαστατίνη έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τα επίπεδα κυκλοφορόντος s-Flt στα ζώα. Οι Otten et al. (2017), στηριζόμενοι στο γεγονός ότι ερευνητικά δεδομένα σχετικά με την τερατογένεση είναι καθησυχαστικά, παρουσίασαν την περίπτωση μιας γυναίκας ηλικίας 40 ετών με ιστορικό συνδρόμου HELLP σε προηγούμενη εγκυμοσύνη και μιας αποβολής λόγω συμπτώματος HELLP σε δεύτερη κύηση. Οι Otten et al. (2017), ενέταξαν την ασθενή σε προληπτική θεραπεία με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (epoxarin 40 mg s.c. ημερησίως), ακετυλοσαλικυλικό οξύ (100 mg ημερησίως) και φυσική προγεστερόνη (400 mg ημερησίως ενδοφλεβίως). Η προγεννητική θεραπεία με L-θυροξίνη (50 μg ημερησίως), σελήνιο (200 μg ημερησίως), μωϊνοσιτόλη (1000 mg ημερησίως) και Φολικό Οξύ B9 (2,5 mg ημερησίως) συνεχίστηκε. Η πραβαστατίνη (10 mg ημερησίως) ξεκίνησε την 12^η εβδομάδα κύησης. Οι Otten et al. (2017), παρατήρησαν ότι η ασθενής σε όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ήταν ασυμπτωματική και τα εργαστηριακά της αποτελέσματα παρέμειναν εντός της κανονικής κλίμακας. Το μαιευτικό υπερηχογράφημα αποκάλυψε επαρκή ανάπτυξη του εμβρύου χωρίς σημαντικές δυσπλασίες και φυσιολογικούς δείκτες Doppler εμβρυϊκών και νεοπλασματικών αγγείων. Ο διαβήτης κύησης που αναπτύχθηκε στο τρίτο τρίμηνο, ελέγχθηκε με ινσουλίνη. Οι Otten et al. (2017), βασιζόμενοι στα αποτελέσματα τους κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι, η χορήγηση πραβαστατίνης (10 mg ημερησίως) που ξεκινάει την 12η εβδομάδα κύησης. Μπορεί να οδηγήσει σε μια κύηση χωρίς επιπλοκές και την γέννηση ενός υγιούς νεογνού πλήρους κήσεως σε ασθενείς με ιστορικό σοβαρού και επαναλαμβανόμενου συνδρόμου HELLP.

Τα κλινικά χαρακτηριστικά του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου (APS) είναι η θρόμβωση και τα δυσμενή μαιευτικά αποτελέσματα. Οι γυναίκες με APS έχουν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης προεκλαμψίας. Επί του παρόντος, η θεραπεία της APS επικεντρώνεται στη θεραπεία με αντιπηκτική αγωγή, η θεραπεία παρέχεται κυρίως εμπειρικά και συχνά είναι αναποτελεσματική. Οι Lefkou et al. (2014) παρουσίασαν την περίπτωση μιας γυναίκας ηλικίας 30 ετών χωρίς προηγούμενο ιατρικό ιστορικό APS, η οποία παρουσίασε σε προηγούμενη εγκυμοσύνη προεκλαμψία με διμερή διάτρηση (22 εβδομάδες και 0 ημέρες), υπέρταση και οίδημα

την 24^η εβδομάδα και οδήγησε σε θνησιγένεια την 26^η εβδομάδα. Σύμφωνα με τους Lefkou et al. (2014), η ασθενής έλαβε θεραπευτικές δόσεις ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους για 3 μήνες και προφυλακτικές δόσεις ενώ προσπαθούσε να συλλάβει ξανά. Η αρτηριακή πίεση και η πρωτεϊνουρία της παρέμειναν φυσιολογικές αυτό το διάστημα. Δέκα μήνες αργότερα, αφού διαπιστώθηκε εγκυμοσύνη, χορηγήθηκαν ενδιάμεσες δόσεις ενοξαπαρίνης (0,6 OD) και ασπιρίνης (100 mg OD), οπότε και παρατηρήθηκε ότι η αρτηριακή πίεση και η πρωτεϊνουρία ήταν φυσιολογικές μεταξύ της 6^{ης} και 11^{ης} εβδομάδας κύησης (Lefkou et al., 2014). Στις 13 εβδομάδες και 2 ημέρες, το υπερηχογράφημα Doppler της μητριάας αρτηρίας έδειξε αυξημένη αντίσταση και διμερή εγκοπή που συνέχισαν να παρατηρούνται μέχρι και την 21^η εβδομάδα παρά τη θεραπεία με αντιπηκτική αγωγή. Η ενοξαπαρίνη αυξήθηκε σε θεραπευτικές δόσεις. Στις 23 εβδομάδες και 0 ημέρες, ανέπτυξε ξανά πρόωμη προεκλαμψία. Λόγω του προηγούμενου κακού ιστορικού κύησης και του γεγονότος ότι δεν ανταποκρίθηκε στην αντιπηκτική αγωγή, οι Lefkou et al., (2014) έθεσαν την ασθενή σε παρέμβαση χορήγησης πραβαστατίνης 20 mg σε συνδυασμό με ενοξαπαρίνη 0,4 BD και ασπιρίνη 100 mg OD. Στις 24 εβδομάδες και 3 ημέρες, οι παρατήρησαν ότι, η εγκοπή στη δεξιά μητριάα αρτηρία επιλύθηκε και η τιμή του δείκτη παλμικότητας ήταν εντός του φυσιολογικού εύρους. Στην αριστερή πλευρά, ο δείκτης παλμικότητας παρέμεινε υψηλός. Επίσης παρατήρησαν ότι κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πραβαστατίνη, η πρωτεϊνουρία μειώθηκε από 360 σε 280 mg / 24 ώρες την 26^η εβδομάδα κύησης και την 30^η εβδομάδα κύησης, η πρωτεϊνουρία ήταν 220 mg / 24 ώρες. Η αρτηριακή πίεση ομαλοποιήθηκε 1 μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας με πραβαστατίνη. Βασιζόμενοι στις παρατηρήσεις τους από τα κλινικά αποτελέσματα της ασθενούς και την επιτυχή ολοκλήρωση της εγκυμοσύνης και τη γέννηση υγιούς παιδιού, οι Lefkou et al., (2014) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η πραβαστατίνη αναστρέφει τα κλινικά συμπτώματα της προεκλαμψίας και συμβάλει στην επιτυχή ολοκλήρωση της εγκυμοσύνης, καταλήγοντας έτσι στο συμπέρασμα ότι η υποτροπή της προεκλαμψίας μετά τη διακοπή της θεραπείας υπογραμμίζει την αποτελεσματικότητα της πραβαστατίνης στην υποστροφή της προεκλαμψίας.

Ενώ οι μελέτες στις γυναίκες είναι κρίσιμης σημασίας, η διερεύνηση των παθολογικών μηχανισμών στις εγκύους είναι αναγκαστικά περιορισμένη και η ικανότητα καθιέρωσης σχέσεων αιτίας-αποτελέσματος είναι δύσκολη. Για τον λόγο

αυτό στην παρούσα ανασκόπηση συμπεριλαμβάνονται και μελέτες σε ζωικά μοντέλα. Τα μοντέλα ποντικών έχουν καθοριστική σημασία για τον ορισμό παθογόνων μηχανισμών στην προεκλαμψία και την αναγνώριση της πραβαστατίνης ως πιθανή θεραπεία για την πρόληψη επιπλοκών της εγκυμοσύνης που σχετίζονται με την πλακουντιακή δυσλειτουργία. Οι στατίνες έχουν χρησιμοποιηθεί σε ζωικά μοντέλα προεκλαμψίας για να αναστρέψουν την αγγειογενετική ανισορροπία, χαρακτηριστικό της προεκλαμψίας, και να αποκαταστήσουν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (Bytautiene et al., 2010, Singh, Ahmed & Girardi, 2011).

Οι Kumasawa et al. (2011) υποστηρίζουν η προεκλαμψία είναι σημαντική απειλή τόσο για την μητρική όσο και την εμβρυϊκή ζωή αν τα πρώτα κλινικά συμπτώματα οξυνθούν. Βασιζόμενοι στα επιστημονικά δεδομένα που υποδεικνύουν ότι οι αντι-αγγειογενείς παράγοντες που προέρχονται από τον πλακούντα, όπως η διαλυτή κινάση τυροσίνης τύπου 1 (sFLT1) και η διαλυτή ενδογλίνη (sENG), θεωρούνται σημαίνοντες παράγοντες στην εξέλιξη της προεκλαμψίας, οι Kumasawa et al. (2011) δημιούργησαν ένα μοναδικό πειραματικό μοντέλο για τη μελέτη του ρόλου των sFLT1 στην προεκλαμψία χρησιμοποιώντας ένα σύστημα προσομοίωσης λειτουργίας του πλακούντα με την χρήση ειδικού φορέα διαμεσολαβητή (Λεντιός). Οι Kumasawa et al. (2011) αναφέρουν ότι μετά την συστηματική χορήγηση αδενοϊκού φορέα (AdV-) που εκφράζει sFLT1 σε εγκύους αρουραίους είχε ως αποτέλεσμα κλασικά σημάδια προεκλαμψίας όπως υπέρταση, πρωτεϊνουρία και πειραματική ενδοθηλιοπάθεια, τα οποία υποχώρησαν μετά τον τοκετό στην ομάδα ελέγχου. Στην πειραματική ομάδα χορηγήθηκε πραβαστατίνη στα 5 μg ημερησίως, η οποία είναι ισοδύναμη με την ανθρώπινη θεραπευτική δόση των 10 mg ημερησίως. Τα αποτελέσματα των μετρήσεων των Kumasawa et al. (2011) έδειξαν ότι η πραβαστατίνη διήγειρε τον αυξητικό παράγοντα πλακούντα (PGF). Επίσης υποστήριξαν ότι το πρόδρομο πειραματικό ζωικό μοντέλο που δημιούργησαν προσομοιάζει ικανοποιητικά τον μηχανισμό ανάπτυξης προεκλαμψίας στις γυναίκες και αναγνωρίζει τις στατίνες χαμηλής δόσης και το PGF ως υποψήφιους παράγοντες για την θεραπεία της προεκλαμψίας.

Η προεκλαμψία ξεκινά νωρίς στην εγκυμοσύνη και χαρακτηρίζεται από μια ανώμαλη εισβολή των τροφοβλαστών και την μειωμένη εκ νέου αποδιαμόρφωση των αρτηριών της μήτρας (Balan et al., 2017). Αυτά τα γεγονότα επάγουν οξειδωτικό στρες και υποξική βλάβη στον πλακούντα, οδηγώντας τελικά σε αγγειογενετική

ανισορροπία που χαρακτηρίζεται από εκτεταμένη έκκριση των αντι-αγγειογενών παραγόντων διαλυτή κινάση της τυροσίνης 1 και διαλυτής ενδογλίνης (Balan et al., 2017). Αυξημένα επίπεδα των αντι-αγγειογενών παραγόντων ανταγωνίζονται τα αποτελέσματα των προ-αγγειογόνων παραγόντων, του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) και του αυξητικού παράγοντα του πλακούντα (PlGF) οδηγώντας σε εκτεταμένη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και τα κλινικά χαρακτηριστικά της προεκλαμψίας (Balan et al., 2017). Οι Balan et al., (2017) στην ex vivo έρευνα τους, εξέτασαν την έκκριση του PlGF, τη sFlt-1, την sEng, την έκφραση και την ενεργοποίηση της ενδοθηλιακής συνθετάσης νιτρικού οξειδίου (eNOS) και την ανταπόκριση αγγειοσυστολής του εμβρύου σε αγγειοτενσίνη- II. Κατά την πειραματική τους διαδικασία οι Balan et al. (2017), έγχυσαν κοτυληδόνες του ανθρώπινου πλακούντα απουσία ή παρουσία πραβαστατίνης και υπέβαλαν, εκφυτεύματα πλακούντα σε θεραπεία με πραβαστατίνη για 5, 24 και 72 ώρες υπό φυσιολογική οξυγόνωση και υποξία. Τα πειραματικά αποτελέσματα των Balan et al. (2017) έδειξαν ότι οι συγκεντρώσεις των PlGF, sFlt-1 και sEng δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά από την πραβαστατίνη στις κοτυληδόνες και στα εκφυτεύματα πλακούντα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Παρατήρησαν επίσης ότι υπό συνθήκες υποξίας, η πραβαστατίνη μείωσε τις συγκεντρώσεις sFlt-1 και ότι η έκφραση eNOS αυξήθηκε σημαντικά στις κοτυληδόνες αλλά όχι στα εκφυτεύματα πλακούντα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με πραβαστατίνη και καλλιιεργήθηκαν υπό συνθήκες φυσιολογικής οξυγόνωσης ή υποξίας. Οι Balan et al. (2017) επίσης διαπίστωσαν ότι η φωσφορυλίωση eNOS δεν επηρεάστηκε σημαντικά από την πραβαστατίνη καθώς και ότι ο εμβryo-πλακουντικός αγγειακός τόνος και η ανταπόκριση εμβρυϊκής αγγειοσυστολής στην αγγειοτενσίνη-II, δεν άλλαξαν μετά την έκθεση στην πραβαστατίνη. Βάση των αποτελεσμάτων τους οι Balan et al. (2017) διαπίστωσαν ότι η χορήγηση πραβαστατίνης παρόλο που μπορεί να περιορίσει τα κλινικά χαρακτηριστικά της προεκλαμψίας, δεν μεταβάλλει τις βασικές φυσιολογικές λειτουργίες του πλακούντα που διερευνήσαν στην μελέτη τους.

Η προεκλαμψία, είναι συνδεδεμένη με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων σε γυναίκες, γεγονός που υποδηλώνει ότι η προεκλαμψία δεν αποτελεί απομονωμένη ασθένεια της εγκυμοσύνης (Garrett et al., 2018). Δεν είναι γνωστό εάν ο αυξημένος κίνδυνος για την ανάπτυξη μακροχρόνιων καρδιαγγειακών παθήσεων οφείλεται σε παράγοντες που σχετίζονται ή είναι αποκλειστικοί της

παθολογίας της προεκλαμψίας ή σε παράγοντες κινδύνου νεφρικής και καρδιαγγειακής παθολογίας που σχετίζονται με την κύηση γενικότερα (Garrett et al., 2018). Στην προσπάθεια τους να διαλευκάνουν τους ακριβείς αιτιολογικούς παράγοντες και το ενδεχόμενο η προεκλαμψία να προκαλεί μακροπρόθεσμες καρδιαγγειακές συνέπειες μετά την εγκυμοσύνη για τις μητέρες και τους απογόνους, οι Garrett et al., (2018), χρησιμοποίησαν ένα ζωικό μοντέλο (ποντικού) στο οποίο θηλυκά ποντίκια χωρίς προηγούμενες παθολογίες πριν την κύηση, ανέπτυξαν προεκλαμψία μετά από έκθεση τους σε L-νιτροαργινίνη. Οι Garrett et al., (2018) αναφέρουν ότι η έκθεση σε L-νιτροαργινίνη είχε ως αποτέλεσμα οι μητέρες να εμφανίσουν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και υπέρταση μετά την εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων προεκλαμψίας καθώς και εκφυλισμό του σπειραματικού σώματος, που όχι μόνο παρέμεινε καθ' όλη την διάρκεια της κύησης, αλλά επιδεινώθηκε οδηγώντας σε ίνωση. Τα ποντίκια με προεκλαμψία χωρίστηκαν σε δυο ομάδες, την πειραματική ομάδα στην οποία χορηγήθηκε πραβαστατίνη στα 10 μg ημερησίως (η οποία είναι ισοδύναμη με την ανθρώπινη θεραπευτική δόση των 20 mg ημερησίως) και στην ομάδα σύγκρισης η οποία απαρτιζόταν από ποντίκια που είχαν εμφανίσει προεκλαμψία αλλά δεν του έγινε χορήγηση πραβαστατίνης, επίσης υπήρχε και η ομάδα ελέγχου η οποία απαρτιζόταν από ποντίκια με φυσιολογική κύηση χωρίς ενδείξεις προεκλαμψίας.

Οι Garrett et al., (2018) αναφέρουν ότι η αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας, παρουσίαζε αυξημένη απόθεση κολλαγόνου, αυξημένη έκφραση της μεταλλοπεπτιδάσης 9 (MMP-9) και διογκωμένα καρδιομυοκύτταρα μετά την εμφάνιση της προεκλαμψίας. Επιπλέον οι Garrett et al., (2018) αναφέρουν ότι μετά την εμφάνιση της προεκλαμψίας παρατηρήθηκε αύξηση του πάχους και της μάζας του εσωτερικού τοιχώματος της αριστερής κοιλίας, αύξηση του τελικού διαστολικού και του τελικού συστολικού όγκου και αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου στις μητέρες. Τέλος οι ερευνητές παρατήρησαν ότι τόσο κατά την διάρκεια όσο και μετά την προεκλαμψική κύηση, οι παραγόμενοι από τον πλακούντα βιοδραστικοί παράγοντες που ρυθμίζουν την αγγειακή λειτουργία, οι δείκτες της μεταβολικής νόσου, το αγγειοσυσταλτικό ισοπροστανόλιο-8 και οι προφλεγμονώδεις μεσολαβητές αυξήθηκαν στους ορούς στη μητέρα. Οι Garrett et al., (2018) εξετάζοντας τις επιπτώσεις της προεκλαμψίας στους απογόνους, συνειδητοποίησαν ότι οι απόγονοι των ποντικών με προεκλαμψία ανέπτυξαν

ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, υπέρταση και σημάδια μεταβολικής νόσου. Η ενεργοποίηση της μικρογλοίας αυξήθηκε στους νεογνικούς εγκεφάλους των απογόνων που γεννήθηκαν από μητέρες με προεκλαμψία, γεγονός που υποδηλώνει την εμφάνιση πρόωμης νεκρογενούς υπέρτασης στους απογόνους. Οι Garrett et al., (2018) βασιζόμενοι στα πειραματικά τους αποτελέσματα κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η πρόληψη της ανεπάρκειας του πλακούντα με χορήγηση πραβαστατίνης ήταν επιτυχής αλλά προκάλεσε καρδιαγγειακές επιπλοκές σχετιζόμενες με προεκλαμψία τόσο στις μητέρες όσο και στους απογόνους, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι παράγοντες που αναπτύσσονται κατά τη διάρκεια της προεκλαμψίας έχουν μακροχρόνιες, καρδιαγγειακές επιδράσεις στη μητέρα και στους απογόνους ανεξάρτητα από τους παράγοντες κινδύνου προγεννητικότητας.

Για την καλύτερη αξιολόγηση των στατινών στην διαχείριση της προεκλαμψίας, μεγάλος αριθμός ερευνητικών ομάδων χρησιμοποίησαν ζωικά μοντέλα με φαινότυπο παρόμοιο με την προεκλαμψία που επάγεται από την υπερέκφραση του αντιαγγειογενετικού παράγοντα sFlt-1, χρησιμοποιώντας έναν αδενοϊό ως φορέα. Αυτά τα μοντέλα δημιουργήθηκαν, βάση των ερευνητικών αποδείξεων ότι οι γυναίκες με προεκλαμψία έχουν αυξημένο sFlt-1 ορού, μειωμένο αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF) και αυξητικό παράγοντα πλακούντα (PlGF), και εξασθετισμένη αγγειογένεση (Carver et al., 2014). Η υπερέκφραση του sFlt-1 στο ποντικίσιο μοντέλο οδηγεί σε υπέρταση, αλλοιωμένες αγγειακές και ενδοθηλιακές αποκρίσεις και άλλες εκδηλώσεις προεκλαμψίας (Carver et al., 2014, McDonnold, et al., 2014). Επιπλέον, τα ερευνητικά αποτελέσματα ζωικών μοντέλων επιδεικνύουν ότι τα νεογνά που γεννιούνται σε μητέρες με προεκλαμψία είναι πιο ευαίσθητα σε υποξική ισχαιμική βλάβη, παρουσιάζουν μεταβολές στην γονιδιακή έκφραση των εγκεφαλικών κυττάρων και ως ενήλικα ζώα παρουσιάζουν υποδεέστερα αποτελέσματα στις νευροκινητικές δοκιμασίες που εξετάζουν τη λειτουργία του αιθουσαίου, την ισορροπία και τον κινητικό συντονισμό σε σύγκριση με τα νεογνά που γεννήθηκαν από μητέρες στις ομάδες ελέγχου, όλα με συγκεκριμένο τρόπο ανάλογα με το φύλο (Carver et al., 2014, McDonnold, et al., 2014). Αυτά τα ευρήματα είναι σύμφωνα με διάφορες επιδημιολογικές μελέτες που δείχνουν μεταβαλλόμενο νευροκινητικό εμβρυϊκό προγραμματισμό σε βρέφη που γεννήθηκαν από προεκλαμπτικές μητέρες (Carver et al., 2014, McDonnold, et al., 2014).

Στόχος της έρευνας των Mcdonnold, et al., (2014) ήταν να καταγράψουν τα αποτελέσματα της προεκλαμψίας στον προγραμματισμό της εμβρυϊκής ανάπτυξης καθώς και την ανάπτυξη και την μεταβολική λειτουργία των απογόνων έως την ενηλικίωση και να αξιολογήσουν το ρόλο της προληπτικής θεραπείας με πραβαστατίνη χρησιμοποιώντας ένα καλά χαρακτηρισμένο ζωικό μοντέλο. Συγκεκριμένα το ζωικό μοντέλο που χρησιμοποίησαν οι Mcdonnold, et al., (2014) αποτελούνταν από 13 ποντικούς CD-1, οι οποίοι εγχύθηκαν μέσω της φλέβας της ουράς με αδενοϊό που έφερε sFlt-1. Οι ποντικοί τυχαία διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες, την ομάδα θεραπείας στην οποία χορηγήθηκε πραβαστατίνη (5 mg/kg/day) και στην ομάδα ελέγχου στην οποία χορηγήθηκε μόνο νερό μέχρι τον απογαλακτισμό. Επίσης δημιουργήθηκε μια ομάδα ποντικών υγιούς κύησης. Οι αρσενικοί και θηλυκοί απόγονοι (6-8 / ομάδα) ζυγίζονταν κάθε μήνα μέχρι την ηλικία των 6 μηνών. Επίσης οι Mcdonnold, et al., (2014) διεξήγαγαν δοκιμή ανοχής γλυκόζης μετά από 16 ώρες νηστείας στις ηλικίες 3 και 6 μηνών όπου μετρήθηκαν τα ποσοστά της γλυκόζης και της ινσουλίνης στο αίμα των ποντικών. Τα αποτελέσματα των Mcdonnold, et al., (2014) έδειξαν ότι το βάρος των νεογνών στην ομάδα ελέγχου ήταν μικρότερο από αυτό των νεογνών στην ομάδα υγιούς κύησης ($P < .001$) μέχρι την ηλικία των 2 μηνών για τα θηλυκά και την ηλικία των 5 μηνών για τα αρσενικά ($P < .001$), ενώ δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην μεταγεννητική ανάπτυξη μεταξύ των απογόνων της ερευνητικής ομάδας και των απογόνων της ομάδας υγιούς κύησης. Επίσης οι Mcdonnold, et al., (2014) παρατήρησαν ότι σε ηλικία 3 και 6 μηνών, οι θηλυκοί απόγονοι της ομάδας ελέγχου είχε μια τάση προς μια χαμηλότερη AUC ινσουλίνης σε σύγκριση με τους απογόνους της ομάδας φυσιολογικής κύησης και της ερευνητικής ομάδας, αλλά η διαφορά δεν έφθασε σε σημαντικό βαθμό ($P = .06$). Αντιθέτως οι αρσενικοί απόγονοι της ομάδας ελέγχου σε ηλικία 3 και 6 μηνών είχε σημαντικά χαμηλότερη ινσουλίνη νηστείας σε σύγκριση με την ομάδα φυσιολογικής κύησης και την ερευνητική. Βασιζόμενοι σε αυτά τα αποτελέσματα οι Mcdonnold, et al., (2014) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η προεκλαμψία μεταβάλλει τη μεταγεννητική ανάπτυξη και τη μεταβολική λειτουργία στους απογόνους. Επίσης υποστήριξαν ότι η μητρική θεραπεία με χορήγηση πραβαστατίνης κατά την προεκλαμψία μπορεί να παρεμποδίσει μερικές από αυτές τις αλλοιώσεις στους απογόνους.

Σε παρόμοια λογική με τους Mcdonnold, et al., (2014), οι Carver et al., (2014), βασιζόμενοι σε αποτελέσματα προηγούμενων μελετών που είχαν δείξει ότι η

προεκλαμψία έχει ως αποτέλεσμα μακροχρόνιες ανεπιθύμητες νευροκινητικές εκβάσεις στους απογόνους, χρησιμοποιώντας ένα ζωικό μοντέλο, στόχευσαν να εντοπίσουν τον τροποποιημένο νευροκινητικό προγραμματισμού και να αξιολογήσουν τον ρόλο της πραβαστατίνης στην πρόληψή της τροποποίησης του. Στην έρευνα τους οι Carver et al., (2014), για το μοντέλο προεκλαμψίας, χρησιμοποίησαν, όπως και οι Mcdonnold, et al., (2014), CD-1 ποντίκια σε περίοδο κύησης, τα οποία κατανεμήθηκαν τυχαία σε εκείνα στα οποία χορηγήθηκε ένεση αδενοϊού που έφερε το γονίδιο έκφρασης sFlt-1 ή ιό που έφερε το φυσιολογικό mFc γονίδιο στην ουραία φλέβα. Στη συνέχεια Carver et al., (2014), χώρισαν τα ποντίκια της πρώτης ομάδας σε δυο περαιτέρω υποομάδες, στην πρώτη οι κυοφορούσες μητέρες έλαβαν 5 mg/kg/d πραβαστατίνη (πειραματική ομάδα), ενώ στην δεύτερη οι κυοφορούσες μητέρες λάμβαναν μόνο νερό (ομάδα ελέγχου) μέχρι τον απογαλακτισμό. Η ομάδα mFc (ομάδα φυσιολογικής κύησης) επίσης λάμβανε μόνο νερό και δεν εκτέθηκε σε πραβαστατίνη σε κανένα στάδιο της πειραματικής διαδικασίας. Οι Carver et al., (2014), διενέργησαν νεκροτομή σε απογόνους των μητέρων όλων των ομάδων και υπέβαλαν ολόκληρους τους εγκεφάλους των απογόνων σε μαγνητική τομογραφία (MRI), η οποία διεξάχθηκε με τη χρήση ενός σαρωτή MRI 11,7 Tesla. Οι σταθμισμένες εικόνες T2 που αποκτήθηκαν από την απεικόνιση, ανακτήθηκαν για να αξιολογηθεί ο όγκος των 28 εγκεφαλικών περιοχών ενδιαφέροντος, συμπεριλαμβανομένων των περιοχών που εμπλέκονται στην προσαρμογή και στην κινητική, χωρική και αισθητηριακή λειτουργία. Τα αποτελέσματα των Carver et al., (2014), έδειξαν ότι σε σύγκριση με τους απογόνους της ομάδας φυσιολογικής κύησης, οι αρσενικοί απόγονοι στην ομάδα ελέγχου παρουσίαζαν μικρότερο όγκο στις κροταφικές περιοχές, στην periaqueductal γκρι (PAG) περιοχή, στις μυελικές ραβδώσεις και κοιλίες του εγκεφαλικού φλοιού, και αυξημένους όγκους στην πλευρική ωχρή σφαίρα και τον νεοφλοιό. Ωστόσο, οι θηλυκοί απόγονοι της ομάδας ελέγχου έδειξαν αυξημένους όγκους στις μυελικές ραβδώσεις και κοιλίες του εγκεφαλικού φλοιού και στην οπισθόκαμπτη δεσμίδα (του Meynert) και μειωμένους όγκους στο κατώτερο έπαρμα, το θάλαμο, και την πλευρική ωχρή σφαίρα. Η ποσοτικοποίηση των νευρώνων μέσω χρώσης Nissl παρουσίασε μειωμένους αριθμούς κυττάρων στον νεοφλοιό των απογόνων της ομάδας ελέγχου, με το φαινόμενο αυτό να παρουσιάζεται εντονότερο στους αρσενικούς απογόνους. Αντιθέτως με τα αποτελέσματα της ομάδας ελέγχου σε σύγκριση με την ομάδα φυσιολογικής κύησης, οι Carver et al., (2014) παρατήρησαν ότι, οι ίδιες μετρήσεις σε

εγκεφάλους απογόνων της πειραματικής ομάδας, όταν συγκρίθηκαν με αυτά των απογόνων της ομάδας φυσιολογικής κύησης δεν παρουσίαζαν καμία μεταβολή της φυσιολογικής ανάπτυξης και εγκεφαλικού προγραμματισμού. Βασιζόμενοι στα αποτελέσματα τους οι Carver et al., (2014), κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η προεκλαμψία μεταβάλλει την ανάπτυξη του εγκεφάλου σε πρότυπα που σχετίζονται με το φύλο και η προγεννητική θεραπεία με πραβαστατίνη προλαμβάνει τον αλλοιωμένο νευροανατομικό προγραμματισμό στα πειραματικά ζωικά μοντέλα. Παρόλα αυτά καταλήγουν ότι τα ερευνητικά τους αποτελέσματα και συμπεράσματα δεν είναι σίγουρο ότι μπορούν να μετακυλήσουν και στο ανθρώπινο μοντέλο, και αφού οι όροι δεοντολογίας απαγορεύουν την επανάληψη των πειραμάτων αυτών σε ανθρώπινο μοντέλο, η πραβαστατίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την παρεμπόδιση της νευροανατομικής μεταβολής σε απογόνους γυναικών με προεκλαμψία, μόνο σε εμπειρική βάση.

Σε γενικές γραμμές, η παρούσα ανασκόπηση επιβεβαιώνει ότι η προεκλαμψία μοιράζεται παθοφυσιολογικές ομοιότητες με τις καρδιαγγειακές παθήσεις ενηλίκων καθώς και πολλούς παράγοντες κινδύνου. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και η φλεγμονή είναι θεμελιώδεις για την έναρξη και την εξέλιξη και των δύο (Lisowska, Pietrucha & Sakowicz, 2018). Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι οι αναστολείς της αναγωγής του 3-υδροξυ-3- μεθυλγλουταρυλικού συνενζύμου Α (HMG-CoA) (θετικές στατίνες) είναι ευεργετικές στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής θνησιμότητας και άλλων καρδιαγγειακών συμβάντων (Zhou & Liao, 2009). Η βιολογική αληθοφάνεια καθώς και τα δεδομένα από ζωικά μοντέλα, υπέδειξαν έναν παρόμοιο ρόλο για τις στατίνες στην προεκλαμψία (Bytautiene et al., 2010, Singh, Ahmed & Girardi, 2011).

Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν αρκετά κλινικοί διαθέσιμοι παράγοντες για την πρόληψη της προεκλαμψίας. Ωστόσο, λόγω των παρακάτω ιδιοτήτων των στατινών, αυτή η κατηγορία φαρμάκων θα μπορούσε να συμβάλει ουσιαστικά στην πρόληψη και την υποστροφή της προεκλαμψίας.

□ Οι στατίνες παρουσιάζουν πλειοτροπικές δράσεις σε διάφορους μηχανισμούς, μεταξύ των οποίων η αντιστροφή της αγγειογενετικής ανισορροπία αυξάνοντας τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF) (Mathur, Ramasubbu, & Mann,

2008) και του παράγοντα ανάπτυξης του πλακούντα (PIGF) (Costantine et al., 2016) και μειώνοντας τους αντιαγγειογενετικούς παράγοντες όπως η διαλυτή κινάση της τυροσίνης-1 (sFlt-1) (Katsi et al., 2017) και διαλυτή ενδογλίνη (sEng) (Ramma & Ahmed, 2014).

□ Οι στατίνες ρυθμίζουν την ενδοθηλιακή συνθήση του μονοξειδίου του αζώτου, οδηγώντας σε βελτιωμένη παραγωγή νιτρικού οξειδίου στο αγγειακό σύστημα και ενεργοποιώντας την οδό οξυγενάσης της αίμης / μονοξειδίου του άνθρακα (HO-1 / CO), προστατεύοντας το ενδοθήλιο και μειώνοντας τις φλεγμονώδεις και οξειδωτικές προσβολές.

Οι στατίνες είναι επίσης γνωστό ότι έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν την hs-CRP (κατά περίπου 37%) παράλληλα με τη μείωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας και νοσηρότητας ακόμη και σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα χοληστερόλης (Ridker, et al., 2008). Οι στατίνες διορθώνουν επίσης την ανισορροπία στις αντιδράσεις κυτοκίνης Th1 / Th2 που παρατηρούνται στην προεκλαμψία (οι στατίνες μειώνουν τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες Th1, όπως η TNF- α , IL-1, IL-2, IFN- γ και αυξάνουν τις αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες Th2 όπως IL-4, IL 10) (Costantine et al., 2013). Αυτές και άλλες πλειοτροπικές δράσεις για τον σχηματισμό ελεύθερων ριζών οξυγόνου, τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων των λείων μυών και τα ανοσορρυθμιστικά αποτελέσματα καθιστούν τις στατίνες πολύ υποσχόμενες υποψήφιες για την πρόληψη και / ή θεραπεία της προεκλαμψίας. Ωστόσο, οι προσπάθειες πρόληψης της προεκλαμψίας και άλλων επιπλοκών της εγκυμοσύνης που βασίζονται σε παθοφυσιολογικές οδούς απέτυχαν προηγουμένως. Συνεπώς, η πραβαστατίνη απέχει πολύ από την κλινική εφαρμογή πριν εμφανιστεί ένα ορισμένο όφελος σε κλινικές δοκιμές.

Η οξυγενάση της αίμης (Hmox) είναι ένα ενδογενές σύστημα που προσφέρει προστασία από την κυτταροτοξική βλάβη του πλακούντα που σχετίζεται με την προεκλαμψία. Η οδός Hmox1 / CO αναστέλλει τη λειτουργία των sFlt-1 και sEng. Το πιο σημαντικό είναι ότι οι στατίνες επάγουν την παραγωγή Hmox1 και καταστέλλουν την απελευθέρωση των sFlt-1 και sEng. Έτσι, οι στατίνες και οι ενεργοποιητές Hmox1 είναι δυνητικοί νέοι θεραπευτικοί παράγοντες για τη θεραπεία της προεκλαμψίας (Ramma & Ahmed, 2014). Η συμβολή του συστήματος Hmox στην παθογένεση της προεκλαμψίας επισημάνθηκε περαιτέρω από τη μειωμένη κατά ένα

τρίτο συχνότητα εμφάνισης της προεκλαμψίας στις γυναίκες καπνίστριες, οι οποίες παρουσίασαν ελαττωμένα επίπεδα του κυκλοφορόντος sFlt-1. Σύμφωνα με τους Ramma & Ahmed, (2014), ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι οι γυναίκες στις οποίες διαγνώστηκε προεκλαμψία, εκπνέουν λιγότερο CO σε σύγκριση με τις γυναίκες με υγιή εγκυμοσύνη. Η Hmox1 μειώνεται πριν από την αύξηση της sFlt-1 αφού η έκφραση του Hmox1 mRNA στους τροφοβλάστες μειώνεται κατά το πρώτο τρίμηνο κύησης σε γυναίκες που παρουσιάζουν προδιάθεση για την ανάπτυξη προεκλαμψίας (Ramma & Ahmed, 2014). Η επαγωγή της Hmox1 ή η έκθεση σε CO ή χολερυθρίνη έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει την απελευθέρωση των sFlt-1 και sEng σε ζωικά μοντέλα προεκλαμψίας. Το λειτουργικό όφελος των στατινών και της επαγωγής Hmox1 σε γυναίκες με προεκλαμψία ισχύει όχι μόνο επειδή αναστέλλουν την απελευθέρωση sFlt-1, αλλά και επειδή οι στατίνες και η Hmox1 σχετίζονται με αντι-αποπτωτικές, αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές ιδιότητες (Ramma & Ahmed, 2014).

Συμπεράσματα

Η προεκλαμψία επηρεάζει το 5% -8% όλων των κυήσεων και αποτελεί κύρια αιτία θνησιμότητας τόσο της μητέρας όσο και του εμβρύου. Παρά τις βελτιώσεις στη διάγνωση, δεν υπάρχει αποτελεσματική μέθοδος πρόληψης και θεραπείας. Πολλές επιδημιολογικές μελέτες παρείχαν αξιόπιστα στοιχεία που αποδεικνύουν ότι η χορήγηση πραβαστατίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν επηρεάζει την ανάπτυξη του εμβρύου. Επιπλέον, η πραβαστατίνη είναι υδρόφιλη και επιδεικνύει περιορισμένη διήθηση μέσω του πλακούντα, μειώνοντας τυχόν ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια του εμβρύου. Αρκετές πιλοτικές μελέτες δείχνουν ότι η πραβαστατίνη σε ημερήσια δόση των 10 mg μπορεί να είναι μια καλή επιλογή για την πρόληψη και τη θεραπεία της προεκλαμψίας στις γυναίκες. Παρόλο που τα δεδομένα είναι προκαταρκτικά, δεν συσχετίστηκαν με αναγνωρίσιμους κινδύνους ασφάλειας για την υγεία της μητέρας και την ανάπτυξη του βρέφους. Αυτές οι μελέτες αποτελούν ευνοϊκές αναλύσεις κινδύνου-οφέλους που θα μπορούσαν να δικαιολογήσουν τη χρήση της πραβαστατίνης σε μεγαλύτερης κλινικές μελέτες με κλιμάκωση της δόσης.

Μέχρι σήμερα τα αποτελέσματα των κυτταρολογικών δοκιμασιών δείχνουν ότι η συμβαστατίνη μπορεί να είναι ένας ισχυρότερος αναστολέας της έκκρισης sFlt-1 από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα τροφοβλαστικά κύτταρα και τον πλακούντα από γυναίκες με πρόωρη προεκλαμψία από ότι η πραβαστατίνη ή η ροσουβαστατίνη. Παρόλλα αυτά δεν υπάρχουν αρκετές κλινικές μελέτες σε εγκυμονούσες που να μπορούν να υποστηρίξουν το ίδιο αποτέλεσμα, επομένως δεν μπορεί να θεωρηθεί αρκετή ένδειξη για την προσαρμογή της σε θεραπευτικά πρωτόκολλα.

Οι πλειοτροπικές δράσεις που παρουσιάζουν οι στατίνες, μεταξύ των οποίων η αποτροπή του σχηματισμού ελεύθερων ριζών οξυγόνου, ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων των λείων μυών, μεγάλη ποικιλία αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων, ρυθμίζουν την ενδοθηλιακή συνθάση του μονοξειδίου του αζώτου, μειώνουν αντιαγγειογενετικούς παράγοντες όπως η διαλυτή κινάση της τυροσίνης-1 (sFlt-1) και η διαλυτή ενδογλίνη, αντιστρέφουν την αγγειογενετική ανισορροπία αυξάνοντας τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα και του παράγοντα ανάπτυξης του πλακούντα (PIGF) και τα ανοσορρυθμιστικά αποτελέσματα καθιστούν τις στατίνες πολύ υποσχόμενες υποψήφιες για την πρόληψη και / ή θεραπεία της προεκλαμψίας.

Ωστόσο, οι προηγούμενες προσπάθειες πρόληψης της προεκλαμψίας και άλλων επιπλοκών της εγκυμοσύνης που βασίζονται σε παθοφυσιολογικές οδούς απέτυχαν. Συνεπώς, η πραβαστατίνη απέχει πολύ από την κλινική εφαρμογή πριν εμφανιστεί ένα ορισμένο όφελος σε κλινικές δοκιμές.

Επιπλέον συμπεραίνεται ότι παρά την χρήση πραβαστατίνης για την αντιμετώπιση της προεκλαμψίας σε ζωικά μοντέλα, οι παράγοντες που αναπτύσσονται κατά τη διάρκεια της προεκλαμψίας έχουν μακροχρόνιες, καρδιαγγειακές επιδράσεις στη μητέρα και στους απογόνους ανεξάρτητα από τους παράγοντες κινδύνου προγεννητικότητας. Η μητρική θεραπεία με χορήγηση πραβαστατίνης κατά την προεκλαμψία μπορεί να παρεμποδίσει μερικές από τις αλλοιώσεις μεταγεννητικής ανάπτυξης και μεταβολικής λειτουργίας στους απογόνους, που εμφανίζονται λόγω της προεκλαμψίας σε ζωικά μοντέλα.

Βιβλιογραφία

Βιβλία

1. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. Biochemistry. (2002) 5th edition. New York: W H Freeman; 2002. Section 26.3, The Complex Regulation of Cholesterol Biosynthesis Takes Place at Several Levels. Διαθέσιμο online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22336/>
2. Fisher SJ, McMaster M, Roberts M. (2009) Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy. Amsterdam, the Netherlands: Academic Press Elsevier; 2009. The placenta in normal pregnancy and preeclampsia.
3. Maynard SE, Karumanchi SA, Thadhani R (2007). Hypertension and kidney disease in pregnancy. In: Brenner BM, editor. Brenner and Rector's The Kidney. 8th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2007
4. National Clinical Guideline Centre (UK) (2014) Lipid Modification: Cardiovascular Risk Assessment and the Modification of Blood Lipids for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014 Jul. (NICE Clinical Guidelines, No. 181.) Διαθέσιμο online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK248067/>
5. Saito, S. (2018). *Preeclampsia: Basic, Genomic, and Clinical*. Singapore: Springer Singapore.
6. Sweetman, Sean C., (2009). "Cardiovascular drugs". Martindale: the complete drug reference (36th ed.). London Pharmaceutical Press. pp. 1155–434. ISBN 978-085369-840-1.

Άρθρα

Ελληνικά

1. Γρουζή Ε & Κατσαρού Ο (2015) Κύηση και Αιματολογία. Μια πολύπλευρη σχέση. Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία. Πρακτικά Δημερίδας 2015
2. Μπουχλαριώτου Σ, Λιακόπουλος Σ & Στεφανίδης Ι (2011) Προεκλαμψία – Σύγχρονα Δεδομένα Ανασκόπηση. Ελληνική Νεφρολογία 2011; 23 (4): 231 - 251
3. Ταμπακούδης Γ. Π. & Μπόντης Ι.Ν. (2006) Θρομβοφιλία και προεκλαμψία. Ανασκόπηση. Ελληνική Μαιευτική & Γυναικολογία 18(1):37-46

Ξενόγλωσσα

1. Abalos, E., Duley, L., & Steyn, D. W. (2014). Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews. doi: 10.1002/14651858.cd002252.pub3
2. Acimovic J, Rozman D. (2013) Steroidal triterpenes of cholesterol synthesis. *Molecules*. 2013 Apr 4;18(4):4002-17. doi: 10.3390/molecules18044002.
3. Ahmed, A., Singh, J., Khan, Y., Seshan, S. V., & Girardi, G. (2010). A New Mouse Model to Explore Therapies for Preeclampsia. *PLoS ONE*, 5(10). doi: 10.1371/journal.pone.0013663
4. Ahmed, A. (2011). New insights into the etiology of preeclampsia: Identification of key elusive factors for the vascular complications. *Thrombosis Research*, 127. doi:10.1016/s0049-3848(11)70020-2

5. Allen, R. E., Rogozinska, E., Cleverly, K., Aquilina, J., & Thangaratinam, S. (2014). Abnormal blood biomarkers in early pregnancy are associated with preeclampsia: a meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, *182*, 194–201. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.09.027
6. Allotey, J., Snell, K., Chan, C., Hooper, R., Dodds, J., Rogozinska, E., ... IPPIC Collaborative Network (2017). External validation, update and development of prediction models for pre-eclampsia using an Individual Participant Data (IPD) metaanalysis: the International Prediction of Pregnancy Complication Network (IPPIC preeclampsia) protocol. *Diagnostic and prognostic research*, *1*, 16. doi:10.1186/s41512-017-0016-z
7. American College of Obstetricians and Gynecologists & Task Force on Hypertension in Pregnancy. (2013). Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, *122*(5), 1122–1131. doi: 10.1097/01.aog.0000437382.03963.88
8. Ananth CV, Hansen AV, Williams MA, Nybo Andersen AM (2017). Cardiovascular disease in relation to placental abruption: a population-based cohort study from Denmark. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2017;31(3):209–218
9. Arabin B, Baschat AA (2017). Pregnancy: an underutilized window of opportunity to improve long-term maternal and infant health – an appeal for continuous family care and interdisciplinary communication. *Front Pediatr*. 2017;5:69.
10. Aykas F, Solak Y, Erden A, Bulut K, Dogan S, Sarli B, Acmaz G, Afsar B, Sırıopol D, Covic A, Sharma S, Johnson RJ, Kanbay M (2015). Persistence of cardiovascular risk factors in women with previous preeclampsia: a long-term followup study. *J Investig Med*. 2015 Apr;63(4):641-5. doi: 10.1097/JIM.0000000000000189.
11. Balan, A., Szaingurten-Solodkin, I., Swissa, S. S., Feinshtein, V., Huleihel, M., Holcberg, G., ... Beharier, O. (2017). The effects of pravastatin on the normal human placenta: Lessons from ex-vivo models. *PloS one*, *12*(2), e0172174. doi:10.1371/journal.pone.0172174
12. Barton, J. R., & Sibai, B. M. (2008). Prediction and Prevention of Recurrent Preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*, *112*(2, Part 1), 359-372. doi:10.1097/aog.0b013e3181801d56
13. Berends, A. L., Groot, C. J. D., Sijbrands, E. J., Sie, M. P., Benneheij, S. H., Pal, R., ... Steegers, E. A. (2008). Shared Constitutional Risks for Maternal Vascular-Related Pregnancy Complications and Future Cardiovascular Disease. *Hypertension*, *51*(4), 1034–1041. doi: 10.1161/hypertensionaha.107.101873
14. Bin, Y. S., Cistulli, P. A., & Ford, J. B. (2016). Population-Based Study of Sleep Apnea in Pregnancy and Maternal and Infant Outcomes. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, *12*(6), 871–877. doi:10.5664/jcsm.5890
15. Boeldt, D. S., & Bird, I. M. (2017). Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia. *The Journal of endocrinology*, *232*(1), R27–

R44. doi:10.1530/JOE-16-0340

16. Boyle, A. K., Rinaldi, S. F., Rossi, A. G., Saunders, P., & Norman, J. E. (2019). Repurposing simvastatin as a therapy for preterm labor: evidence from preclinical models. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 33(2), 2743–2758. doi:10.1096/fj.201801104R
17. Brown, C. M., & Garovic, V. D. (2014). Drug treatment of hypertension in pregnancy. *Drugs*, 74(3), 283–296. doi:10.1007/s40265-014-0187-7
18. Brown AG, Smale TC, King TJ, Hasenkamp R, Thompson RH. (1976) Crystal and molecular structure of compactin, a new antifungal metabolite from *Penicillium brevicompactum*. *J Chem Soc Perkin 1*. 1976;(11):1165-70.
19. Brownfoot, F. C., Tong, S., Hannan, N. J., Binder, N. K., Walker, S. P., Cannon, P., ... Kaitu'u-Lino, T. U. J. (2015). Effects of Pravastatin on Human Placenta, Endothelium, and Women With Severe Preeclampsia. *Hypertension*, 66(3), 687–697. doi: 10.1161/hypertensionaha.115.05445
20. Brownfoot, F. C., Tong, S., Hannan, N. J., Hastie, R., Cannon, P., & Kaitu'uLino, T. J. (2016). Effects of simvastatin, rosuvastatin and pravastatin on soluble fmslike tyrosine kinase 1 (sFlt-1) and soluble endoglin (sENG) secretion from human umbilical vein endothelial cells, primary trophoblast cells and placenta. *BMC pregnancy and childbirth*, 16, 117. doi:10.1186/s12884-016-0902-3
21. Brosens I, Benagiano G & Brosens JJ (2015). The potential perinatal origin of placentation disorders in the young primigravida. *Am J Obstet Gynecol*;212(5):580–585
22. Bujold, E., Roberge, S., Lacasse, Y., Bureau, M., Audibert, F., Marcoux, S., ... Giguère, Y. (2010). Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction With Aspirin Started in Early Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 116(2, Part 1), 402–414. doi: 10.1097/aog.0b013e3181e9322a
23. Bytautiene, E., Lu, F., Tamayo, E. H., Hankins, G. D. V., Longo, M., Kublickiene, K., & Saade, G. R. (2010). Long-term maternal cardiovascular function in a mouse model of sFlt-1-induced preeclampsia. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, 298(1). doi: 10.1152/ajpheart.00792.2009
24. Carson, J., Lewis, M., Rassi, D., & Van Loon, R. (2019). A data-driven model to study utero-ovarian blood flow physiology during pregnancy. *Biomechanics and modeling in mechanobiology*, 18(4), 1155–1176. doi:10.1007/s10237-019-01135-3
25. Carty DM, Delles C & Dominiczak AF. (2010) Preeclampsia and future maternal health. *J Hypertens*. 2010 Jul;28(7):1349-55. doi: 10.1097/HJH.0b013e32833a39d0.
26. Carver, A. R., Andrikopoulou, M., Lei, J., Tamayo, E., Gamble, P., Hou, Z., ... Burd, I. (2014). Maternal pravastatin prevents altered fetal brain development in a preeclamptic CD-1 mouse model. *PloS one*, 9(6), e100873. doi:10.1371/journal.pone.0100873
27. Cirillo PM & Cohn BA (2015) Pregnancy complications and cardiovascular disease death: fifty year follow-up of the Child Health and Development Studies Pregnancy Cohort. *Circulation*. 2015;132(13):1234–1242.

28. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. (2012). The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*, 380(9841), 581–
590. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60367-5](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60367-5)
29. Conde-Agudelo, A., Romero, R., Kusanovic, J. P., & Hassan, S. S. (2011). Supplementation with vitamins C and E during pregnancy for the prevention of preeclampsia and other adverse maternal and perinatal outcomes: a systematic review and metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 204(6), 503.e1–
- 503.12. doi:10.1016/j.ajog.2011.02.020
30. Costantine, M. M., Tamayo, E., Lu, F., Bytautiene, E., Longo, M., Hankins, G. D. V., & Saade, G. R. (2010). Using Pravastatin to Improve the Vascular Reactivity in a Mouse Model of Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1–Induced Preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*, 116(1), 114–120. doi: 10.1097/aog.0b013e3181e10ebd
31. Costantine, M. M., Cleary, K., & Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Obstetric–Fetal Pharmacology Research Units Network (2013). Pravastatin for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women. *Obstetrics and gynecology*, 121(2 Pt 1), 349–353.
32. Costantine, M. M., Cleary, K., Hebert, M. F., Ahmed, M. S., Brown, L. M., Ren, Z., ... Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Obstetric-Fetal Pharmacology Research Units Network (2016). Safety and pharmacokinetics of pravastatin used for the prevention of preeclampsia in highrisk pregnant women: a pilot randomized controlled trial. *American journal of obstetrics and gynecology*, 214(6), 720.e1–720.e17. doi:10.1016/j.ajog.2015.12.038
33. DeRoo, L., Skjærven, R., Wilcox, A., Klungsøyr, K., Wikström, A. K., Morken, N. H., & Cnattingius, S. (2016). Placental abruption and long-term maternal cardiovascular disease mortality: a population-based registry study in Norway and Sweden. *European journal of epidemiology*, 31(5), 501–511. doi:10.1007/s10654-015-0067-9
34. De Vera, M. A., Bhole, V., Burns, L. C., & Lacaille, D. (2014). Impact of statin adherence on cardiovascular disease and mortality outcomes: a systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 78(4), 684–698.
35. Dodd, J. M., Mcleod, A., Windrim, R. C., & Kingdom, J. (2013). Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi: 10.1002/14651858.cd006780.pub3
36. Duhig, K. E., & Shennan, A. H. (2015). Recent advances in the diagnosis and management of pre-eclampsia. *F1000prime reports*, 7, 24. doi:10.12703/P7-24
37. Duley L (2009) The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009 Jun;33(3):130-7. doi: 10.1053/j.semperi.2009.02.010.
38. Eddy, A. C., Bidwell, G. L., 3rd, & George, E. M. (2018). Pro-angiogenic therapeutics for preeclampsia. *Biology of sex differences*, 9(1), 36. doi:10.1186/s13293-018-0195-5

39. Endo A. (2010). A historical perspective on the discovery of statins. *Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and biological sciences*, 86(5), 484–493. doi:10.2183/pjab.86.484
40. Espinoza, J., Romero, R., Nien, J. K., Gomez, R., Kusanovic, J. P., Gonçalves, L. F., ... Gonzalez, R. (2007). Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor. *American journal of obstetrics and gynecology*, 196(4), 326.e1–326.13. doi:10.1016/j.ajog.2006.11.002
41. Fisher S. J. (2015). Why is placentation abnormal in preeclampsia?. *American journal of obstetrics and gynecology*, 213(4 Suppl), S115–S122. doi:10.1016/j.ajog.2015.08.042
42. Fox, K. A., Longo, M., Tamayo, E., Kechichian, T., Bytautiene, E., Hankins, G. D., ... Costantine, M. M. (2011). Effects of pravastatin on mediators of vascular function in a mouse model of soluble Fms-like tyrosine kinase-1–induced preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 205(4). doi: 10.1016/j.ajog.2011.06.083
43. Garrett, N., Pombo, J., Umpierrez, M., Clark, J. E., Simmons, M., & Girardi, G. (2018). Pravastatin therapy during preeclampsia prevents long-term adverse health effects in mice. *JCI insight*, 3(8), e120147. doi:10.1172/jci.insight.120147
44. Greenwood, J., Steinman, L., & Zamvil, S. S. (2006). Statin therapy in autoimmunity: From protein prenylation to immunomodulation. *Nature Reviews. Immunology*, 6(5), 10.1038/nri1839. <http://doi.org/10.1038/nri1839>
45. Groom, K. M., & David, A. L. (2018). The role of aspirin, heparin, and other interventions in the prevention and treatment of fetal growth restriction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 218(2). doi:10.1016/j.ajog.2017.11.565
46. Hermes, W., Franx, A., van Pampus, M. G., Bloemenkamp, K. W., van der Post, J. A., Porath, M., ... de Groot, C. J. (2010). 10-Year cardiovascular event risks for women who experienced hypertensive disorders in late pregnancy: the HyRAS study. *BMC pregnancy and childbirth*, 10, 28. doi:10.1186/1471-2393-10-28
47. Johnson, M. P., Brennecke, S. P., East, C. E., Dyer, T. D., Roten, L. T., Proffitt, J. M., ... Moses, E. K. (2013). Genetic dissection of the pre-eclampsia susceptibility locus on chromosome 2q22 reveals shared novel risk factors for cardiovascular disease. *Molecular human reproduction*, 19(7), 423–437. doi:10.1093/molehr/gat011
48. Kahn, S. R., Almeida, N. D., McNamara, H., Koren, G., Genest, J., Jr, Dahhou, M., ... Kramer, M. S. (2011). Smoking in preeclamptic women is associated with higher birthweight for gestational age and lower soluble fms-like tyrosine kinase-1 levels: a nested case control study. *BMC pregnancy and childbirth*, 11, 91. doi:10.1186/1471-2393-11-91
49. Kamal, S. M. (2011). Effects of single-dose morning and evening administration of pravastatin on antioxidant markers in cholesterol-fed rabbits. *Journal of Experimental Pharmacology*, 3, 51–58. <http://doi.org/10.2147/JEP.S19449>
50. Kaneko, H., Yajima, J., Oikawa, Y., Tanaka, S., Fukamachi, D., Suzuki, S., ... Yamashita, T. (2014). Effects of statin treatment in patients with coronary artery disease and chronic kidney disease. *Heart and Vessels*, 29(1), 21–28.
51. Karalis, D. G., Hill, A. N., Clifton, S., & Wild, R. A. (2016). The risks of statin use in pregnancy: A systematic review. *Journal of Clinical Lipidology*, 10(5), 1081–1090. doi: 10.1016/j.jacl.2016.07.002

52. Katsi, V., Georgountzos, G., Kallistratos, M. S., Zerdes, I., Makris, T., Manolis, A. J., ... Tousoulis, D. (2017). The Role of Statins in Prevention of Preeclampsia: A Promise for the Future?. *Frontiers in pharmacology*, 8, 247. doi:10.3389/fphar.2017.00247
53. Kaur, G., Phillips, C. L., Wong, K., McLachlan, A. J., & Saini, B. (2016). Timing of Administration: For Commonly-Prescribed Medicines in Australia. *Pharmaceutics*, 8(2), 13. <http://doi.org/10.3390/pharmaceutics8020013>
54. Kazmin A, Garcia-Bournissen F, Koren G (2007). Risk of statin use during pregnancy: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29:906.
55. Keles T, Akar Bayram N, Kayhan T, Canbay A, Sahin D, Durmaz T, Ozdemir O, Aydođdu S, Diker E. (2008) The comparison of the effects of standard 20 mg atorvastatin daily and 20 mg atorvastatin every other day on serum LDL-cholesterol and high sensitive C-reactive protein levels. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2008 Dec;8(6):407-12.
56. Khaing, W., Vallibhakara, S. A., Tantrakul, V., Vallibhakara, O., Rattanasiri, S., McEvoy, M., ... Thakkinstian, A. (2017). Calcium and Vitamin D Supplementation for Prevention of Preeclampsia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Nutrients*, 9(10), 1141. doi:10.3390/nu9101141
57. Kostis WJ, Cheng JQ, Dobrzynski JM, Cabrera J, Kostis JB. (2012) Metaanalysis of statin effects in women versus men. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Feb 7;59(6):572-82. doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.067.
58. Kumasawa, K., Ikawa, M., Kidoya, H., Hasuwa, H., Saito-Fujita, T., Morioka, Y., ... Okabe, M. (2011). Pravastatin induces placental growth factor (PGF) and ameliorates preeclampsia in a mouse model. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(4), 1451–1455. doi:10.1073/pnas.1011293108
59. Lecker, J. L., Matthan, N. R., Billheimer, J. T., Rader, D. J., & Lichtenstein, A. H. (2011). Changes in cholesterol homeostasis modify the response of F1B hamsters to dietary very long chain n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids. *Lipids in Health and Disease*, 10, 186. <http://doi.org/10.1186/1476-511X-10-186>
60. Lee, S. M., Jun, J. K., Sung, S. J., Choo, S. I., Cho, J. Y., Yang, H. J., ... Syn, H. C. (2016). Uterine artery pulsatility index in hypertensive pregnancies: When does the index normalize in the puerperium?. *Obstetrics & gynecology science*, 59(6), 463–469. doi:10.5468/ogs.2016.59.6.463
61. Leeman L & Fontaine P (2008) Hypertensive disorders of pregnancy. *Am Fam Physician.* 2008 Jul 1;78(1):93-100.
62. Leeman L, Dresang LT & Fontaine P3 (2016). Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Am Fam Physician.* 2016 Jan 15;93(2):121-7.
63. Lefkou, E., Mamopoulos, A., Fragakis, N., Dagklis, T., Vosnakis, C., Nounopoulos, E., ... Girardi, G. (2014). Clinical Improvement and Successful Pregnancy in a Preeclamptic Patient With Antiphospholipid Syndrome Treated With Pravastatin. *Hypertension*, 63(5). doi: 10.1161/hypertensionaha.114.03115

64. Leunissen RW, Kerkhof GF, Stijnen T, Hokken-Koelega AC (2012). Effect of birth size and catch-up growth on adult blood pressure and carotid intima-media thickness. *Horm Res Paediatr.* 2012;77(6):394-401.
65. Lisowska, M., Pietrucha, T., & Sakowicz, A. (2018). Preeclampsia and Related Cardiovascular Risk: Common Genetic Background. *Current hypertension reports*, 20(8), 71. doi:10.1007/s11906-018-0869-8
66. Lopez-Mendez, M. A., Martinez-Gaytan, V., Cortes-Flores, R., RamosGonzalez, R. M., Ochoa-Torres, M. A., Garza-Veloz, I., ... Martinez-Fierro, M. L. (2013). Doppler ultrasound evaluation in preeclampsia. *BMC research notes*, 6, 477. doi:10.1186/1756-0500-6-477
67. Mahande, M. J., Daltveit, A. K., Mmbaga, B. T., Masenga, G., Obure, J., Manongi, R., & Lie, R. T. (2013). Recurrence of preeclampsia in northern Tanzania: a registry-based cohort study. *PloS one*, 8(11), e79116. doi:10.1371/journal.pone.0079116
68. Manson JM, Freyssinges C, Ducrocq MB, Stephenson WP (1996). Postmarketing surveillance of lovastatin and simvastatin exposure during pregnancy. *Reprod Toxicol.* 1996 Nov-Dec;10(6):439-46. PubMed PMID: 8946557.
69. Margaritis, M., Channon, K. M., & Antoniades, C. (2014). Statins as Regulators of Redox State in the Vascular Endothelium: Beyond Lipid Lowering. *Antioxidants & Redox Signaling*, 20(8), 1198–1215. <http://doi.org/10.1089/ars.2013.5430>
70. Mathur, N., Ramasubbu, K., & Mann, D. L. (2008). Spectrum of pleiotropic effects of statins in heart failure. *Heart failure clinics*, 4(2), 153–161. doi:10.1016/j.hfc.2008.01.007
71. Maynard, S. E., Min, J. Y., Merchan, J., Lim, K. H., Li, J., Mondal, S., ... Karumanchi, S. A. (2003). Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *The Journal of clinical investigation*, 111(5), 649–658. doi:10.1172/JCI17189
72. Mayrink, J., Costa, M. L., & Cecatti, J. G. (2018). Preeclampsia in 2018: Revisiting Concepts, Physiopathology, and Prediction. *TheScientificWorldJournal*, 2018, 6268276. doi:10.1155/2018/6268276
73. Mcdonnold, M., Tamayo, E., Kechichian, T., Gamble, P., Longo, M., Hankins, G. D., ... Costantine, M. M. (2014). The effect of prenatal pravastatin treatment on altered fetal programming of postnatal growth and metabolic function in a preeclampsia-like murine model. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 210(6). doi: 10.1016/j.ajog.2014.01.010
74. Meads CA, Cnossen JS, Meher S, Juarez-Garcia A, ter Riet G, Duley L, Roberts TE, Mol BW, van der Post JA, Leeflang MM, Barton PM, Hyde CJ, Gupta JK, Khan KS (2008). Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess.* 2008 Mar;12(6):iii-iv, 1-270.
75. Meher, S., Duley, L., Hunter, K., & Askie, L. (2017). Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and*

Gynecology, 216(2). doi: 10.1016/j.ajog.2016.10.016

76. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. (2008) Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Nov 25;52(22):1769-81.
77. Miura S & Saku K (2010) Effects of statin and lipoprotein metabolism in heart failure. *Cardiol*. 2010 May;55(3):287-90. doi: 10.1016/j.jjcc.2010.02.003. Epub 2010 Mar 15.
78. Muti, M., Tshimanga, M., Notion, G. T., Bangure, D., & Chonzi, P. (2015). Prevalence of pregnancy induced hypertension and pregnancy outcomes among women seeking maternity services in Harare, Zimbabwe. *BMC cardiovascular disorders*, 15, 111. doi:10.1186/s12872-015-0110-5
79. Naci H, Brugts J, Ades T. (2013) Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013 Jul;6(4):390-9.
80. NICE Pathway (2020) Hypertension in pregnancy. Pre-eclampsia. NICE guideline. Διαθέσιμο <https://pathways.nice.org.uk/pathways/hypertension-inpregnancy/pre-eclampsia>
81. O’Gorman, N., Wright, D., Syngelaki, A., Akolekar, R., Wright, A., Poon, L. C., & Nicolaides, K. H. (2016). Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 214(1). doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.034
82. Ofori, B., Rey, E., & Bérard, A. (2007). Risk of congenital anomalies in pregnant users of statin drugs. *British journal of clinical pharmacology*, 64(4), 496– 509. doi:10.1111/j.1365-2125.2007.02905.x
83. Otten, L. A., van der Ven, K., Kühr, M., Gembruch, U., & Merz, W. M. (2017). Pravastatin for prevention of HELLP syndrome: A case report. *Medicine*, 96(42), e8229. doi:10.1097/MD.00000000000008229
84. Pant, V., Yadav, B. K., & Sharma, J. (2019). A cross sectional study to assess the sFlt-1:PlGF ratio in pregnant women with and without preeclampsia. *BMC pregnancy and childbirth*, 19(1), 266. doi:10.1186/s12884-019-2399-z
85. Petersen, E. E., Mitchell, A. A., Carey, J. C., Werler, M. M., Louik, C., Rasmussen, S. A., & . (2008). Maternal exposure to statins and risk for birth defects: A case-series approach. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 146A(20), 2701–2705. doi: 10.1002/ajmg.a.32493
86. Ramma, W., & Ahmed, A. (2014). Therapeutic potential of statins and the induction of heme oxygenase-1 in preeclampsia. *Journal of reproductive immunology*, 101-102(100), 153–160. doi:10.1016/j.jri.2013.12.120
87. Ridker, P. M., Danielson, E., Fonseca, F. A., Genest, J., Gotto, A. M., Kastelein, J. J., ... Glynn, R. J. (2008). Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *New England Journal of Medicine*, 359(21), 2195–2207. doi: 10.1056/nejmoa0807646
88. Riise, H. K., Sulo, G., Tell, G. S., Igland, J., Nygård, O., Vollset, S. E., ... Daltveit, A. K. (2017). Incident Coronary Heart Disease After Preeclampsia: Role of Reduced Fetal Growth, Preterm Delivery, and Parity. *Journal of the American Heart Association*, 6(3), e004158. doi:10.1161/JAHA.116.004158

89. Rodger, M. A., Hague, W. M., Kingdom, J., Kahn, S. R., Karovitch, A., Sermer, M., ... Wells, P. S. (2014). Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomised trial. *The Lancet*, 384(9955), 1673–1683. doi: 10.1016/s0140-6736(14)60793-5
90. Singh, J., Ahmed, A., & Girardi, G. (2011). Role of Complement Component C1q in the Onset of Preeclampsia in Mice. *Hypertension*, 58(4), 716–724. doi: 10.1161/hypertensionaha.111.175919
91. Spracklen, C. N., Smith, C. J., Saftlas, A. F., Robinson, J. G., & Ryckman, K. K. (2014). Maternal hyperlipidemia and the risk of preeclampsia: a metaanalysis. *American journal of epidemiology*, 180(4), 346–358. doi:10.1093/aje/kwu145
92. Staff AC, Dechend R, Pijnenborg R (2010) Learning from the placenta: acute atherosclerosis and vascular remodeling in preeclampsia-novel aspects for atherosclerosis and future cardiovascular health. *Hypertension*. 2010 Dec;56(6):1026-34. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.157743. Epub 2010 Oct 18.
93. Stossel TP (2008) The discovery of statins. *Cell*. 2008 Sep 19;134(6):903-5. doi: 10.1016/j.cell.2008.09.008.
94. Taguchi N, Rubin ET, Hosokawa A, Choi J, Ying AY, Moretti ME, Koren G, Ito S (2008). Prenatal exposure to HMG-CoA reductase inhibitor: effects on fetal and neonatal outcomes. *Reprod Toxicol* 2008;26:175.
95. Taylor, F., Ward, K., Moore, T. H., Burke, M., Smith, G. D., Casas, J. P., & Ebrahim, S. (2011). Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1), CD004816. Advance online publication.
96. Thilaganathan, B., Wormald, B., Zanardini, C., Sheldon, J., Ralph, E., & Papageorghiou, A. T. (2010). Early-Pregnancy Multiple Serum Markers and Second Trimester Uterine Artery Doppler in Predicting Preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*, 115(6), 1233-1238. doi:10.1097/aog.0b013e3181dd5137
97. Thompson GR (2009) History of the cholesterol controversy in Britain. *QJM*. 2009 Feb;102(2):81-6. doi: 10.1093/qjmed/hcn158. Epub 2008 Nov 28.
98. Tomaszewski M, Stępień KM, Tomaszewska J, Czuczwar SJ. (2011) Statin-induced myopathies. *Pharmacol Rep*. 2011;63(4):859-66.
99. Tonelli, M., Lloyd, A., Clement, F., Conly, J., Husereau, D., Hemmelgarn, B., ... Manns, B. (2011). Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, 183(16), e1189–e1202.
100. Trakadis, Y., Blaser, S., Hahn, C. D., & Yoon, G. (2009). A case report of prenatal exposure to rosuvastatin and telmisartan. *Paediatrics & child health*, 14(7), 450–452.
101. Triche, E. W., Uzun, A., DeWan, A. T., Kurihara, I., Liu, J., Occhiogrosso, R., ... Padbury, J. F. (2014). Bioinformatic approach to the genetics of preeclampsia. *Obstetrics and gynecology*, 123(6), 1155–1161. doi:10.1097/AOG.0000000000000293

102. Uzan, J., Carbonnel, M., Piconne, O., Asmar, R., & Ayoubi, J. M. (2011). Preeclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vascular health and risk management*, 7, 467–474. doi:10.2147/VHRM.S20181
103. Van de Steeg E, Kleemann R, Jansen HT, van Duyvenvoorde W, Offerman EH, Wortelboer HM, Degroot J (2013) Combined analysis of pharmacokinetic and efficacy data of preclinical studies with statins markedly improves translation of drug efficacy to human trials. *J Pharmacol Exp Ther*. 2013 Dec;347(3):635-44. doi: 10.1124/jpet.113.208595.
104. Valdés G. (2017). Preeclampsia and cardiovascular disease: interconnected paths that enable detection of the subclinical stages of obstetric and cardiovascular diseases. *Integrated blood pressure control*, 10, 17–23. doi:10.2147/IBPC.S138383
105. Valdés, G., & Corthorn, J. (2011). Challenges posed to the maternal circulation by pregnancy. *Integrated blood pressure control*, 4, 45–53. doi:10.2147/IBPC.S8393
106. Valdés G, Quezada F, Marchant E, von Schultendorff A, Morán S, Padilla O, Martínez A (2009) Association of remote hypertension in pregnancy with coronary artery disease: a case-control study. *Hypertension*. 2009 Apr;53(4):733-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.127068. Epub 2009 Feb 9.
107. Velauthar, L., Plana, M. N., Kalidindi, M., Zamora, J., Thilaganathan, B., Illanes, S. E., . . . Thangaratinam, S. (2014). First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: A meta-analysis involving 55 974 women. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 43(5), 500-507. doi:10.1002/uog.13275
108. Valenzuela, F. J., Pérez-Sepúlveda, A., Torres, M. J., Correa, P., Repetto, G. M., & Illanes, S. E. (2012). Pathogenesis of preeclampsia: the genetic component. *Journal of pregnancy*, 2012, 632732. doi:10.1155/2012/632732
109. Vries, J. I. P. D., Pampus, M. G. V., Hague, W. M., Bezemer, P. D., & Joosten, J. H. (2012). Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 10(1), 64–72. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04553.x
110. Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, Holmes M, Ara R, Ryan A, Yeo W, Payne N. (2007) A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technol Assess*. 2007 Apr;11(14):1-160, iii-iv.
111. White, W. M., Mielke, M. M., Araoz, P. A., Lahr, B. D., Bailey, K. R., Jayachandran, M., . . . Garovic, V. D. (2016). A history of preeclampsia is associated with a risk for coronary artery calcification 3 decades later. *American journal of obstetrics and gynecology*, 214(4), 519.e1–519.e8. doi:10.1016/j.ajog.2016.02.003
112. Williams, P. J., & Broughton Pipkin, F. (2011). The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, 25(4), 405–417. doi:10.1016/j.bpobgyn.2011.02.007
113. Ying, W., Catov, J. M., & Ouyang, P. (2018). Hypertensive Disorders of Pregnancy and Future Maternal Cardiovascular Risk. *Journal of the American Heart Association*, 7(17). doi:10.1161/jaha.118.009382
114. Young, B. C., Levine, R. J., & Karumanchi, S. A. (2010). Pathogenesis of Preeclampsia. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 5(1), 173–192. doi: 10.1146/annurev-pathol-121808-102149
115. Yu W, Gao W, Rong D, Wu Z & Khalil RA (2018) Molecular determinants of microvascular dysfunction in hypertensive pregnancy and preeclampsia.

Microcirculation. 2018 Oct 19:e12508. doi: 10.1111/micc.12508. [Epub ahead of print]

116. Zamudio S. (2007). High-altitude hypoxia and preeclampsia. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*, 12, 2967–2977.

117. Zhou, Q., & Liao, J. K. (2009). Statins and Cardiovascular Diseases: From Cholesterol Lowering to Pleiotropy. *Current Pharmaceutical Design*, 15(5), 467–478.

Ιστοσελίδες

1. NHS. (2018). Ανακτήθηκε Μάιο 2019 από τον ιστότοπο <https://www.nhs.uk/conditions/pre-eclampsia/symptoms/>
2. Preeclampsia Foundation. (2019, January 03). About Preeclampsia. Ανακτήθηκε Μάιο 2019 από τον ιστότοπο <https://www.preeclampsia.org/healthinformation/about-preeclampsia>