



*Κλινικοί φαινότυποι υπέρτασης κύησης ως προγνωστικοί παράγοντες προεκλαμψίας και πρόωρου τοκετού

Κ. Θωμόπουλος
Ο. Παπαζάχου
Μ. Δασκαλάκη
Γ. Σκαλής
Σ. Αρχοντάκης
Ο. Αργύρη
Θ. Μακρής


ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Προγνωστικός ρόλος διαφορετικών φαινοτύπων υπέρτασης στην αρχή τρίτου τριμήνου κύησης για εκδήλωση προεκλαμψίας ή πρόωρου τοκετού.

Μέθοδοι: Εκτιμήθηκαν 615 γυναίκες σε διαδοχικές επισκέψεις ηλικίας >18 έτη, που προσήλθαν σε τακτικό καρδιολογικό έλεγχο πρώτου τριμήνου. Εξ αυτών αποκλείστηκαν γυναίκες με προϋπάρχουσα της κύησης υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη, θετικό dipstick για λευκωμα ούρων, σύλληψη μέσω υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, υπέρταση ιατρείου και πολύδυμη κύηση. Στην αρχή του τρίτου τριμήνου επανήλθαν 460 γυναίκες και υποβλήθηκαν σε μέτρηση αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) ιατρείου, 24ωρη καταγραφή ΑΠ και dipstick test ούρων. Οι γυναίκες με θετικό dipstick υποβλήθηκαν επίσης σε 24ωρη μέτρηση αποβαλλόμενου λευκώματος. Εντός τρίτου τριμήνου και ανά 4 εβδομάδες γινόταν εκτίμηση του αποβαλλόμενου λευκώματος ούρων, ενώ καταγράφονταν οι εκβάσεις με βάση τον σκοπό της μελέτης.

Αποτελέσματα: Στην έναρξη του τρίτου τριμήνου ο επιπολασμός της υπέρτασης λευκής μπλούζας, συγκεκαλυμμένης υπέρτασης και μόνιμης υπέρτασης κύησης ήταν 12%, 4% και 5% αντίστοιχα. Η επίπτωση προεκλαμψίας και πρόωρου τοκετού ήταν 2,2% και 12% αντίστοιχα. Η υπέρταση λευκής μπλούζας δεν προέβλεπε καμία εκ των εκβάσεων. Αντιθέτως, η συγκεκαλυμμένη υπέρταση συγκρινόμενη με τον νορμοτασικό φαινότυπο, προέβλεπε προεκλαμψία και πρόωρο τοκετό με αναλογία πιθανοτήτων [ORs (95% διάστημα εμπιστοσύνης)] 4,13 (1,88-9,04) και 3,13 (2,12-4,63), αντίστοιχα. Αναλόγως, η μόνιμη υπέρταση κύησης προέβλεπε προεκλαμψία και πρόωρο τοκετό με αναλογία πιθανοτήτων με 6,88 (2,88-16,62) και 5,12 (3,41-7,72), αντίστοιχα.

Συμπεράσματα: Η συγκεκαλυμμένη και μόνιμη υπέρταση σε αντίθεση με την υπέρταση λευκής μπλούζας προβλέπουν ανάπτυξη προεκλαμψίας και πρόωρο τοκετό.

 **Λέξεις κλειδιά:** Κύηση, προεκλαμψία, πρόωρος τοκετός, υπέρταση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι υπερτασικές διαταραχές στην κύηση αποτελούν βασικό αίτιο μητρικής και εμβρυϊκής νοσηρότητας και θνησιμότητας¹. Για τη μητέρα έχουν επίσης συσχετιστεί με μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιαγγειακών

επιπλοκών μετά τον τοκετό². Οι υπερτασικές διαταραχές στην κύηση είναι διαφορετικές και ο ορισμός τους μεταβάλλεται διαχρονικά³. Σε πολλές περιπτώσεις οι υπερτασικές διαταραχές στην κύηση οδηγούν σε πρόωρο τοκετό που με τη σειρά του συνδυάζεται με αυξημένη εμβρυϊκή νοσηρότητα.

* Το πρωτόκολλο έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

Καρδιολογικό Τμήμα, ΓΝΜΑ «Ελένα Βενιζέλου», Αθήνα

✉ **Αλληλογραφία:** Κ. Θωμόπουλος, Καρδιολογικό Τμήμα ΓΝΜΑ «Ελένα Βενιζέλου», Πλατεία Έλενας Βενιζέλου 2, 11521, Αθήνα • Email: thokos@otenet.gr

Τα τελευταία έτη, ορισμός ευρέως αποδεκτός για την υπέρταση κύησης είναι νεοεμφανιζόμενη υπέρταση μετά την 20^η εβδομάδα της κύησης, ενώ για την προεκλαμψία εκτός της υπέρτασης είναι απαραίτητη η αποβολή λευκώματος ούρων >300 mg/24h⁴. Γνωστή ως κλινική οντότητα είναι η υπέρταση της λευκής μπλούζας που εμφανίζεται κατά την κύηση, αλλά η συσχέτισή της με κλινικές εκβάσεις για τη μητέρα και το έμβρυο δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς⁵. Όμως μεγαλύτερη είναι η έλλειψη γνώσης τόσο του επιπολασμού όσο και της κλινικής αξίας της συγκεκριμένης υπέρτασης κατά την κύηση.

Η αρχή του τρίτου τριμήνου σηματοδοτεί περίοδο αιμοδυναμικής σταθερότητας μέχρι τον τοκετό όπου η καρδιακή παροχή και η πτώση των περιφερικών αντιστάσεων έχουν φτάσει στη μέγιστη και ελάχιστη τιμή αντίστοιχα. Επιπλέον, η αρχή του τρίτου τριμήνου αποτελεί κλινικά σημαντική περίοδο για τη δυνητική πρόβλεψη εκβάσεων.

Σκοπός της μελέτης είναι να αποτυπωθούν οι διαφορετικοί φαινότυποι υπέρτασης στην αρχή του τρίτου τριμήνου της κύησης και επίσης το εάν καθέναν από αυτούς προβλέπει αρνητικές εκβάσεις (ανάπτυξη προεκλαμψίας και διενέργεια πρόωρου τοκετού).

ΜΕΘΟΔΟΙ

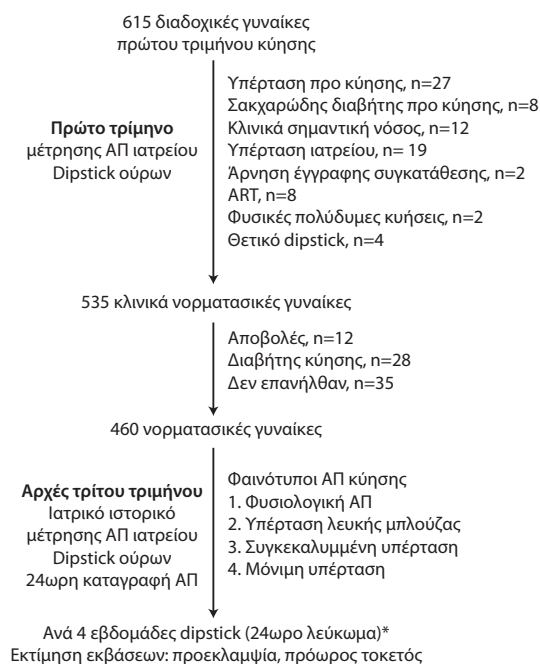
Σχεδιασμός μελέτης

Ο κίνδυνος των φαινοτύπων υπέρτασης κατά την αρχή του τρίτου τριμήνου της κύησης στην επίπτωση προεκλαμψίας και πρόωρου τοκετού εκτιμήθηκε προοπτικά. Η διαδοχική στρατολόγηση των γυναικών έγινε κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης στη διάρκεια της αρχικής τακτικής καρδιολογικής εξέτασης στο Εξωτερικό Καρδιολογικό Ιατρείο του νοσοκομείου μας. Κατά τη διάρκεια της αρχικής εκτίμησης έγινε καταγραφή του ιστορικού, κλινική εξέταση ενώ καταγράφηκε η αρτηριακή πίεση (ΑΠ) ιατρείου καθώς και ημιοσοτική εκτίμηση του αποβαλλόμενου λευκώματος ούρων (dipstick test). Οι εγκυμονούσες που κρίθηκαν ικανές να λάβουν μέρος στη μελέτη (λαμβάνοντας υπ' όψιν τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού) εκλήθησαν για δεύτερη εξέταση κατά την αρχική περίοδο του τρίτου τριμήνου και συγκεκριμένα μεταξύ της 26^{ης} και 28^{ης} εβδομάδας της κύησης. Στην περίοδο αυτή έγινε εκ νέου καταγραφή της ΑΠ ιατρείου, ενώ οι γυναίκες υποβλήθηκαν σε 24ωρη περιπατητική καταγραφή ΑΠ με σκοπό τον προσδιορισμό των φαινοτύπων υπέρτασης στην αρχή του τρίτου τριμήνου. Επίσης, στην

αρχή του τρίτου τριμήνου και ανά 4 εβδομάδες μέχρι τον τοκετό οι γυναίκες υποβλήθηκαν εκ νέου σε εξέταση αποβαλλόμενου λευκώματος μέσω dipstick. Οι γυναίκες με θετικό dipstick ($\geq 1+$) υποβλήθηκαν σε 24ωρη μέτρηση αποβαλλόμενου λευκώματος ούρων με σκοπό τον ακριβή προσδιορισμό του. Όλες οι γυναίκες παρακολούθηθηκαν μέχρι την αποτύπωση ή όχι ενός εκ των εκβάσεων: προεκλαμψία, πρόωρος τοκετός. Οι γυναίκες με αμφότερες τις εκβάσεις, δηλαδή προεκλαμψία και πρόωρο τοκετό, προσμετρήθηκαν για καθεμία εκ των εκβάσεων ξεχωριστά. Το πρωτόκολλο της μελέτης είναι σύμφωνο με τη διακήρυξη του Helsinki, έχει εγκριθεί από την Επιτροπή Ηθικής Δεοντολογίας του νοσοκομείου μας και όλες οι εξεταζόμενες έδωσαν έγγραφη συγκατάθεση συμμετοχής στη μελέτη (Εικ. 1).

Συμμετέχουσες

Μελετήθηκαν σε διαδοχικές επισκέψεις 615 εγκυμονούσες λευκής φυλής, ηλικίας >18 έτη, που εξετάστηκαν για πρώτη φορά στο πλαίσιο τακτικού ελέγχου στο Εξωτερικό Καρδιολογικό Ιατρείο του ΓΝΜΑ «Έλενα Βενιζέλου». Αρχικά αποκλείστηκαν οι γυναίκες με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (n=8), συνυπάρχουσας χρόνιας παθολογίας (θυρεοειδοπάθεια, ψυχιατρική νόσος, νευρομυϊκή νόσος, νεφροπάθεια, αναπνευστική νόσος, ηπα-



Εικόνα 1. Σχεδιασμός μελέτης. ART: assisted reproductive technologies, ΑΠ: αρτηριακή πίεση
* Επί θετικού dipstick για λεύκωμα ούρων.

τική ή γαστρεντερική νόσος, $n=4$), προϋπάρχουσας της κύησης υπέρτασης ή σακχαρώδους διαβήτη ($n=27$ και $n=8$, αντίστοιχα), άρνηση έγγραφης συγκατάθεσης ($n=2$), νεοδιαγνωσθείσα υπέρταση ιατρείου στην εξέταση του πρώτου τριμήνου ($n=19$). Η διάγνωση υπέρτασης ιατρείου (κλινική υπέρταση) βασίστηκε σε 3 διαφορετικές μετρήσεις (μεσοδιάστημα μετρήσεων 3 λεπτά), όπου η μέση τιμή της δεύτερης και τρίτης μέτρησης για τη συστολική ή διαστολική ΑΠ ήταν ≥ 140 mmHg ή 90 mmHg αντίστοιχα. Οι γυναίκες που συνέλαβαν μέσω τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής ($n=8$)⁶, οι γυναίκες με πολύδυμες κύσεις ($n=2$) όπως και αυτές με θετικό dipstick στην εξέταση του πρώτου τριμήνου ($n=4$) εξαιρέθηκαν της μελέτης. Εν συνεχεία, 535 κλινικά νορμοτασικές γυναίκες που παρακολουθούνταν μαιευτικά στο νοσοκομείο μας εκλήθησαν προς καρδιολογική επανεξέταση στην αρχή του τρίτου τριμήνου (μεταξύ της 26^{ης} και 28^{ης} εβδομάδας κύησης). Μεταξύ του πρώτου τριμήνου και την αρχή του τρίτου τριμήνου σημειώθηκαν 12 αποβολές, διαγνώστηκαν 28 περιπτώσεις διαβήτη κύησης, ενώ 35 γυναίκες δεν επανήλθαν. Μεταξύ της 26^{ης} και 28^{ης} εβδομάδας κύησης 460 γυναίκες υποβλήθηκαν σε μέτρηση ΑΠ ιατρείου και 24ωρη περιπατητική καταγραφή ΑΠ. Οι γυναίκες με μόνιμη υπέρταση κύησης ή συγκεκαλυμμένη υπέρταση κύησης τρίτου τριμήνου έλαβαν εμπειρικά αντιπυρετασική αγωγή με α -μεθύλ-ντόπα ή/και λαμπεταλόλη ή/και νιφεδιπίνη βραδείας αποδέσμευσης με στόχο ΑΠ $< 140/90$ mmHg.

ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ

Πρόωρος τοκετός, σύμφωνα με το Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτικής και Γυναικολογίας, ορίζεται η έναρξη των ωδίνων πριν την 37^η εβδομάδα κύησης⁷. Σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρεία Υπέρτασης, η προεκλαμψία ορίζεται από τη συνύπαρξη υπέρτασης και πρωτεϊνουρίας (ημποσοτική αντίχνευση 1+ σε dipstick ούρων που επιβεβαιώνεται από αποβολή λευκώματος 24ώρου > 300 mg)⁴.

ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ

Αρτηριακή πίεση: ιατρείου και 24ώρου

Οι μετρήσεις της ΑΠ έγιναν από τους ιατρούς του Καρδιολογικού Τμήματος αφού οι γυναίκες είχαν χρόνο 10 λεπτών για ανάπαυση. Το πιεσόμετρο που χρησιμοποιήθηκε ήταν υδραργυρικό. Σε καθιστή θέση λαμβάνονταν 3 διαφορετικές μετρήσεις με μεσοδιάστημα 3 λεπτών η μια από την επόμενη. Οι ήχοι Korotkoff I και V καθόριζαν τη συστολική

και διαστολική ΑΠ αντίστοιχα. Σε κάθε επίσκεψη η 2^η και 3^η μέτρηση καταγράφονταν για τον προσδιορισμό του μέσου όρου.

Κατά τη διάρκεια εργάσιμης ημέρας πραγματοποιήθηκε η καταγραφή της 24ωρης περιπατητικής ΑΠ με SpaceLabs 90207. Χρησιμοποιήθηκε το κλασικό πρωτόκολλο μετρήσεων ανά 15 λεπτά κατά τη διάρκεια της ημέρας (10^η πρωινή μέχρι 8^η βραδινή) και ανά 30 λεπτά κατά τη διάρκεια της νύκτας (12^η νυκτερινή μέχρι 6^η πρωινή). Οι ερευνητές που πραγματοποίησαν την 24ωρη καταγραφή δεν είχαν γνώση της κλινικής κατάστασης της εγκυμονούσας. Ο μέσος όρος 24ώρου, ημερησίων και νυκτερινών τιμών ΑΠ καθορίστηκε μετά από την αφαίρεση των εσφαλμένων μετρήσεων (artifacts). Το όριο του 80% επιτυχών μετρήσεων θεωρήθηκε ως ο κατώτερος ουδός για να κρίνεται μια εξέταση διαγνωστική.

Βιοχημικές παράμετροι

Η πρωτεϊνουρία μετρήθηκε με ημποσοτική μέθοδο (dipstick), ενώ στις γυναίκες με θετική δοκιμασία ($\geq 1+$) επιπρόσθετα πραγματοποιήθηκε 24ωρη συλλογή ούρων για την ποσοτική αποβολή λευκώματος ούρων.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η στατιστική επεξεργασία έγινε με το πρόγραμμα SPSS 19.0. Όλες οι περιγραφικές συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσος όρος και σταθερές απόκλιση εφόσον η κατανομή τους ήταν φυσιολογική (Shapiro-Wilk test). Στις μη φυσιολογικά κατανεμημένες συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται η μέση τιμή και το εύρος κατανομής. Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτες και σχετικές (ποσοστό) συχνότητες.

Σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων καθορίστηκαν με το Student t-test κατόπιν ελέγχου ισοδυναμίας της μεταβλητότητας (Levene's test) και ANOVA. Προς διόρθωση σφάλματος τύπου I λόγω πολλαπλού αριθμού συγκρίσεων χρησιμοποιήθηκε η διόρθωση κατά Bonferroni. Λόγω της ύπαρξης 4 ομάδων (φυσιολογική ΑΠ, υπέρταση λευκής μπλούζας, συγκεκαλυμμένη υπέρταση και μόνιμη υπέρταση), προκύπτουν 6 ζεύγη σύγκρισης, οι διαφορές των οποίων θεωρήθηκαν σημαντικές όταν η τιμή του P ήταν $< 0,008$. Απλή λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκε για τον καθορισμό των μονοπαραγοντικών συσχετίσεων των διαφορετικών φαινοτύπων ΑΠ κύησης με διαφορετικούς παράγοντες σύγχυσης. Τέλος, πραγμα-

τοποιήθηκε πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρομικής μετά από διόρθωση για συγχυτικούς παράγοντες για να εξεταστεί εάν οι διαφορετικοί φαινότυποι υπέρτασης στην κύηση καθορίζουν τις εκβάσεις (προεκλαμψία, πρόωρος τοκετός).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα κλινικά χαρακτηριστικά των γυναικών που τελικά συμπεριελήφθησαν στη μελέτη (n=460) παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Οι ενεργείς καπνίστριες μειώθηκαν κατά 60% στο τρίτο τρίμηνο σε σχέση με το ποσοστό του πρώτου τριμήνου (P<0,001), ενώ οι τιμές τόσο της συστολικής όσο και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης ιατρείου δεν μεταβλήθηκαν στατιστικά σημαντικά. Μεταξύ του πληθυσμού των γυναικών που υποβλήθηκαν σε 24ωρη καταγραφή κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης η διάγνωση υπέρτασης κύησης (υπέρταση ιατρείου και 24ωρη καταγραφή με ημερήσια μέση τιμή μετρήσεων $\geq 135/85$ mmHg) έγινε σε 23 γυναίκες (5%). Επιπρόσθετα, 55 γυναίκες (12%) παρουσίασαν υπέρταση κύησης λευκής μπλούζας (υπέρταση ιατρείου συνοδευόμενη από φυσιολογικές μετρήσεις στην περιπατητική καταγραφή) και 18 γυναίκες (4%) παρουσίασαν συγκεκαλυμμένη υπέρταση κύησης (φυσιολογικές μετρήσεις ιατρείου και ημερήσιες μετρήσεις περιπατητικής καταγραφής $\geq 135/85$ mmHg). Τέλος, σε 298 γυναίκες αμφότερες οι μετρήσεις ΑΠ (ιατρείου και περιπατητικής καταγραφής) ήταν φυσιολογικές.

Τα κλινικά χαρακτηριστικά κατανεμημένα με βάση τον φαινότυπο ΑΠ παρουσιάζονται στον πίνακα 2, όπου διαφαίνονται σημαντικές διαφορές μεταξύ των διαφορετικών φαινοτύπων πλην του βάρους και του ποσοστού πρωτοτόκων γυναικών.

Σε απλή ανάλυση παλινδρομικής σημαντική ήταν η συσχέτιση της υπέρτασης κύησης και της συγκεκαλυμμένης υπέρτασης με το σωματικό βάρος στην αρχή του πρώτου τριμήνου, την ηλικία, την πρωτοτοκία και το κάπνισμα πρώτου τριμήνου (P<0,05 για όλες τις συσχετίσεις). Αντιθέτως η υπέρταση της λευκής μπλούζας συσχετιζόταν σημαντικά με το κάπνισμα.

Η επίπτωση προεκλαμψίας ήταν 2,2%, ενώ πρόωρος τοκετός πραγματοποιήθηκε σε 55 γυναίκες (12%). Στο ποσοστό των γυναικών που γέννησαν πρόωρα συμπεριλαμβάνονται 8 από τα 10 περιστατικά προεκλαμψίας, ενώ τα υπόλοιπα 2 περιστατικά προεκλαμψίας θεωρήθηκαν λιγότερο σοβαρά και δεν αντιμετωπίστηκαν με διενέργεια πρόωρου τοκετού. Κατά συνέπεια, 15% (n=8/55) των περιπτώσεων πρόωρου τοκετού οφείλεται σε προεκλαμψία.

Σε πολυπαραγοντική λογιστική ανάλυση παλινδρομικής (Πίν. 3) ο πρόωρος τοκετός καθοριζόταν σημαντικά από το σωματικό βάρος πρώτου τριμήνου, τη συγκεκαλυμμένη υπέρταση και τη μόνιμη υπέρταση, ενώ η προεκλαμψία καθοριζόταν πέραν των παραπάνω και από την πρωτοτοκία. Η υπέρταση λευκής μπλούζας δεν αποτελούσε καθοριστικό παράγοντα για καμία από τις εκβάσεις.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το βασικό πρωτότυπο εύρημα της παρούσας μελέτης είναι ότι εκτός της μόνιμης υπέρτασης κύησης, η συγκεκαλυμμένη υπέρταση καθορίζει την εκδήλωση πρόωρου τοκετού και προεκλαμψίας, ενώ η υπέρταση της λευκής μπλούζας κατά την κύηση φαίνεται να μην συσχετίζεται με τις παραπάνω εκβάσεις.

Πίνακας 1. Κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού των γυναικών με εξέταση στο πρώτο και τρίτο τρίμηνο κύησης.

Παράμετρος	Πρώτο τρίμηνο n=460/535*	Αρχή τρίτου τριμήνου n=460
Ηλικία (Έτη)	25±8	25±8
Ύψος (cm)	163±6	163±6
Βάρος (Kg)	67±16	71±17
Κάπνισμα, n (%)	110 (24)	45 (9)
Πρωτοτόκος, n (%)	215 (47)	215 (47)
Συστολική ΑΠ ιατρείου, mmHg	112±8	118±10
Διαστολική ΑΠ ιατρείου, mmHg	68±7	74±7
24ωρη συστολική ΑΠ ιατρείου, mmHg	NA	116±10
24ωρη διαστολική ΑΠ ιατρείου, mmHg	NA	69±7

ΑΠ: αρτηριακή πίεση, NA: δεν μετρήθηκε, n:νούμερο, *: θεωρήθηκαν μόνο οι γυναίκες με στοιχεία πρώτου και τρίτου τριμήνου.

Πίνακας 2. Κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού των γυναικών με βάση τον φαινότυπο ΑΠ στις αρχές του τρίτου τριμήνου κύησης

Παράμετρος	Φυσιολογική ΑΠ (n=364)	Υπέρταση λευκής μπλούζας (n=55)	Συγκεκαλυμμένη υπέρταση (n=18)	Μόνιμη υπέρταση (n=23)	P
Ηλικία (Έτη)	24±8	27±6	34±4	32±5	0,002
Βάρος (Kg)	70±16	74±13	78±10	79±10	0,020
Κάπνισμα, n (%)	10 (2,7)	14 (25)	8 (44)	13 (57)	<0,001
Πρωτοτόκος, n (%)	190 (52)	10 (18)	8 (44)	7 (30)	0,042
Συστολική ΑΠ ιατρείου, mmHg	112±10	144±4	130±9	147±6	0,004
Διαστολική ΑΠ ιατρείου, mmHg	70±9	88±6	84±6	89±5	0,002
24ωρη συστολική ΑΠ ιατρείου, mmHg	112±11	124±5	136±9	140±5	<0,001
24ωρη διαστολική ΑΠ ιατρείου, mmHg	66±8	78±5	88±4	90±4	<0,001

Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας P<0.008; ΑΠ, αρτηριακή πίεση; n, νούμερο.

Πίνακας 3. Πολλαπλασιαστική λογιστική ανάλυση παθινδρόμησης

Καθοριστικοί παράγοντες	Πρώτος Τοκετός		Προεκλαμψία	
	OR (95% CI)	P	OR	P
ΣΒ πρώτου τριμήνου	1,07 (1,02-1,12)	0,025	1,13 (1,04-1,25)	<0,001
Ηλικία	1,15 (0,93-1,42)	0,10	1,06 (0,85-1,27)	0,23
Πρωτοτοκία	1,20 (0,65-2,20)	0,43	1,54 (1,05-4,85)	0,024
Κάπνισμα πρώτου τριμήνου	0,56 (0,23-1,36)	0,68	0,44 (0,12-3,12)	0,45
Φαινότυποι ΑΠ κύησης				
Φυσιολογική ΑΠ	REF		REF	REF
Υπέρταση λευκής μπλούζας	1,98 (0,76-5,15)	0,25	2,43 (0,56-2,36)	0,33
Συγκεκαλυμμένη υπέρταση	3,13 (2,12-4,63)	0,008	4,13 (1,88-9,04)	<0,001
Μόνιμη υπέρταση	5,12 (3,41-7,72)	<0,001	6,88 (2,88-16,62)	<0,001

ΑΠ: αρτηριακή πίεση, CI: διάστημα εμπιστοσύνης, OR: odds ratio, REF: επίπεδο αναφοράς

Αν και η υπέρταση λευκής μπλούζας κατά την κύηση αποτελεί συχνό εύρημα στην καθ' ημέρα κλινική πράξη με ποσοστά που κυμαίνονται μέχρι 30%⁸, εν τούτοις η αντιμετώπισή της συνιστάται να γίνεται συντηρητικά, ενώ σε πολλές περιπτώσεις αναπτύσσεται και προ της 20^{ης} εβδομάδας της κύησης. Σε περιπτώσεις όπου παρατηρείται υπέρταση πρώτου τριμήνου και έχει αποκλειστεί η πιθανότητα υπέρτασης λευκής μπλούζας, τότε η κυφορούσα οφείλει να αντιμετωπίζεται ως χρόνια υπέρταση κύησης διότι η διάγνωση υπέρτασης κύησης τεκμηριώνεται με υπερτασικές τιμές ΑΠ μετά την 20^η εβδομάδα. Στη μελέτη μας αποκλείσαμε τις γυναίκες με χρόνια υπέρταση κύησης καθώς επίσης και αυτές με υπερτασικά επίπεδα ιατρείου κατά το πρώτο τρίμηνο. Κατά αυτό τον τρόπο στη μελέτη μας συμμετείχαν μόνο γυναίκες με νορμοτασικά επίπεδα ΑΠ στο πρώτο τρίμηνο και άρα με απουσία υπέρτασης λευκής μπλούζας. Στη μελέτη μας, η επίπτωση υπέρτασης λευκής μπλούζας στην αρχή του τρίτου τριμήνου ήταν 12%. Το ποσοστό

αυτό θα πρέπει να θεωρείται μειωμένο σε σχέση με την πραγματική επίπτωση υπέρτασης λευκής μπλούζας κατά τη διάρκεια όλων των τριμήνων της κύησης. Πρόσφατη μελέτη σε δείγμα 155 γυναικών κατέδειξε ότι η επίπτωση υπέρτασης λευκής μπλούζας πρώτου τριμήνου ήταν 32%⁵. Η μείωση της επίπτωσης υπέρτασης λευκής μπλούζας στο τρίτο τρίμηνο οφείλεται στο γεγονός ότι ένα μέρος των γυναικών εμφανίζει μόνιμη υπέρταση κύησης και επίσης σημαντική είναι η συνεισφορά της μείωσης των περιφερικών αντιστάσεων που μεγιστοποιείται κατά το τέλος του δεύτερου τριμήνου οπότε αποτρέπει τις αυξήσεις της ΑΠ συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης της λευκής μπλούζας.

Η συγκεκαλυμμένη υπέρταση είναι κλινική οντότητα που δεν έχει περιγραφεί στο παρελθόν στο τρίτο τρίμηνο της κύησης και στον πληθυσμό που μελετήσαμε έχει συχνότητα 4%. Ο σχεδιασμός της μελέτης μας δεν επιτρέπει να απαντήσουμε στο εάν η συγκεκαλυμμένη υπέρταση κύησης προϋπήρχε ήδη από το πρώτο τρίμηνο γιατί στον πληθυσμό

σιμό της μελέτης δεν ετέθη 24ωρη καταγραφή πρώτου τριμήνου. Υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η συγκεκαλυμμένη υπέρταση τρίτου τριμήνου έχει επιπολασμό 10%⁹. Στη μελέτη μας δείξαμε για πρώτη φορά ότι η συγκεκαλυμμένη υπέρταση του τρίτου τριμήνου αποτελεί αρνητικό παράγοντα για την ανάπτυξη προεκλαμψίας και πρόωρου τοκετού.

Αν και η επίπτωση προεκλαμψίας στη σειρά των γυναικών που μελετήσαμε είναι τουλάχιστον 50% μικρότερη από αυτή που συναντούμε στην κλινική πράξη, η κατά διαστήματα ιατρική (πέραν της μαιευτικής), ειδικά στο τρίτο τρίμηνο, παρακολούθηση των γυναικών μπορεί να αποτελέσει παράγοντα μείωσης των συμβάντων (Hawthorne effect)¹⁰.

Περιορισμοί της παρούσας μελέτης είναι η έλλειψη 24ωρης καταγραφής στο πρώτο τρίμηνο της κύησης, η μη δυνατότητα γενίκευσης των ευρημάτων σε διαφορετικές φυλές και χώρες με μη τριτοβάθμιο επίπεδο περίθαλψης, η μη διενέργεια 24ωρης μέτρησης αποβαλλόμενου λευκώματος στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης. Η έκβαση της πρόωρης διενέργειας τοκετού έχει στοιχεία υποκειμενικότητας εφόσον εξαρτάται από μαιευτικά κλινικά κριτήρια και σε κάθε περίπτωση δεν υποδεικνύεται από τους ερευνητές της παρούσας μελέτης. Η αντιυπερτασική αγωγή στην περίπτωση υπέρτασης κύησης δεν έχει συσχετιστεί με τη μείωση επίπτωσης της προεκλαμψίας ή του πρόωρου τοκετού παρά μόνο με την επίπτωση των εγκεφαλικών επεισοδίων. Κατά συνέπεια δεν θα πρέπει να θεωρείται προστατευτική για την εκδήλωση των εκβάσεων που θεωρήθηκαν στην παρούσα μελέτη.

Επιπρόσθετες κλινικές μελέτες είναι απαραίτητες για την επιβεβαίωση της προγνωστικής σημασίας των διαφορετικών φαινοτύπων υπέρτασης στην κύηση. Εφόσον επιβεβαιωθεί η αρνητική προγνωστική αξία της συγκεκαλυμμένης υπέρτασης στις κλινικές εκβάσεις της κύησης, ίσως η θέση της 24ωρης καταγραφής ΑΠ να επεκταθεί σε εγκυμονούσες γυναίκες.

SUMMARY

Thomopoulos C, Papazachou O, Daskalaki M, Skalis G, Archontakis S, Argyri O, Makris Th

Clinical hypertension phenotypes as prognosticators of pre-eclampsia and pre-term delivery

Arterial Hypertension 2016; 25: 113-119.

Purpose: The role of different hypertension phenotypes at the beginning of the first trimester of pregnancy as prognosticators of pre-eclampsia and pre-term delivery.

Methods: We evaluated 615 consecutive pregnant women aged >18 years, during the regular first trimester cardiological examination. Among them we excluded women with pre-existing hypertension or diabetes mellitus, positive for protein urine dipstick, conception through assisted reproductive technologies, order of gestation >1 and office hypertension during the initial visit. At the beginning of the third trimester 460 women returned and underwent office blood pressure (BP) and 24h ambulatory BP measurements. During the third trimester and every 4 weeks a urine dipstick was performed complemented by 24h urine collection if dipstick was positive.

Results: At beginning of the third trimester the prevalence of white coat hypertension, masked hypertension and sustained hypertension was 12%, 4% and 5%, respectively, while the incidence of pre-eclampsia and pre-term delivery was 2.2% and 12%, respectively. White coat hypertension did not determine any of the outcomes. By contrast, masked hypertension as compared with normotensive phenotype was associated with 4.13 and 3.13 times increased rate of pre-eclampsia and pre-term delivery. Similarly, the above outcomes were associated with sustained hypertension with mean ORs of 6.88 and 5.12, respectively.

Conclusion: Masked and sustained hypertension, at variance with white coat hypertension were associated with increased risk of pre-eclampsia and pre-term delivery.

Key-words: hypertension, pregnancy, pre-eclampsia, pre-term delivery.

BIBLIOΓΡΑΦΙΑ

1. Saleem S, McClure EM, Goudar SS, et al, and the Global Network Maternal Newborn Health Registry Study Investigators. A prospective study of maternal, fetal and neonatal deaths in low- and middle-income countries. *Bull World Health Organ* 2014; 92: 605-612.
2. Romundstad PR, Magnussen EB, Smith GD, Vatten LJ. Hypertension in pregnancy and later cardiovascular risk: common antecedents? *Circulation* 2010; 122: 579-584.
3. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: a revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens* 2014; 4: 97-104.
4. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG; American Society of Hypertension. ASH position paper: hypertension in pregnancy. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009; 11: 214-225.

5. Brown MA, Mangos G, Davis G, Homer C. The natural history of white coat hypertension during pregnancy. *BJOG* 2005; 112: 601-606.
6. Thomopoulos C, Tsioufis C, Michalopoulou H, Makris T, Papademetriou V, Stefanadis C. Assisted reproductive technology and pregnancy-related hypertensive complications: a systematic review. *J Hum Hypertens* 2013; 27: 148-157.
7. The American College of Obstetrics and Gynecologists. <http://www.acog.org/About-ACOG/News-Room/News-Releases/2013/Ob-Gyns-Redefine-Meaning-of-Term-Pregnancy> [Accessed 16 July 2016].
8. Rey E, Morin F, Boudreault J, et al. Blood pressure assessments in different subtypes of hypertensive pregnant women: office versus home patient –or nurse– measured blood pressure. *Hypertens Pregnancy* 2009; 28: 168-177.
9. Hermida RC, Ayala DE, Iglesias M. Circadian rhythm of blood pressure challenges office values as the “gold standard” in the diagnosis of gestational hypertension. *Chronobiol Int* 2003; 20(1): 135-156.
10. McCambridge J, Witton J, Elbourne DR. Systematic review of the Hawthorne effect: New concepts are needed to study research participation effects. *J Clin Epidemiol* 2014; 67: 267-277.