

Υπέρταση και Εγκυμοσύνη

ΜΠΟΥΓΙΑΚΛΗ ΜΑΡΙΑ
ΖΑΡΙΦΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

Καρδιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο
«Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί το πιο συχνό κλινικό πρόβλημα κατά τη διάρκεια της κύησης και αφορά στο 10% των κυήσεων. Η υπέρταση στην κύηση περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα διαταραχών οι οποίες αποτελούν την κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας της μητέρας και του εμβρύου και ευθύνεται για το 25% των νοσηλείων πριν τον τοκετό.¹ Ο στόχος της θεραπευτικής παρέμβασης είναι να αποφευχθεί η εμφάνιση καρδιαγγειακών και αγγειακών εγκεφαλικών συμβαμάτων στη μητέρα, χωρίς να διακυβεύεται η υγεία του εμβρύου. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες διαφοροποιούν τη θεραπεία γυναικών με οξεία υπερτασικά σύνδρομα της κύησης και γυναικών με προϋπάρχουσα χρόνια υπέρταση κατά τη διάρκεια της κύησης

Ταξινόμηση υπερτασικής νόσου στην κύηση

Η υπερτασική νόσος κατά την κύηση λαμβάνει τρεις μορφές ανάλογα με τη βαρύτητα της (πίνακας 1).

Πίνακας 1. Ταξινόμηση αρτηριακής υπέρτασης ανάλογα με τα επίπεδα ΑΠ.

	Συστολική ΑΠ	Διαστολική ΑΠ
Ήπια υπέρταση	140–149 mmHg	90–99 mmHg
Μέτρια υπέρταση	150–159 mmHg	100–109 mmHg
Σοβαρή υπέρταση	≥110 mmHg	≥160 mmHg

Υπάρχουν ποικίλες ταξινομήσεις για τα είδη των υπερτασικών διαταραχών της κύησης. Η επικρατούσα ταξινόμηση είναι η ταξινόμηση κατά NICE.²

Σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά NICE η υπέρταση στην κύηση διακρίνεται σε:

- **Χρόνια υπέρταση:** Ορίζεται η εμφάνιση αρτηριακής πίεσης η οποία υπερβαίνει τα 140/90 mmHg και ταυτοποιείται πριν από τη σύλληψη του εμβρύου ή πριν τις 20 εβδομάδες της κύησης.
- **Υπέρταση κύησης:** Ορίζεται η εμφάνιση υπερτασικής νόσου για πρώτη φορά, μετά τις 20 εβδομάδες της κύησης. Στην περίπτωση αυτή, η υπερτασική νόσος δεν επιπλέκεται με πρωτεϊνουρία.
- **Προεκλαμψία - Εκλαμψία:** Ορίζεται η υπερτασική διαταραχή η οποία λαμβάνει χώρα αποκλειστικά κατά τη διάρκεια της κύησης με πολυοργανική συμμετοχή. Η διάγνωση της προεκλαμψίας τίθεται κατά την εμφάνιση υπέρτασης συνοδευόμενης από πρωτεϊνουρία > 300 mg/ 24h. Ενώ η εκλαμψία αποτελεί μορφή προεκλαμψίας με συνοδεία σπασμών.

Προεκλαμψία σε έδαφος χρόνιας υπέρτασης: Η προεκλαμψία αποτελεί επιπλοκή όλων των υπερτασικών διαταραχών κατά τη διάρκεια της κύησης. Η παρουσία χρόνιας υπέρτασης ή υπέρτασης της κύησης πενταπλασιάζει τον κίνδυνο εμφάνισης της προεκλαμψίας. Το 30% των γυναικών με χρόνια υπέρταση εμφανίζουν προεκλαμψία. Η προεκλαμψία στο υπόβαθρο αυτό εκδηλώνεται με πρωτοεμφανιζόμενη πρωτεϊνουρία στο τρίτο τρίμηνο ή αύξηση των επιπέδων προϋπάρχουσας πρωτεϊνουρίας, αύξηση επιπέδων αρτηριακής πίεσης σε γυναίκες με ρυμισμένη αρτηριακή πίεση, ή πρωτοεμφανιζόμενη θρομ-

Λέξεις Ευρετηρίου:

Υπέρταση, Υπέρταση στην Κύηση, Προεκλαμψία, Εγκυμοσύνη, Αντιυπερτασική Αγωγή

Ιωάννης Ζαρίφης

Καρδιολόγος, Συντονιστής Διευθυντής
Καρδιολογικού Γ. Παπανικολάου

Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Σολωμού 12
Θεσσαλονίκη TK 56626
Τηλ.: +30 2313307621
E-mail: zarifis.john@gmail.com

βοπενία (< 100.000 cells/ mm³), ή αύξηση των τρανσαμινασών σε παθολογικά επίπεδα.¹

Το 2014 η **Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada (SOGC)** εξέδωσε κατευθυντήριες οδηγίες στις οποίες απλοποίησε την ταξινόμηση της υπέρτασης στην κύηση σε χρόνια υπέρταση, υπέρταση κύησης, προεκλαμψία, και «άλλες υπερτασικές διαταραχές» που περιλαμβάνουν τη διαφοροδιάγνωση μορφών υπέρτασης όπως η υπέρταση της λευκής μπλούζας (white-coat hypertension), ή η καλυπτόμενη υπέρταση (masked hypertension) κ.λ.π.³

Χρόνια υπέρταση

Ο επιπολασμός της υπέρτασης σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας (20-44 ετών) υπολογίζεται ότι ανέρχεται σε ποσοστό 7,7%. Επιπλέον εκτιμάται ότι το 4,9% των γυναικών βρίσκεται υπό αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή,⁴ με τις δύο πιο συνήθεις κατηγορίες φαρμάκων να είναι τα διουρητικά (47,9%) και οι Αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγιοτενσίνης (ΑΜΕΑ) (44,0%).

Η προγεννητική συμβουλευτική σε γυναίκες με χρόνια υπέρταση είναι μείζονος σημασίας για την ασφαλή πορεία και έκβαση της κύησης. Οι στόχοι της επίσκεψης στο ιατρείο θα πρέπει να περιλαμβάνουν την αξιολόγηση της βλάβης των οργάνων-στόχων, την κατάλληλη προσαρμογή της φαρμακευτικής αγωγής, τη συζήτηση της κατάλληλης τροποποίησης του τρόπου ζωής καθώς και τον αποκλεισμό των δευτερογενών αιτιών της υπέρτασης λόγω αυξημένου κινδύνου της συγκεκριμένης κατηγορίας για δυσμενή συμβάματα στην κύηση.

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

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

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

(β) Τη μείωση της μητρικής αρτηριακής πίεσης, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε υποόρδευση της εμβρυοπλακουντιακής μονάδας και να καθυστερήσει την εμβρυϊκή ανάπτυξη.

Τα στοιχεία για τη συσχέτιση μεταξύ της ανάπτυξης του εμβρύου και της χρήσης από του στόματος αντιυπερτασικών φαρμάκων είναι περιορισμένα, λόγω έλλειψης καλά σχεδιασμένων μελετών.⁵ Αναφέρεται συσχέτιση της μείωσης κατά 10 mmHg στη μέση αρτηριακή πίεση του αίματος με μείωση κατά 145 γραμμάρια στο νεογνικό βάρος γέννησης. Ωστόσο, μόνο το 16% της διακύμανσης του βάρους γέννησης οφείλεται στην μεταβολή της αρτηριακής πίεσης, καθώς πολλές άλλες μεταβλητές μπορεί να έχουν συμβάλει ανεξάρτητα στην εξασθένηση της ανάπτυξης του εμβρύου. Οι αρνητικές επιδράσεις της αντιυπερτασικής θεραπείας στο βάρος κατά τη γέννηση δεν έχουν αποδειχθεί με ακρίβεια.⁶ Αντιθέτως, η παρουσία της ίδιας της υπέρτασης, ανεξάρτητα από τη χρήση της φαρμακευτικής αγωγής, έχει αποδειχθεί ότι έχει ως αποτέλεσμα χαμηλότερα βάρη γέννησης. Επιπλέον η παρουσία ήπιας - μέτριας χρόνιας υπέρτασης μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή υπέρταση η οποία συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου για τη μητέρα, καθώς και με αυξημένη περιγεννητική θνησιμότητα και αποβολή του πλακούντα.⁷

Η χρήση αντιυπερτασικής θεραπείας σε γυναίκες με χρόνια υπέρταση συνιστάται για τιμές αρτηριακής πίεσης $\geq 150/100$ mm Hg. Ενώ αξιολόγηση της βλάβης οργάνων - στόχων είναι σημαντική διότι συμβάλλει στην καθοδήγηση των αποφάσεων της θεραπείας. Σε περίπτωση νεφρικής νόσου, πρωτεϊνουρίας, υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, υπερτασικής αμφιβλοπρωτεϊδοπάθειας, μικροαγγειακής νόσου, εγκεφαλικού επεισοδίου και ηλικίας μεγαλύτερης από 40 έτη, θα πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία για διαστολική ΑΠ ≥ 90 mm Hg.^{1,7}

Προεκλαμψία

Η προεκλαμψία αποτελεί τη σοβαρότερη μορφή των υπερτασικών διαταραχών της κύησης, η οποία αφορά στο 3-6% όλων των κυήσεων. Η επίπτωση της είναι 1,5 με 2 φορές μεγαλύτερη στην πρώτη εγκυμοσύνη μίας γυναίκας.⁸

Η προεκλαμψία είναι η κύρια αιτία μητρικής και εμβρυϊκής νοσηρότητας και θνητότητας. Υπολογίζεται ότι 50.000-60.000 θάνατοι συσχετιζόμενοι με προεκλαμψία συμβαίνουν ετησίως, σε παγκόσμια κλίμακα.¹

Επιπρόσθετα, η προεκλαμψία αποτελεί σημαντι-

κό παράγοντα κινδύνου για μελλοντική ανάπτυξη καρδιαγγειακής και μεταβολικής νόσου για τις γυναίκες που την εμφανίζουν.

Παρά τις πολυάριθμες μελέτες που έχουν διεξαχθεί την τελευταία 15ετία για τη διερεύνηση του παθοφυσιολογικού υποστρώματος της, το τελευταίο παραμένει ασαφές.

Η προεκλαμψία είναι κατά κύριο λόγο μια διαταραχή της λειτουργικότητας του πλακούντα που οδηγεί σε σύνδρομο ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας με επαγόμενη αγγειοσύσπαση. Η εκτεταμένη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μπορεί να εκδηλωθεί ως μητρικό σύνδρομο ή/και εμβρυϊκό σύνδρομο. Η έγκυος μπορεί να εμφανίσει δυσλειτουργία πολλαπλών οργάνων και συστημάτων. Η υπέρταση που εμφανίζεται στην προεκλαμψία οφείλεται κατά κύριο λόγο στην αγγειοσύσπαση και χαρακτηρίζεται από σχετικά μειωμένο ενδοαγγειακό όγκο σε σύγκριση με την κανονική εγκυμοσύνη.⁹

Η προεκλαμψία είναι πιο συχνή στις ακραίες μητρικές ηλικίες (<18 ετών ή > 35 ετών). Ο αυξημένος επιπολασμός της χρόνιας υπέρτασης και άλλων ασθενειών σε γυναίκες άνω των 35 ετών μπορεί να εξηγήσει την αυξημένη συχνότητα της προεκλαμψίας. Οι γυναίκες που αναπτύσσουν προεκλαμψία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχουν αυξημένο κίνδυνο επαναλαμβανόμενης προεκλαμψίας κατά τη διάρκεια των επόμενων κυήσεων. Ο συνολικός κίνδυνος είναι περίπου 18%. Ο κίνδυνος είναι υψηλότερος (50%) στις γυναίκες που αναπτύσσουν σοβαρή πρόωρη προεκλαμψία (δηλαδή, πριν από την 27η εβδομάδα της κύησης).¹⁰

Η παρουσία υπέρτασης πριν την 20η εβδομάδα της κύησης οφείλεται σχεδόν πάντα σε χρόνια υπέρταση. Η νεοεμφανιζόμενη ή η επιδείνωση της υπέρτασης μετά από την 20η εβδομάδα κύησης πρέπει να οδηγήσει σε προσεκτική αξιολόγηση των εκδηλώσεων της προεκλαμψίας.

Είναι αναγκαία η λήψη ιστορικού, η κλινική εξέταση καθώς και ο πλήρης εργαστηριακός έλεγχος, κυρίως για ανεύρεση λευκωματουρίας, επιδείνωση νεφρικής ή ηπατικής λειτουργίας και ο πλήρης αιματολογικός έλεγχος για ανεύρεση θρομβοπενίας ή αιμόλυσης (HELLP Syndrome).

Τα συμπτώματα της προεκλαμψίας μπορεί να περιλαμβάνουν οπτικές διαταραχές, γαστρεντερικές διαταραχές καθώς και γρήγορη αύξηση σωματικού βάρους λόγω αυξημένης νεφρικής κατακράτησης.

Με την αξιολόγηση των παραπάνω τίθεται η διάγνωση της προεκλαμψίας η οποία περιλαμβάνει αυξημένη αρτηριακή πίεση και λευκωματουρία > 300 mg/24h ή αυξημένη αρτηριακή πίεση και παρουσία των ανωτέρω συμπτωμάτων ή αυξημένη αρτηριακή πίεση και διαταραχές εργαστηριακού ελέγχου (θρομβοπενία, αύξηση τρανσαμινασών, επιδείνω-

ση νεφρικής λειτουργίας). Η προεκλαμψία είναι μία επείγουσα κατάσταση, η οποία χρήζει εισαγωγή σε νοσοκομείο.

Θεραπεία

Το 2017 το American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice εξέδωσε ανανεωμένες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση επειγόντων περιστατικών υπέρτασης στην διάρκεια της κύησης.¹¹

Σύμφωνα με τις επικαιροποιημένες κατευθυντήριες οδηγίες:

- Οξείας έναρξης, σοβαρή υπέρταση που εκτιμάται με ακρίβεια με τη χρήση πιστοποιημένων τεχνικών και είναι εμμένουσα για 15 λεπτά ή περισσότερο, θεωρείται επείγουσα υπερτασική κατάσταση.
- Η ενδοφλέβια (IV) λαβεταλόλη και η υδραλαζίνη θεωρούνται από καιρό φάρμακα πρώτης γραμμής για τη διαχείριση της οξείας, σοβαρής υπέρτασης σε εγκύους και γυναίκες μετά τον τοκετό. Σύμφωνα με τα διαθέσιμα στοιχεία, η (ros) νιφεδιπίνη μπορεί επίσης να θεωρηθεί θεραπεία πρώτης γραμμής.
- Η παρεντερική λαβεταλόλη θα πρέπει να αποφεύγεται σε γυναίκες με άσθμα, καρδιακές παθήσεις ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.
- Όταν απαιτείται επείγουσα θεραπεία πριν από την εύρεση φλεβικής οδού χορήγησης φαρμάκων, η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει με από του στόματος νιφεδιπίνη μέχρι την εύρεση κατάλληλης φλεβικής γραμμής. Επιπλέον μπορεί να χορηγηθεί από του στόματος μία δόση 200 mg λαβεταλόλης. Η τελευταία μπορεί να επαναληφθεί σε 30 λεπτά αν δεν παρατηρηθεί βελτίωση.
- Το θειικό μαγνήσιο δεν συνιστάται ως αντιυπερτασικός παράγοντας, αλλά παραμένει το φάρμακο επιλογής για προφύλαξη από επιληπτικές κρίσεις σε σοβαρή προεκλαμψία και για τον έλεγχο επιληπτικών κρίσεων στην εκλαμψία.
- Το νιτροπρωσσικό νάτριο πρέπει να προορίζεται για εξαιρετικά επείγουσες καταστάσεις και να χρησιμοποιείται για το συντομότερο δυνατό χρονικό διάστημα λόγω ανησυχιών σχετικά με την τοξικότητα που προκαλεί στη μητέρα, το έμβρυο ή το νεογέννητο. Επιπλέον σε μητέρες με αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση, εγείρονται ερωτήματα για πιθανή επιδείνωση εγκεφαλικού οιδήματος.

Ως προς τη φαρμακευτική αγωγή σε ήπια ή μέτρια υπέρταση, συμπληρωματικά με όσα προαναφέρθηκαν στο πεδίο της χρόνιας υπέρτασης υπάρχουν διαθέσιμα στη φαρμάκω του κλινικού ιατρού τα εξής.¹²

Methyldopa: Ένα από τα φάρμακα που χρησι-

μποιούνται ιστορικά στην υπέρταση της κύησης είναι η methylodora. Το φάρμακο αυτό δρα κεντρικά μειώνοντας τον συμπαθητικό τόνο. Αν και είναι σχετικά ασφαλής, η methylodora δεν είναι ισχυρή στη μείωση της ΑΠ. Λόγω της ασθενούς δράσης της δεν χρησιμοποιείται ευρέως.¹³

Οι **β-αποκλειστές** είναι γενικά καλά ανεκτοί και ασφαλείς στην εγκυμοσύνη. Η λαβεταλόλη είναι ένας μη εκλεκτικός βήτα αποκλειστής που ανταγωνίζεται τόσο τους υποδοχείς βήτα όσο και τους άλφα -1. Άλλη επιλογή β- αποκλειστών αποτελούν η ναδολόλη και η μετοπρολόλη.

Ασπιρίνη: Συνιστάται η χορήγηση της ASA (75-100 mg) από τη 12η εβδομάδα κύησης έως τον τοκετό σε εγκύους με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας (χρόνια υπέρταση, ιστορικό προεκλαμψίας, σακχαρώδης διαβήτης κ.λ.π')

Νιφεδιπίνη: Χρησιμοποιείται ευρέως στην κύηση

ΑΜΕΑ/ΑΤΙΙ: Δεδομένης της τερατογόνου επίδρασης των αναστολέων του Μ.Ε.Α, οι γυναίκες θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες για διακοπή της λήψης ΑΜΕΑ και αντικατάστασής του με άλλη κατηγορία αντιυπερτασικών συμβατών με την κύηση πριν επιχειρήσουν να συλλάβουν.

Διουρητικά: Αποφεύγονται στην κύηση.

Συμπέρασμα

Το κεντρικό ζήτημα στη διαχείριση της υπέρτασης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι η επίτευξη ισορροπίας μεταξύ του οφέλους που προκύπτει από την ρύθμιση των επιπέδων της ΑΠ και τους κινδύνους που προκύπτουν από την τοξικότητα των φαρμάκων και την υποάρδευση της εμβρυοπλακουντιακής μονάδας.

Τρέχουσες ερευνητικές προσπάθειες αναμένεται να ξεκαθαρίσουν το τοπίο της παθοφυσιολογίας και των μακροπρόθεσμων επιπλοκών των υπερτασικών διαταραχών της κύησης με σκοπό την καλύτερη και αποτελεσματικότερη διαχείριση των ασθενών.

Βιβλιογραφία

1. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2013. 122(5): p. 1122-31.
2. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 2000. 183(1): p. S1-S22.
3. Magee, L.A., et al., Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens*, 2014. 4(2): p. 105-45.
4. Bateman, B.T., et al., Hypertension in women of reproductive age in the United States: NHANES 1999-2008. *PLoS One*, 2012. 7(4): p. e36171.
5. von Dadelszen, P., et al., Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet*, 2000. 355(9198): p. 87-92.
6. Rothberger, S., et al., Pharmacodynamics of clonidine therapy in pregnancy: a heterogeneous maternal response impacts fetal growth. *Am J Hypertens*, 2010. 23(11): p. 1234-40.
7. Abalos, E., L. Duley, and D.W. Steyn, Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(2): p. CD002252.
8. Ananth, C.V., K.M. Keyes, and R.J. Wapner, Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis. *BMJ*, 2013. 347: p. f6564.
9. Khalil, A., E. Jauniaux, and K. Harrington, Antihypertensive therapy and central hemodynamics in women with hypertensive disorders in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2009. 113(3): p. 646-54.
10. Craici, I., S. Wagner, and V.D. Garovic, Preeclampsia and future cardiovascular risk: formal risk factor or failed stress test? *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2008. 2(4): p. 249-59.
11. Bernstein, P.S., et al., National Partnership for Maternal Safety: Consensus Bundle on Severe Hypertension During Pregnancy and the Postpartum Period. *Obstet Gynecol*, 2017. 130(2): p. 347-357.
12. Ferrer, R.L., et al., Management of mild chronic hypertension during pregnancy: a review. *Obstet Gynecol*, 2000. 96(5 Pt 2): p. 849-60.
13. Chamaidi, A. and M.A. Gatzoulis, Heart disease and pregnancy. *Hellenic J Cardiol*, 2006. 47(5): p. 275-91.

Hypertension in Pregnancy

Bougiakli M., Zarifis I.

Cardiology Departement «G. Papanikolaou» Hospital, Thessaloniki, Greece

Hypertensive disorders of pregnancy are associated with significant maternal and fetal morbidity and mortality. In addition, the presence of hypertension in pregnancy increases the risk of long-term cardiovascular disease in the mother. The goal of treatment is to prevent significant cerebrovascular and cardiovascular events in the mother, without compromising fetal well-being. This review will address the management of hypertension in pregnancy, discuss the subtypes of hypertensive disorders and review the treatment options between various pharmacologic therapies.

KEYWORDS: Hypertension, hypertension in pregnancy, preeclampsia, gestational hypertension, pregnancy, antihypertensive agents