

Postępowanie kliniczne w stanie przedrzucawkowym i rzucawce

The clinical management in preeclampsia and eclampsia

© GinPolMedProject 4 (30) 2013

Artykuł poglądowy/Review article

DOROTA DARMOCHWAŁ-KOLARZ, BOŻENA LESZCZYŃSKA-GORZELAK,
DOMINIK DŁUSKI, ANITA CHARA, MICHAŁ KORZENIEWSKI, JAN OLESZCZUK
Katedra i Klinika Położnictwa i Perinatologii Uniwersytetu Medycznego
w Lublinie
Kierownik Kliniki: prof. zw. dr hab. n. med. Jan Oleszczuk

Adres do korespondencji/Address for correspondence:
Dorota Darmochwał-Kolarz
Katedra i Klinika Położnictwa i Perinatologii UM w Lublinie
ul. Jaczewskiego 8, 20-950 Lublin
tel.: +48 81 7244769, e-mail: dorotak@mp.pl

Statystyka/Statistic

Liczba słów/Word count 3721/4296

Tabele/Tables 0

Ryciny/Figures 0

Piśmiennictwo/References 33

Received: 17.05.2013

Accepted: 10.09.2013

Published: 15.12.2013

Streszczenie

W pracy zaprezentowano wytyczne dotyczące leczenia stanu przedrzucawkowego i rzucawki. Niezwykle ważna jest umiejętność zdiagnozowania i różnicowania stanu rzucawkowego z innymi chorobami charakteryzującymi się występowaniem nadciśnienia tętniczego i białkomoczem. Istotne jest określenie ciężkości stanu przedrzucawkowego oraz zastosowaniu adekwatnego do danego stanu leczenia. Stan ogólny ciężarnej jest tak samo ważny, jak stan ogólny płodu i jego rozwój. Moment zakończenia ciąży zależy od wieku ciążowego, stanu matki i płodu, ciężkości choroby. Sugeruje się zakończyć ciążę u wszystkich kobiet powyżej 37. tygodnia ciąży w stanie przedrzucawkowym. W ciężkim stanie przedrzucawkowym występuje zwiększony odsetek uszkodzeń wątroby i nerek u matki, indukcji porodu, cięć cesarskich, porodu przedwczesnego, wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania płodu oraz problemów oddechowych u noworodka. Terapia sterydowa między 24.-34. tygodniem ciąży. Najskuteczniejszą terapią, która przerywa rzucawkę oraz ma zastosowanie w jej profilaktyce w ciężkim stanie przedrzucawkowym jest siarczan magnezu.

Słowa kluczowe: ciąża, stan przedrzucawkowy, rzucawka, zespół HELLP

Summary

In a current review we collect and lay down principles of the treatment of preeclampsia and eclampsia. It is essential to diagnose and distinguish preeclampsia from other diseases with hypertension and proteinuria as fast as possible. We need to remember about a differentiation of preeclampsia severity and treatment adjustment to that. The maternal laboratory tests values are as important as well as fetal well-being and growth. Timing of delivery is based upon gestational age, maternal and fetal condition, severity of disease. It is suggested to deliver if is >37 weeks of gestation in all women with preeclampsia. In severe preeclampsia there are increased rates of maternal liver and kidney dysfunction, induced labor, caesarean section, preterm birth, fetal growth restriction and neonatal difficulties of breathing. We have to give antenatal glucocorticoids 24-34. weeks of gestation. The most effective treatment in breaking eclamptic seizures and their prophylaxis in severe preeclampsia is magnesium sulfate.

Key words: pregnancy, preeclampsia, eclampsia, HELLP syndrome

WSTĘP

Nadciśnienie przewlekłe jest zdiagnozowane przed ciążą lub przed ukończonym 20. tygodniem trwania ciąży i utrzymuje się dłużej niż 12, tygodni po porodzie [1].

Nadciśnienie tętnicze w ciąży rozpoznaje się, gdy ciśnienie tętnicze krwi przekracza wartości 140 mmHg dla ciśnienia skurczowego i/lub 90 mmHg dla ciśnienia rozkurczowego w dwóch pomiarach wykonanych w odstępie 6. godzin, jeśli wzrost ciśnienia tętniczego wystąpi u kobiety w ciąży dopiero po 20. tygodniu jej trwania. Gdy dodatkowo stwierdza się obecność białka >300mg w dobowej zbiorce moczu lub białkomocz 2+ w pojedynczej próbce moczu, to możemy rozpoznać stan przedzręczawkowy [1].

Ciężki stan przedzręczawkowy rozpoznaje się, gdy ciśnienie tętnicze przekracza wartości 160 mmHg ciśnienia skurczowego i/lub 110 mmHg ciśnienia rozkurczowego, a wartości białkomoczu wynoszą >2g/dobę (>5g/dobę wg *Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe- DGGG*) oraz u pacjentki występują dodatkowe objawy kliniczne i laboratoryjne, takie jak:

- zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego lub narządu wzroku,
- skąpomocz <500 ml/dobę,
- bóle w nadbrzuszu lub prawym podżebrzu,
- nudności i wymioty,
- co najmniej 2. krotny wzrost wartości aminotransferazy alaninowej (ALAT), aminotransferazy asparaginowej (ASPAT) w stosunku do normy,
- trombocytopenia <100 000/mm³,
- ograniczenie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu (IUGR),
- obrzęk płuc lub sinica [1].

Najcięższą postacią preeklampsji jest zespół HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*), można go rozpoznać, gdy wystąpią objawy kliniczne takie jak:

- ból w podbrzuszu lub prawym podżebrzu,
 - nudności, wymioty,
 - objawy niespecyficznego wirusowego z ogólnie złym samopoczuciem,
 - krwinkomocz,
 - krwawienie z przewodu pokarmowego
- oraz objawy laboratoryjne:
- trombocytopenia <100 000/mm³,
 - stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) >600 IU/L i/lub bilirubina >1,2 mg%,
 - ALAT > 70 IU/L [1,2].

Jeśli w czasie trwania stanu przedzręczawkowego wystąpi napad drgawek toniczno-klonicznych i/lub utrata przytomności możemy rozpoznać rzucawkę [1].

Warto zwrócić uwagę, także na nadciśnienie przewlekłe z nałożoną preeklampsją, czyli współistnienie stanu przedzręczawkowego z istniejącym uprzednio nadciśnieniem przewlekłym. Częstość stanu przedzręczawkowego nałożonego na nadciśnienie przewlekłe waha się w granicach 5-50% przypadków. Ryzyko

INTRODUCTION

Chronic hypertension is diagnosed before pregnancy or before completion of 20th week of pregnancy and lasts longer than 12 weeks after birth [1].

Hypertension in pregnancy is diagnosed when blood pressure exceeds the value of 140 mmHg for systolic and/or 90 mm Hg for diastolic blood pressure in two measurements made at an interval of 6 hours if the increase in blood pressure occurs in pregnancy as late as after 20 week of its duration. When, in addition, the protein > 300 mg in the daily urine or proteinuria 2+ in a single urine sample is stated, we can diagnose preeclampsia status. [1]

Severe preeclampsia is diagnosed when blood pressure exceeds the value of 160 mmHg systolic and/or diastolic blood pressure 110 mm Hg and proteinuria values are > 2g/24 hours (> 5g/24 hours according to *Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe - DGGG*) and the patient shows additional clinical and laboratory symptoms, such as:

- Disorders of the central nervous system or organ of sight,
- Oliguria <500 ml/24 hours,
- Pains in the upper abdomen or right upper quadrant,
- Nausea and vomiting,
- At least 2-fold increase in alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (ASPAT), compared to the standard values,
- thrombocytopenia <100 000/mm³,
- intrauterine fetal growth restriction (IUGR),
- pulmonary oedema or cyanosis [1].

The most severe form of preeclampsia is HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets*) syndrome, which can be diagnosed in case of occurrence of such clinical symptoms as:

- pain in the lower abdomen or right upper quadrant,
- nausea, vomiting,
- the symptoms of non specific viral infection with general malaise,
- hematuria,
- gastrointestinal bleeding,

and laboratory symptoms:

- thrombocytopenia <100 000/mm³,
- serum lactate dehydrogenase (LDH) concentration >600 IU/L and/or bilirubin >1,2 mg%,
- ALAT levels > 70 IU/L [1,2].

In case of occurrence of tonic-clonic seizures and/or loss of consciousness during the preeclampsia, we recognize eclampsia . [1]

We should also draw attention to chronic hypertension with superimposed preeclampsia , i.e. coexistence of pre-eclampsia with pre-existing chronic hypertension . The incidence of pre-eclampsia imposed on chronic hypertension varies between 5-50 % of cases.

rozwoju nałożonej preeklampsji zwiększa pojawienie się białkomoczu $>0,3$ g/dobę, jeśli nie występował przed 20. tygodniem ciąży, natomiast u ciężarnej z nadciśnieniem przed 20. tygodniem ciąży wzrost ilości traconego białka z moczem, wzrost ciśnienia tętniczego, małopłytkowość oraz wzrost wartości enzymów wątrobowych [1].

DIAGNOSTYKA I POSTĘPOWANIE

Cechą stanu przedrzucawkowego jest uogólniony skurcz naczyń krwionośnych, objawy związane są z obecnością żywego jaja płodowego, a decydujące znaczenie ma obecność czynnej tkanki łożyskowej [1]. W postępowaniu istotne jest ograniczanie lub zapobieganie powikłaniom, pamiętając jednak, że jedynym skutecznym leczeniem stanu przedrzucawkowego jest ukończenie ciąży. Zakończenie ciąży należy brać pod uwagę po ukończonym 34. tygodniu ciąży. Należy także pamiętać, że krańcowa niewydolność któregośkolwiek z narządów matki oraz złe wyniki testów oceniających dobrostan płodu są zawsze wskazaniem do zakończenia ciąży bez względu na długość jej trwania [1].

Według *The Working Group Report on High Blood Pressure In Pregnancy* pomocne w ocenie stanu pacjentki są następujące badania: hematokryt, stężenie trombocytów (PLT), ASPAT, ALAT, LDH, mocznik, kreatynina i ilość białka w dobowej zbiórce moczu [3,4]. Możemy potwierdzić dobrostan płodu za pomocą profilu biofizycznego płodu, niestresowego testu kardiotokograficznego (NST KTG), pomiaru przyrostów, przepływu przez tętnice pępowinowe płodu oraz AFI (*amniotic fluid index*).

Kilka Towarzystw Ginekologicznych opracowało schemat postępowania w diagnostyce i leczeniu stanu przedrzucawkowego, co zaowocowało poprawą stanu pacjentek i ich płodów oraz ograniczyło częstość występowania rzucawki [3,5,6].

W łagodnym stanie przedrzucawkowym, jeśli termin porodu jest odległy, postępowanie jest wyczekujące. Jeśli pacjentka jest chętna do współpracy, może być leczona ambulatoryjnie. Pacjentka z łagodnym stanem przedrzucawkowym powinna:

- wypoczywać w łóżku,
- stosować normalną dietę,
- pojawiać się w szpitalu 2 razy w tygodniu na NST KTG i profil biofizyczny płodu [1].

Jeśli pojawiają się objawy progresji choroby, konieczna jest hospitalizacja w celu intensywniejszego monitorowania i/lub zakończenia ciąży. Pacjentki powinny natychmiast zgłosić się do swojego lekarza prowadzącego lub do szpitala, gdy wystąpią objawy takie jak: ciężki lub stały ból głowy, zaburzenia widzenia, ból w nadbrzuszu lub prawym podżebrzu, nudności, wymioty, skrócenie oddechu, zmniejszenie ilości oddawanego moczu, zmniejszenie ilości ruchów płodu, krwawienie z dróg rodnych, ból brzucha, pęknięcie błon płodowych i odpływanie płynu owodniowego lub nasilona czynność skurczowa macicy [7].

The risk of developing preeclampsia increases in case of appearance of proteinuria > 0.3 g/day, if it did not exist in the pregnant before 20 week of pregnancy, and in case of pregnant with hypertension existing before 20 week of pregnancy the risk is increased in case of growing amount of protein lost with urine, higher blood pressure, thrombocytopenia and increased liver enzymes values [1].

DIAGNOSIS AND TREATMENT

A feature of preeclampsia is a generalized contraction of blood vessels, the symptoms are related to the presence of live blastocyst and crucial ingredient is the presence of active placental tissue [1]. It is essential in the proceedings to restrict or prevent the complications, keeping in mind, however, that the only effective treatment for preeclampsia is delivery. Termination of pregnancy should be considered after 34 completed week of pregnancy. It should be also noted that the marginal failure of any of mother's organs and bad results of tests evaluating fetal well-being are always an indication for termination of pregnancy regardless of the length of its duration [1].

According to *The Working Group Report on High Blood Pressure In Pregnancy* the following tests are useful in the assessment of patient's condition: hematocrit, platelet concentration (PLT), AST, ALT, LDH, urea, creatinine and daily amount of protein in urine [3,4]. We can confirm the well-being of the fetus using fetal biophysical profile, non-stress cardiotocographic test (NST CTG), measuring the growths, flow through umbilical arteries of the fetus and the AFI (*amniotic fluid index*).

Several Gynecological Societies developed a workflow in the diagnosis and treatment of pre-eclampsia, which resulted in improvement of the patients and their fetuses, and reduced the incidence of eclampsia [3, 5, and 6].

In mild preeclampsia, if date of birth is distant, the procedure is expectant. If the patient is willing to cooperate, she can be treated in the outpatient clinic. The patient with mild preeclampsia should:

- Rest in bed,
- Use a normal diet,
- Appear in the hospital 2 times a week for NST CTG and fetal biophysical profile [1].

When there are symptoms of disease progression, the patient should be hospitalized for more intensive monitoring and/or termination of pregnancy. Patients should immediately report to their doctor or to the hospital if they experience symptoms such as severe or constant headaches, blurred vision, pain in the epigastric or right upper quadrant, nausea, vomiting, shortness of breath, decreased urine output, reduced amount of fetal movements, vaginal bleeding, abdominal pain, rupture of fetal membranes and amniotic fluid passing out or severe uterine activity [7].

Postępowanie z pacjentką hospitalizowaną obejmuje: odpoczynek, stosowanie normalnej diety, kontrolę ciśnienia tętniczego (co 4 godziny), codzienną kontrolę masy ciała, ocenę dobowej diurezy oraz zawartości białka w moczu (codziennie), kontrolę ruchów płodu (codziennie), wykonywanie NST KTG (codziennie), ocenę hematokrytu, płytek, ASPAT (2 razy w tygodniu), ocenę wzrastania płodu- USG (2 razy w miesiącu) [1].

Za leczeniem szpitalnym przemawia stała kontrola i szansa na szybką reakcję w sytuacji zagrożenia matki lub dziecka [8]. Indukcja porodu jest wskazana po 37. tygodniu ciąży, jeśli stan dojrzałości szyjki macicy jest oceniony powyżej 6 punktów w skali Bishopa. Preindukcja porodu powinna być zastosowana jeśli szyjka macicy nie jest przygotowana do porodu [1].

W wieloośrodkowym badaniu HYPITAT (*Hypertension and Pre-eclampsia Intervention Trial At Term*), przeprowadzonym na 756 pacjentkach z łagodnym stanem przedzruciawkowym lub nadciśnieniem ciążowym udowodniono, że indukcja porodu u kobiety powyżej 37. tygodnia jest lepszym rozwiązaniem niż postępowanie wyczekujące z monitorowaniem matki i płodu. Ryzyko wystąpienia powikłań u matki obniżyło się o 12,76%, natomiast cięcie cesarskie wykonano tylko w 14% przypadków, a w grupie, gdzie wstrzymywano się z decyzją o indukcji porodu odsetek cięć cesarskich wynosił 19%. Natomiast nie wykazano istotnych różnic dotyczących stanu noworodków [9].

W ciężkiej postaci stanu przedzruciawkowego konieczna jest hospitalizacja. Zadaniem jest ustabilizowanie stanu ciężarnej. Po 34. tygodniu ciąży wskazany jest poród. Przed 34 tygodniem ciąży wskazane jest postępowanie wyczekujące pod warunkiem prawidłowej kontroli ciśnienia tętniczego krwi: reżim łóżkowy, kontrola ciśnienia tętniczego co 4 godziny lub częściej, codzienna kontrola: masy ciała, morfologii krwi, ASPAT, LDH, bilirubiny, białkomoczu dobowego, codzienna ocena stanu płodu (liczenie ruchów płodu, NST KTG i/lub profil biofizyczny płodu), sterydy (betametazon 2x12mg co 24 h, deksametazon 4x6 mg co 12h w ciągu 48h) w celu profilaktyki RDS (pomimo tego, że stan przedzruciawkowy przyspiesza dojrzewanie płuc i wytwarzanie surfaktantu przez płód), leczenie hipotensyjne: metyldopa maksymalna dawka 2g/dobę, nifedypina 3x10-20mg, labetalol maksymalna dawka 800mg/dobę w dwóch dawkach podzielonych [1].

Przeprowadzono badanie porównujące podanie betametazonu i placebo, u pacjentek z ciężką pre-eclampsją między 26.-34. tygodniem ciąży. W grupie pacjentek otrzymujących glikokortykosteroid zaobserwowano mniejszą częstość występowania RDS (RR 0,53; 95% CI 0,35-0,82) oraz krwotoków dokomorowych (RR 0,35; 95% CI 0,15-0,86) [10].

PROFILAKTYKA RZUCAWKI

Dawka siarczanu magnezu w profilaktyce rzucawki wynosi 4-5g i.m. (2-2,5g i.m. do każdego poślodka) [1].

Proceeding with hospitalized patient includes: rest, use of a normal diet, control of blood pressure (every 4 hours), daily weight control, evaluation of daily diuresis and the content of protein in the urine (daily), control of fetal movements (daily), exercise of NST CTG (daily), assessment of hematocrit, platelets, ASPAT (2 times a week), the evaluation of fetal growth – ultrasound examination (2 times a month) [1].

The factors enforcing hospital treatment include permanent control and opportunity for immediate reaction in an emergency situation of the mother or the child . [8] Induction of labour is indicated after 37 week of pregnancy, if the state of maturity of the cervix is evaluated as being higher than 6 points on the Bishop's scale. Childbirth preinduction should be used if the cervix is not ready to give birth . [1]

In a multicenter study HYPITAT (Hypertension and Pre-eclampsia Intervention Trial At Term) carried out on 756 female patients with mild preeclampsia or gestational hypertension demonstrated that induction of labour in women over 37 week is a better option than expectant management with monitoring of mother and fetus. The risk of maternal complications decreased by 12.76%, and caesarean section was performed only in 14% of cases, and in the group where the decision to induce labour caesarean delivery was withheld it made 19%. In contrast, no significant differences in the state of newborns were stated [9].

In severe pre-eclampsia for the hospitalization is needed. The task is to stabilize the pregnant state. After 34 week of pregnancy the childbirth is recommended. Before 34 weeks of pregnancy, the expectant provided under proper control of blood pressure is recommended: bed regime, control of blood pressure every 4 hours or more frequently, daily control of body weight, blood count, AST, LDH, bilirubin, proteinuria, daily assessment of fetal (counting fetal movements, NST CTG and/or fetal biophysical profile (BPP), steroids (betamethasone 2x12mg 24 h, dexamethasone 4x6 mg every 12 hours within 48 hours) for the prevention of RDS (despite the fact that pre-eclampsia accelerates lung maturation and surfactant production by fetus), antihypertensive treatment: maximum dose 2g/daily methyldopa, nifedipine 3x10 - 20mg, the maximum dose of labetalol 800mg/24 daily in two divided doses [1].

A study comparing the administration of betamethasone and placebo in patients with severe preeclampsia between 26 -34 weeks of gestation was carried out. In the group of patients receiving glucocorticoid lower incidence of RDS (RR 0.53, 95% CI 0,35-0,82) and intraventricular haemorrhage (RR 0.35, 95% CI 0,15-0,86) [10].

ECLAMPSIA PREVENTION

The dose of magnesium sulphate in the prevention of eclampsia is 4 - 5g i.m (2-2.5 g to each buttock i.m.) [1].

Siarczan magnezu jest skuteczniejszy w profilaktyce rzucawki niż fenytoina czy nimodipina [11,12]. Wyższość na fenytoiną została udowodniona na oddziale ginekologiczno-położniczym w *Parkland Hospital*, gdzie przeprowadzono randomizowane badanie w dwóch grupach kobiet (2138 pacjentek), u których wystąpił stan przedrzucawkowy. Pierwsza grupa licząca 1089 pacjentek otrzymywała w celach prewencyjnych fenytoinę, tutaj rzucawka rozwinęła się w 10 przypadkach. Natomiast w drugiej grupie liczącej 1049 kobiet, leczonej $MgSO_4$ nie stwierdzono przypadków rzucawki.

Zgodnie z bazą danych Cochrane siarczan magnezu jest bezpieczniejszy i bardziej skuteczny niż mieszanka lityczna (chlorpromazyna, prometazyna i petydyna) w zapobieganiu rzucawce [13]. Dodatkowo pokazał, że w porównaniu z podaniem placebo $MgSO_4$ redukuje możliwość wystąpienia rzucawki o 59% (RR 0,41; 95% CI 0,29 – 0,58) [14].

Kolejne badanie przeprowadzone w RPA na grupie 685 kobiet z ciężkim stanem przedrzucawkowym, którym podawano siarczan magnezu lub placebo, wykazało znaczną różnicę w częstości występowania rzucawki ($MgSO_4$ -0,3% vs placebo 3,2%) [15].

Magpie Trial (*Magnesium sulfate for prevention of eclampsia trial*), to największe badanie przeprowadzone w grupie kobiet ze stanem przedrzucawkowym, w którym brało udział ponad 10000 pacjentek (w ciąży lub do 24 godzin po porodzie) z ciśnieniem tętniczym $>140/90$ mmHg mierzonym 2 razy i z białkomoczem, co najmniej (+) w analizie moczu. Na ślepo wybrano, które pacjentki dostaną placebo, a które siarczan magnezu przez 24h. $MgSO_4$ podano dożylnie w dawce nasycającej 4g, a następnie 1g/1h lub domięśniowo 5g, w każdy pośladek, a następnie 5g domięśniowo co 4h. 75% kobiet miało łagodny stan przedrzucawkowy, pozostała część ciężki stan przedrzucawkowy [16].

WHO (*World Health Organization*), FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) i ISSHP (*International Society For The Study Of Hypertension In Pregnancy*) rekomendują siarczan magnezu w zapobieganiu rzucawce, ale nie dokonują podziału odnośnie przypadków łagodnego i ciężkiego stanu przedrzucawkowego. ACOG (*American Congress of Obstetricians and Gynecologists*) rekomenduje zastosowanie $MgSO_4$ u kobiet w ciężkim stanie przedrzucawkowym, natomiast brak jest porozumienia odnośnie tego typu prewencji u pacjentek z łagodnym stanem przedrzucawkowym.

W przypadku prewencji w łagodnym stanie przedrzucawkowym „stosowanie”, jak i „nie stosowanie” siarczana magnezu jest postępowaniem dopuszczalnym, a decyzja powinna zależeć od sytuacji klinicznej. „Nie stosowanie” wiąże się z zmniejszoną śmiertelnością wśród noworodków i ograniczeniem powikłań u matki, ale zwiększając ryzyko zgonów wśród matek i defektów neurologicznych u dzieci. Według tego akceptowane są obydwie metody postępowania [8].

Magnesium sulphate is more effective in eclampsia prevention than phenytoin and nimodipine [11,12]. The superiority over phenytoin has been proven at the obstetric and gynaecology ward at Parkland Hospital, where a randomized study in two groups of women (2138 patients), patients who had pre-eclampsia was carried out. The first group numbering 1,089 patients was receiving phenytoin for the purposes of prevention, in this group eclampsia developed in 10 cases. In the second class of three 1049 women treated with $MgSO_4$ no cases of eclampsia were found.

According to the Cochrane database magnesium sulphate is safer and more effective than lytic mix (chlorpromazine, promethazine and pethidine) in the prevention of eclampsia [13]. Additionally it was shown that, compared to placebo administration, it reduces the possibility of $MgSO_4$ eclampsia by 59% (RR 0.41, 95% CI 0.29 - 0.58) [14].

Another study conducted in South Africa on a group of 685 women with severe preeclampsia who received magnesium sulphate or placebo showed significant differences in the incidence of eclampsia ($MgSO_4$ -0.3% vs. placebo 3.2%) [15].

Magpie Trial (*Magnesium Sulphate for Prevention of Eclampsia Trial*), is the largest study conducted in women with preeclampsia, participated by more than 10,000 patients (pregnant or up to 24 hours after birth) with blood pressure $>140/90$ mmHg measured 2 times and proteinuria, at least a (+) in the analysis of urine. The patients, who will receive a placebo or magnesium sulphate for 24h were blindly chosen. $MgSO_4$ was intravenously administered at a loading dose 4 g and 5g 1g/1h or intramuscularly in each buttock, and then 5g intramuscularly every 4 h. 75% of women had mild preeclampsia, and the remaining part had severe preeclampsia [16].

WHO (*World Health Organization*), FIGO (*International Federation of Gynaecology and Obstetrics*) and ISSHP (*International Society For The Study Of Hypertension In Pregnancy*) recommend magnesium sulphate in preventing eclampsia, but do not make any breakdown as regards cases of mild and severe preeclampsia. ACOG (*American Congress of Obstetricians and Gynaecologists*) recommends the use of $MgSO_4$ in women with severe pre-eclampsia, but there is no agreement on this type of prevention in patients with mild preeclampsia.

In case of prevention in mild preeclampsia „use” and „no use” of magnesium sulphate is admissible proceeding and the decision should depend on clinical situation. „Do not use” is associated with reduced mortality among infants and reduced complications in the mother, but it increases the risk of death among mothers and neurological defects in children. According to this both methods are accepted [8].

Mechanizm działania $MgSO_4$ nie jest do końca jasny, mówi się o wasodilatacji naczyń mózgowych, zahamowaniu agregacji płytek krwi, ochronie śródbłonna naczyń przed działaniem wolnych rodników, zapobieganiu przenikaniu jonów wapnia do niedotlenionych komórek, zmniejszeniu ilości uwalnianej acetylocholiny w płytkach elektromotorycznych czy też pełnieniu funkcji kompetytywnego antagonisty dla receptora NMDA [17].

Warto zwrócić uwagę na sposób zakończenia porodu w ciężkim stanie przedrzucawkowym. Nawet, gdy szyjka macicy nie jest przygotowana do porodu (<6 punktów wg skali Bishopa) można zastosować preindukcję porodu. Natomiast należy unikać przedłużającego się porodu w tym stanie [18]. Wykazano, także w jednym z badań przeprowadzonym na 278 noworodkach z masą urodzeniową 750-1500g urodzonych po indukcji porodu u matek w ciężkim stanie przedrzucawkowym, w porównaniu z 133 noworodkami urodzonymi w wyniku planowego cięcia cesarskiego, istotnie statystycznie częstsze występowanie oceny stanu tych noworodków <3 punktów w skali Apgar w 5. minucie po porodzie (6% vs. 2%) [19]. Występowanie powikłań porodowych u noworodków, takich jak: RDS, napady drgawkowe, krwotok wewnątrzkomorowy stopnia III i IV, sepsa oraz zgon były porównywalne w obydwu grupach.

Godny uwagi jest fakt, że obniżyła się liczba porodów drogami natury w ciężkim stanie przedrzucawkowym między 28.- 34. tygodniem ciąży do około 33% z powodu wysokiej częstości występowania niemożności oceny częstości akcji serca u płodu oraz problemów z rozwieraniem się szyjki macicy w przypadkach, gdy termin porodu jest odległy [18,20]. Dlatego też jest rekomendowane przez część klinicystów zakończenie ciąży w tych przypadkach elektrywnym cięciem cesarskim przed 30. tygodniem ciąży przy szyjce macicy ocenionej <6 punktów w skali Bishopa [2].

Wskazaniami do ukończenia ciąży w stanie przedrzucawkowym są:

u matki:

- ukończony 37. tydzień ciąży,
 - nieskuteczność farmakologicznej kontroli ciśnienia tętniczego,
 - trombocytopenia $<100\ 000/mm^3$,
 - pogarszająca się funkcja wątroby,
 - narastające pogorszenie funkcji nerek,
 - oddzielanie się łożyska,
 - uporczywy ból głowy oraz zaburzenia widzenia,
 - uporczywy ból w nadbrzuszu, nudności, wymioty,
- u płodu:
- małowodzie,
 - nieprawidłowe wyniki monitorowania płodu,
 - ciężkie ograniczone wzrastanie wewnątrzmaciczne płodu [1].

The mechanism of $MgSO_4$ action is not entirely clear, it is associated with cerebrovascular vessels vasodilatation, inhibition of platelet aggregation, endothelial protection against free radicals, preventing the penetration of calcium ions into hypoxic cells, reducing the amount of acetylcholine eluted in electromotive plates or exercising the function of a competitive antagonist to NMDA receptor [17].

We should also note the way of labour termination method in severe preeclampsia. Even if the cervix is not ready for childbirth (< 6 points according to Bishop's scale), we can use the birth preinduction. In contrast, we should avoid protracted labour in this condition [18]. In one of the studies conducted in 278 newborns with birth weight 750 – 1500 g born after induction of labour in mothers with severe preeclampsia, compared with 133 newborns born by elective caesarean section, it was shown that there were a statistically significant higher incidence of assessment of these infants <3 points in the Apgar score at 5 minutes after birth (6% vs. 2%) [19]. The occurrence of postpartum complications in newborns, such as RDS, seizures, intraventricular haemorrhage of 3rd and 4th grade, sepsis, and death were comparable in both groups.

The fact that the number of births vaginally in severe pre-eclampsia between 28 - 34 week of pregnancy decreased to about 33 % because of the high incidence of failure to assess the incidence of fetal heart rate and the problems of separation of the cervix in cases where the time of delivery is long [18,20] is notable. Therefore, it is recommended by some clinicians to terminate the pregnancy in these cases by elective caesarean section before 30 week of pregnancy with cervix assessed < 6 Bishop's scores [2].

The indications for termination of pre-eclampsia in preeclampsia are following:

in mother:

- completed 37 week of pregnancy,
- ineffectiveness of pharmacological control of blood pressure,
- thrombocytopenia $<100\ 000/mm^3$,
- deteriorating liver function,
- increasing deterioration of renal function,
- placenta separation,
- persistent headache and blurred vision,
- persistent upper abdominal pain, nausea, vomiting,

in fetus:

- oligohydramnios,
- abnormal fetal monitoring results,
- heavy restricted intrauterine fetal growing [1].

POSTĘPOWANIE W ZESPOLE HELLP

Gdy ukończony jest 34. tydzień ciąży, stan pacjentki jest ciężki lub występują objawy zagrożenia płodu, konieczne jest ukończenie ciąży. Natomiast przed 34. tygodniem ciąży pacjentka powinna zostać przekazana do ośrodka III poziomu opieki perinatalnej. Tutaj konieczne jest następujące postępowanie:

- ocena stanu pacjentki: tętno, temperatura, ciśnienie tętnicze, bilans płynów, badanie ginekologiczne z pobraniem wymazu z szyjki macicy,
- badania laboratoryjne wykonywane co 12-24 godziny lub częściej w zależności od stanu pacjentki (morfologia+ płytki, obraz krwi obwodowej, analiza moczu i białkomocz dobowy, posiew moczu, funkcja wątroby i biochemiczne wykładniki hemolizy- LDH, ALAT, ASPAT, bilirubina, układ krzepnięcia: fibrynogen i D-dimery, elektrolity, stężenie glukozy, USG narządów jamy brzusznej, zwłaszcza wątroby),
- leczenie ciężkiego nadciśnienia jest konieczne, gdy wartości ciśnienia są wyższe niż 160/110 mmHg, celem jest utrzymanie wartości w granicach 150/80-90 mmHg, nie należy stosować nifedypiny w połączeniu z siarczanem magnezu, ponieważ wywołuje nasiloną hipotensję,
- profilaktyka drgawek rzucawkowych u ciężarnych z HELLP,
- płynoterapia (utrzymanie diurezy na poziomie 30-40 ml/h),
- podanie glikokortykosteroidów (GKS) wskazane jest przy $PLT < 100\ 000/mm^3$, zalecany jest deksametazon w dawce 2x 10mg i.v. co 12 godzin (2 dawki) lub betametazon 4x 6 mg co 12 godzin przez 2 doby, jako profilaktyka RDS,
- ocena stanu płodu (liczenie ruchów płodu przez ciężarną, profil biofizyczny płodu, badanie NST KTG).

Ciąża może być ukończona porodem siłami natury, gdy stan rodzącej i płodu jest dobry, szyjka macicy jest podatna, ciąża powyżej 34. tygodnia, brak przeciwwskazań położniczych oraz zaburzeń krzepnięcia, łagodna postać zespołu HELLP. W pozostałych przypadkach preferowane jest cięcie cesarskie. Wtedy należy pamiętać, że:

- przy poziomie płytek $< 75\ 000/mm^3$, wskazane jest znieczulenie ogólne,
- przy poziomie płytek $< 50\ 000/mm^3$, wskazane jest przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych,
- nie należy zamykać otrzewnej,
- konieczne jest pozostawienie drenu pod powięzią i w tkance podskórnej,
- konieczna jest antybiotykoterapia.

W opiece po cięciu cesarskim należy intensywnie monitorować pacjentkę, zastosować profilaktykę drgawek rzucawkowych, zastosować leczenie hipotensyjne [1]. Postępowanie w przypadku rozpoznania nałożonego stanu przedrzucawkowego na nadciśnienie przewlekłe jest takie samo, jak w preeklampsji [1].

PROCEEDING IN HELLP SYNDROME

When 34 week of pregnancy is completed, the patient's condition is severe or there are other symptoms of fetal distress, it is necessary to terminate the pregnancy. In contrast, before 34 week of pregnancy the patient should be transferred to the 3rd level perinatal care department. Here, it is necessary to proceed as follows:

- assessment of the patient condition: heart rate, temperature, blood pressure, fluid balance, gynaecological examination of the swab from the cervix,
- § laboratory tests performed every 12-24 hours or more frequently depending on the condition of the patient (+ plate morphology, peripheral blood picture, urinalysis and proteinuria daily, urine culture, liver function and biochemical markers of hemolysis - LDH, ALT, AST, bilirubin, system freezing and fibrinogen, D-dimer, electrolytes, glucose concentration, ultrasound of abdominal organs, especially of the liver)
- treatment of severe hypertension is necessary when the pressure is higher than 160/110 mmHg, the aim is to maintain the value of 150/80-90 mmHg, nifedipine should not be used in conjunction with magnesium sulphate, because it causes severe hypotension,
- prevention of seizures in pregnant women with HELLP,
- fluid therapy (keeping the diuresis at 30-40 ml/h),
- administration of corticosteroids (CS) is indicated with $PLT < 100\ 000/mm^3$, dexamethasone 10mg iv 2x every 12 hours (two doses) or betamethasone 4x 6 mg every 12 hours for 2 days, as a prophylaxis RDS are recommended,
- assessment of fetus condition (fetal movement counting by the pregnant, fetal biophysical profile, NST CTG).

Pregnancy can be terminated by spontaneous labour when giving birth and fetal condition is good, the cervix is susceptible, pregnancy is over 34 week, there are no contraindications as regards obstetrics and clotting disorders and mild form of HELLP syndrome. In other cases, it is preferable to perform a caesarean section. Then you should keep in mind the following:

- at the level of platelets $< 75\ 000/mm^3$, general anaesthesia is recommended,
- at the level of platelets $< 50\ 000/mm^3$, it is necessary to transfuse platelets,
- do not close the peritoneum,
- it is necessary to leave the drain under the fascia and subcutaneous tissue,
- antibiotic therapy is needed.

During the care after caesarean section the patient should be intensively monitored, it is necessary to apply the measures against seizures, used antihypertensive treatment [1]. Accidental imposed diagnosis of pre-eclampsia on chronic hypertension is the same as in pre-eclampsia [1].

Postępowanie w leczeniu rzucawki wg zaleceń ACOG z 2002 roku obejmuje:

- przerwanie napadu drgawek i profilaktykę ponownego wystąpienia: Siarczan magnezu ($MgSO_4$) 4-6g i.v. podawany przez 20 min., następnie dawka 1-2 g/h przez conajmniej 24 h; przy przedawkowaniu należy podać glukonian wapnia 1g i.v.
- Farmakologiczna kontrola ciśnienia tętniczego, jak w kryzie nadciśnieniowej: Nifedypina - doustnie 10-20mg co 6 h - nie należy jej łączyć z $MgSO_4$ ze względu na ryzyko niekontrolowanego spadku ciśnienia tętniczego), nie podawać podjęzykowo, Labetalol - pierwsza dawka 20mg i.v., gdy brak reakcji na leczenie dawka wzrasta do 40mg, a potem 80mg-podane dwukrotnie w odstępie 10 minut do maksymalnej dawki 220mg. Można podawać lek także we wlewie ciągłym, rozpoczyna się od dawki 0,5 mg/kg/h, którą można zwiększać co godzinę o 0,5 mg/kg/h do dawki maksymalnej 3mg/kg/h, Dihydralazyna - początkowo 5 mg i.v., przy braku reakcji kolejny bolus 5-10mg i.v. po 20 minutach, Diazoksyd - bolusy po 30-75mg i.v. do osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego, Nitrogliceryna - we wlewie ciągłym od dawki 5µg/min i.v. zwiększanej co 3-5 minut do maksimum 100 µg/min,
- Zwalczanie niedotlenienia i kwasicy (tlen do oddychania przez maskę, w uzasadnionych przypadkach intubacja, kontrola gazometrii),
- Ocena wydolności nerek i nawodnienia pacjentki (cewnik Foley'a, bilans wodny, okresowe osłuchiwanie płuc),
- Zabezpieczenie pacjentki przed urazem, ułożenie na boku w celu zapobieżenia aspiracji wymiocin, zabezpieczenie przed bodźcami zewnętrznymi, takimi jak: ostre światło i hałas,
- Zakończenie ciąży [1].

OBNIŻANIE CIŚNIENIA TĘTNICZEGO KRWI

Farmakologiczna kontrola ciśnienia tętniczego krwi:

- Metyldopa - lek pierwszego rzutu: dawkowanie 3x250mg, w razie potrzeby dawka może zostać zwiększona do 2 g/dobę; maksymalny poziom w surowicy 2-3 godziny po podaniu doustnym; okres półtrwania 2h; objawy uboczne: zwolnienie akcji serca, omdlenie ortostatyczne, senność, zaburzenia snu, suchość w ustach, depresja szpiku,
- Labetalol - dawkowanie 2x 100mg do dawki 200-400mg/dobę; okres półtrwania 5h; nie wolno gwałtownie przerywać leczenia; objawy uboczne: hipotonia ortostatyczna,
- Nifedypina - dawkowanie 3x 10-20mg/dobę, nie powinna być łączona z $MgSO_4$ ze względu na ryzyko niekontrolowanego spadku ciśnienia krwi [1].

Należy pamiętać, że stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych oraz ograniczenie podaży sodu nie zmniejsza częstości występowania powikłań położniczych u kobiet z łagodnym stanem przedrzucawkowym,

The procedure for eclampsia treatment recommended by ACOG of 2002 includes the following:

- interrupt seizures and prevention of recurrence : Magnesium sulphate ($MgSO_4$) 4- 6g iv administered for 20 min., then a dose of 1-2 g/h for at least 24 h; in case of overdose calcium gluconate 1 g IV should be given,
- Pharmacological control of blood pressure, such as overpressure as follows:
Nifedipine - 10 - 20mg orally every 6 h - it should not be combined with $MgSO_4$ due to the risk of uncontrolled hypotension), not administered sublingually,
Labetalol - 20mg iv first dose in the absence of response, the dose is increased to 40 mg and then 80 mg - given twice at an interval of 10 minutes to a maximum dose of 220mg . Also the drug can be administered as a continuous infusion, starting with a dose of 0.5 mg /kg/h , which can be increased every time by 0.5 mg/kg/h to a maximum dose of 3mg/kg/h,
Dihydralazine - initially mg iv, in case of no reaction of another bolus 5- 10mg iv after 20 minutes,
Diazoxide - after bolus i.v. 30 - 75mg to achieve target blood pressure
Nitroglycerin - a continuous infusion at a dose of iv 5µg/min titrated every 3-5 minutes to a maximum of 100 µg/min,
- Control of hypoxia and acidosis (oxygen to breathe through a mask, in justified cases, intubation, blood gases monitoring),
- Rating renal function and hydration of patients (Foley catheter, water balance, periodic auscultation of the lungs),
- Protection of patient from injury, laying on its side to prevent aspiration of vomit, protection against external stimuli, such as bright light and noise,
- termination of pregnancy [1].

LOWERING PATIENT BLOOD PRESSURE

Pharmacological control of blood pressure:

- Methyldopa - the first line drug: 3x250mg dosage, if necessary, the dose may be increased to 2 g/day, maximum serum levels 2-3 hours after oral administration, the half-life 2h; side effects: slow heartbeat, fainting hypotension, somnolence, sleep disturbances, dry mouth, bone marrow depression,
- Labetalol – dosage 2x 100mg up to dose 200-400mg/daily; half-life of 5h; do not suddenly stop taking your medicine, side effects: orthostatic hypotension,
- Nifedipine – dosage 3x 10-20mg/daily, should not be combined with $MgSO_4$ due to the risk of uncontrolled blood pressure decrease [1] .

Please note that the use of antihypertensive drugs and limiting sodium intake does not decrease the incidence of obstetric complications in women with mild preeclampsia, and too much pressure lowering can reduce utero-placental flow. Implementation of antihy-

a zbyt duże obniżanie ciśnienia może doprowadzić do ograniczenia przepływu maciczno-łożyskowego. Wdrożenie leczenia hipotensyjnego ma sens dopiero, gdy ciśnienie rozkurczowe wynosi >110 mmHg, nie dopuszcza ono do pojawienia się ciężkiego nadciśnienia z jego konsekwencjami [1]. Ograniczenie wysiłku fizycznego u kobiet ciężarnych może obniżyć ciśnienie tętnicze krwi, nie zostało jednak udowodnione, że ma to wpływ na dobrostan matki i płodu. Nowe metody leczenia obniżającego ciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży są w sferze badań. Ostatnio nie udało się udowodnić korzystnego wpływu stosowania L-argininy, prekursora NO, którego brak ma udowodniony wpływ na ciśnienie tętnicze krwi [21].

MONITOROWANIE ŚRÓDPORODOWE

Ważne jest kontynuowanie śródporodowej oceny dobrostanu matki i płodu, by zidentyfikować wzrastające ciśnienie tętnicze, upośledzenie funkcji wątroby, nerek, układu krążenia, oddechowego i krwiotwórczego u matki, niewydolności jednostki maciczno-łożyskowej, przedwczesnego oddzielenia się łożyska (często manifestujące się patologicznymi zapisami KTG i/lub krwawieniem z dróg rodnych).

Parametry, które należy kontrolować: ciśnienie tętnicze krwi, tętno, ilość oddechów, ilość moczu, odruch rzepekowy co godzinę, a badania laboratoryjne co 6 godzin. Inwazyjne monitorowanie donaczyniowe może być przydatne u pacjentek z ciężkimi schorzeniami serca, nerek, obrzękiem płuc, oligurią czy też nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie [7].

POWIKŁANIA

Powikłania stanu przedzucawkowego u matki to: niewydolność krążenia, niewydolność nerek, niewydolność wątroby, DIC, zespół HELLP, encefalopatia nadciśnieniowa, krwawienie do mózgu i siatkówki. U płodu: ograniczone wzrastanie wewnątrzmaciczne, niedotlenienie wewnątrzmaciczne, wcześniactwo i jego konsekwencje, przedwczesne oddzielenie się łożyska, śmierć płodu [1,22].

Powikłania rzucawki dla płodu: zgon wewnątrzmaciczny, wcześniactwo, przedwczesne oddzielenie się łożyska, niedotlenienie wewnątrzmaciczne. Powikłania rzucawki dla matki: obrzęk płuc, zachyłkowe zapalenie płuc, krwotok z powodu przedwczesnego oddzielenia się łożyska, niewydolność krążenia, wylew śródczaszkowy [1].

Profilaktyka rzucawki u kobiet w łagodnym stanie przedzucawkowym w okresie śródporodowym jest wskazana, pomimo tego, że częstość występowania epizodów drgawek i śmierci jest niska. Stosowanie siarczanu magnezu jest uzasadnione, ponieważ siarczan magnezu cechuje się niskim kosztem i niską toksycznością oraz stosunkowo mało kobiet musi go przyjmować, by zapobiec epizodowi drgawek toniczno-klonicznych [23]. Ma on także znaczenie w neuroprotekcji

pertensive treatment makes sense only when the diastolic blood pressure is >110 mmHg, it does not allow for the emergence of severe hypertension with its consequences [1]. Limitation of physical activity during pregnancy can lower blood pressure, but has not been proven that this has an impact on the welfare of the mother and the fetus. New methods of treatment to lower blood pressure in pregnant women are still examined. Recently it was failed to prove the beneficial effects of the use of L-arginine, the precursor of NO, the lack of which has a proven effect on blood pressure [21].

INTRAPARTUM MONITORING

It is important to continue the intrapartum assessment of the welfare of the mother and fetus to identify increasing blood pressure, impaired mother's hepatic, renal, cardiovascular, respiratory and haematological system, failure utero-placental unit, premature separation of the placenta (often manifested by pathological CTG records and/or bleeding from the genital tracts).

The parameters that should be included are blood pressure, heart rate, number of breaths, the amount of urine, a Paternal reflex every hour, and laboratory tests every 6 hours. Invasive intravascular monitoring may be useful in patients with severe heart disease, kidney disease, pulmonary oedema, oliguria, or hypertension refractory to treatment [7].

COMPLICATIONS

Complications of preeclampsia in the mother include: heart failure, renal failure, liver failure, DIC, HELLP syndrome, hypertensive encephalopathy, cerebral and retinal haemorrhage. In the fetus: limited intrauterine growing, intrauterine hypoxia, prematurity and its consequences, premature placenta separation, fetal death [1,22].

Complications of eclampsia to the fetus: intrauterine death, prematurity, placental abruption, intrauterine hypoxia. Complications of eclampsia for the mother: pulmonary oedema, aspiration pneumonia, haemorrhages due to premature separation of the placenta, heart failure intracranial stroke [1].

Prevention of eclampsia in women with mild intrapartum period preeclampsia is recommended, although the incidence of convulsions and death is low. The use of magnesium sulphate is justified because the magnesium sulphate is characterized by low cost and low toxicity, and relatively few women have taken it to prevent episode of tonic-clonic seizures [23]. It also has a role in neuroprotection of the fetus, especially in these fetuses, where termination of pregnancy can occur before 28 week, and would be preferable to maintain pregnancy to 34 week. It must be remembered that the therapy with $MgSO_4$ has no effect on development of diseases not associated with seizure disorders, and in

plodu, szczególnie u tych płodów, gdzie zakończenie ciąży może nastąpić przed 28. tygodniem, a korzystniej byłoby utrzymać ciążę do 34. tygodnia. Trzeba pamiętać, że terapia $MgSO_4$ nie ma wpływu na rozwój chorób nie związanych z napadami drgawkowymi oraz u 10-15% przypadków kobiet z łagodnym stanem przedrzucawkowym rozwinie się postać ciężka bez względu na terapię siarczanem magnezu [24,25]. Ryzyko nawrotu w kolejnej ciąży zależy od szeregu czynników: ciężkości choroby, wieku ciążowy w momencie rozpoznania i zakończenia ciąży.

Stan pacjentki ze stanem przedrzucawkowym zależy od funkcjonowania mózgu, nerek, wątroby pacjentki, krwawień związanych z małopłytkowością. Wpływ na dobrostan kobiety mają takie czynniki, jak: wiek ciążowy w chwili wystąpienia stanu przedrzucawkowego oraz w momencie zakończenia ciąży, ciężkość choroby oraz występowanie chorób współistniejących (cukrzyca, niewydolność nerek, trombofilia, nadciśnienie tętnicze przewlekłe), jak i ciąża mnoga.

Stan przedrzucawkowy/rzucawka jest jedną z trzech głównych obok choroby zakrzepowo-zatorowej i krwotoków przyczyn zgonów kobiet w ciąży w Stanach Zjednoczonych [26]. Średnio umiera 1 kobieta na 100000 urodzeń żywych. Śmiertelność wynosi 6,4/10000 [24]. W Holandii w latach 1993-2005 występowało 3,5 zgonu na 100000 urodzeń żywych z tej przyczyny [27].

Stan noworodka zależy od tego, czy wystąpiła postać łagodna, czy ciężka stanu przedrzucawkowego. W postaci łagodnej stan dzieci jest ogólnie dobry i porównywalny ze stanem dzieci, których matki nie miały problemów z nadciśnieniem w czasie ciąży. Jedyną istotną różnicą jest to, iż częściej poród był przyspieszany [2]. Natomiast postać ciężka pojawiająca się w drugim lub na początku trzeciego trymestru ciąży jest często związana z zahamowaniem wewnątrzmacicznego wzrastania płodu oraz innymi zaburzeniami rozwojowymi płodu.

Nie ma zgody, co do optymalnej dawki, czasu rozpoczęcia i zakończenia podawania, ani drogi podania $MgSO_4$. Lek ten zwykle jest włączany w chwili rozpoczęcia porodu, jego indukcji lub przed cięciem cesarskim. Nie ma zastosowania u kobiet w stabilnym stanie przed porodem, ale używa się go u kobiet z ciężkim stanem przedrzucawkowym w postępowaniu wyczekującym. Zakres dawkowania jest szeroki: 4-6g dawka wysycająca dożylna, dawka podtrzymująca 1-3g/h przez 24-48 godzin. Najczęściej stosuje się 6g dożylnie w ciągu 15-20 minut, a następnie 2g/h we wlewie ciągłym [25]. Stężenie subterapeutyczne (<4,5mg/dl) uzyskuje się najczęściej przy dawce nasycającej 4g [28].

Dawka siarczanu magnezu powinna być dostosowana do wydolności nerek pacjentek. Gdy kreatynina wynosi >1mg/dl, to dawka początkowa powinna być zachowana, a dawka podtrzymująca obniżona do 1g/h lub nie powinna być podawana w ogóle, gdy stężenie

10-15% of women with preeclampsia will develop mild to severe form regardless of the therapy with magnesium sulphate [24,25]. The risk of recurrence in a subsequent pregnancy depends on several factors: disease severity, gestational age at diagnosis and termination of pregnancy.

Condition of a patient with preeclampsia depends on functioning of her brain, kidney, liver, bleedings associated with thrombocytopenia. The impact on the welfare of women have such factors as gestational age at onset of preeclampsia and at the end of pregnancy, disease severity and the presence of coexisting diseases (diabetes, renal insufficiency, thrombophilia, chronic hypertension), and multiple pregnancy.

Preeclampsia/eclampsia is one of the three main next causes of death in pregnant women in the United States, next to thromboembolism and haemorrhages [26]. On average, one woman dies per 100,000 live births. The mortality rate is 6.4/10 000 [24]. In the Netherlands in the period 1993-2005 this rate made 3.5 deaths per 100,000 live births for this reason [27].

Newborn condition depends on whether a mild or severe preeclampsia occurred. In case of mild form the state of children is generally good and comparable to the state of children whose mothers did not have problems with hypertension during pregnancy. The only significant difference is that childbirth is often accelerated [2]. In contrast, a severe form that appears in the second or early third trimester of pregnancy, is often associated with inhibition of intrauterine fetal growth and other developmental disorders of the fetus.

There is no consensus as to the optimal dose, start and end time of administration, route of administration of $MgSO_4$. This drug is usually included at the start of labour, its induction or before caesarean section. It is not applicable for women in stable condition before birth, but it is used in women with severe preeclampsia in expectant proceedings. The dosage range is wide: 4 – 6 g intravenous loading dose, the maintenance dose of 1- 3g/h for 24-48 hours. The most frequently used dose is 6g administered intravenously over 15-20 minutes, and then 2 g/h by continuous infusion [25]. Subtherapeutic concentration (< 4.5 mg/dl) is obtained usually at loading dose of 4 g [28].

The magnesium sulphate dose should be adjusted to renal sufficiency of the patient. When creatinine is > 1mg/dl, the starting dose should be maintained, and reduced to a maintenance dose of 1 g/h or should not be included at all, when serum creatinine exceeds 2.5 mg/dl the $MgSO_4$ levels should be monitored every 6 h [7].

kreatyniny przekroczy wartość 2,5 mg/dl, należy kontrolować stężenie $MgSO_4$ co 6h [7]. Siarczan magnezu jest przeciwwskazany u kobiet chorych na *myasthenia gravis*, gdyż może wywołać przełom miasteniczny. Alternatywą jest podawanie domięśniowe $MgSO_4$ w dawce 5g, w każdy posiłek oraz dawka podtrzymująca 5g i.m. co 4 godziny, ale wiąże się to z efektami ubocznymi, głównie bólem. Dawkę podtrzymującą można stosować, gdy jest zachowany odruch rzepkowy (brak odruchu to pierwszy objaw hipermagnezemu), częstość oddechów wynosi $>12/\text{min}$, a wydalanie moczu wynosi $>100\text{ml}/4\text{h}$. Zakres terapeutyczny dla stężenia $MgSO_4$ w surowicy krwi wynosi 4,8-8,4 mg/dl, powinien być zmniejszony, jeśli pojawia się pierwsze objawy zatrucia siarczanem magnezu [29].

Wśród powikłań po zastosowaniu siarczanu magnezu należy wymienić: obfite pocenie, zaczerwienienie, uczucie ciepła, nudności, wymioty, ból głowy, osłabienie siły mięśniowej, zaburzenia widzenia, kołatanie serca, odmę opłucnową [2].

Skutki uboczne po zastosowaniu siarczanu magnezu to: zanik głębokich odruchów ścięgnistych (przy stężeniu 9,6-12mg/dl), porażenie mięśni oddechowych (przy stężeniu 12-18mg/dl), zatrzymanie akcji serca (przy stężeniu 24-30mg/dl). Jeśli wystąpią tego typu objawy należy podać glukonian wapnia dożylnie 1g w ciągu 5-10 minut. Jony magnezu przenikają przez barierę łożyskową i nieznacznie obniżają podstawową czynność serca płodu, zmienność czynności serca płodu, ale nie ma to znaczenia z klinicznego punktu widzenia [30]. W badaniu profilu biofizycznego płodu też nie stwierdzono istotnych zmian [31]. Siarczan magnezu powoduje przejściowy spadek stężenia wapnia całkowitego i zjonizowanego, na skutek nagłego zahamowania wydzielania parathormonu. Mogą pojawić się mio-klonie, delirium, zaburzenia w EKG (wydłużenie odstępów QT).

POSTĘPOWANIE W POŁOGU

Ważne jest by kontrolować parametry życiowe pacjentki co 2 godziny w czasie stosowania siarczanu magnezu i powtarzać badania laboratoryjne, aż do uzyskania 2 kompletów badań z prawidłowymi wynikami. Białkomocz i nadciśnienie spowodowane stanem przedrzucawkowym mogą utrzymywać się kilka, kilkanaście dni po porodzie. Jedna z grup badaczy zaobserwowała ich utrzymywanie się nawet do roku po porodzie. Niektóre pacjentki z ciężkim nadciśnieniem powinny przyjmować leki hipotensyjne, aż do uzyskania prawidłowych wartości ciśnienia. Podwyższone ciśnienie tętnicze utrzymujące się ponad 12. tygodni po porodzie, upoważnia do rozpoznania nadciśnienia przewlekłego i może wymagać włączenia leków przeciwnadciśnieniowych na stałe [32].

W jednym z badań retrospektywnych, w którym brało udział prawie 4000 kobiet z rozpoznaniem pre-eclampsji, u 5,7% zostało ono postawione dopiero w połogu, co więcej u 2/3 z nich dopiero, po co naj-

Magnesium sulphate is contraindicated in women with *myasthenia gravis*, as it may cause myasthenic breakthrough. Alternatively intramuscular administration at a dose of 5 g $MgSO_4$ in each buttock, and the maintenance dose of 5g every 4 hours is recommended, but it is related to side effects, mainly pain. The maintenance dose may be used when the Patellar reflex is kept (no reflex is the first symptom of hypomagnesaemia), respiratory rate is $>12/\text{min}$, and urine output is $>100\text{ml}/4\text{h}$. Therapeutic range for the concentration of $MgSO_4$ in the blood serum is 4,8-8,4 mg/dl, it should be reduced, if you see the first symptoms of poisoning with magnesium sulphate [29].

The complications after the use of magnesium sulphate include profuse sweating, redness, warmth, nausea, vomiting, headache, muscle weakness, blurred vision, palpitations, pneumothorax [2].

The side effects of magnesium sulphate application are: loss of deep tendon reflexes (at a concentration of 9.6 - 12mg/dl), respiratory muscle paralysis (at a concentration 12-18mg/dl), cardiac arrest (at a concentration 24-30mg/dl). If you experience symptoms of this type you should be given intravenous dose of 1g of calcium gluconate within 5-10 minutes. Magnesium ions cross the placental barrier and slightly lower the basic fetal heart rate, fetal heart rate variability, but it does not matter from a clinical point of view [30]. In the study of fetal biophysical profile no significant changes were stated, either [31]. Magnesium sulphate causes a temporary drop in the concentration of total and ionized calcium and ionized as a result of a sudden inhibition of the secretion of parathyroid hormone. There may be myoclonus, delirium, abnormal ECG (QT prolongation).

PROCEEDINGS IN POSTPARTUM PERIOD

It is important to monitor the patient's vital signs every two hours during treatment with magnesium sulphate and to repeat laboratory tests until the two sets of tests with normal results are obtained. Proteinuria and hypertension due to preeclampsia may persist for few or several days after birth. One group of researchers observed their persistence of up to a year after birth. Some patients with severe hypertension should take antihypertensive drugs until the correct pressure. Elevated blood pressure over a 12-week period after the birth, authorizes to diagnose chronic hypertension and may require inclusion of antihypertensive drugs on a permanent basis. [32]

In one retrospective study, which included almost 4,000 women with a diagnosis of pre-eclampsia, in 5.7% it was diagnosed only in the postpartum period, and what is more in 2/3 of them it was diagnosed as late as 24 days after birth [33]. In 10% of women participating in the study suspected preeclampsia occurred after a routine visit to the doctor and stating elevated blood pressure, the majority of patients experien-

mniej 24. dniach od porodu [33]. U 10% kobiet biorących udział w badaniu podejrzenie stanu przedrzucawkowego wystąpiło po rutynowej wizycie u lekarza i stwierdzeniu podwyższonego ciśnienia tętniczego krwi, u większości pacjentek występowały objawy takie jak: ból głowy, zaburzenia widzenia, skrócenie oddechu, ból w klatce piersiowej, napad drgawkowy, ból brzucha. Większość z tych kobiet otrzymała siarczan magnezu i po hospitalizacji trwającej średnio 5 dni została wypisana ze szpitala [23].

PODSUMOWANIE

Ważne jest, by stan przedrzucawkowy rozpoznawać jak najwcześniej i różnicować z innymi chorobami występującymi z podwyższonym ciśnieniem tętniczym i białkomoczem. Należy, także pamiętać o rozróżnianiu stopnia ciężkości stanu przedrzucawkowego i dostosowaniu do niego leczenia. Stan ogólny matki, jest tak samo ważny, jak dobrostan i wzrastanie płodu. Termin zakończenia ciąży w preeklampsji zależy od wieku ciążowego, stanu matki i płodu, ciężkości choroby. Skrajna niewydolność któregoś z narządów u matki oraz niereaktywny zapis NST KTG są wskazaniami do ukończenia ciąży bez względu na wiek ciążowy. Postępowanie z kobietą ciężarną z łagodnym stanem przedrzucawkowym powinno obejmować wywiad, badanie fizykalne, badania laboratoryjne, pomiar ciśnienia tętniczego oraz ocenę dobrostanu płodu i jego wzrastanie. Należy podać profilaktycznie glikokortykosteroidy między 24-34. tygodniem ciąży. U każdej pacjentki ze stanem przedrzucawkowym należy rozważyć zakończenie ciąży po 37. tygodniu ciąży.

W łagodnym stanie przedrzucawkowym najczęściej stan matki i dziecka jest dobry. Natomiast w ciężkiej preeklampsji dochodzi do wzrostu częstości występowania niewydolności nerek i wątroby u matki, przyspieszenia porodu, cięć cesarskich, wcześniactwa, ograniczonego wzrastania wewnątrzmacicznego płodu, problemów oddechowych u noworodka. Siarczan magnezu jest najbardziej skutecznym lekiem w przerywaniu drgawek i ich profilaktyce w ciężkim stanie przedrzucawkowym. Jego zastosowanie w łagodnym stanie przedrzucawkowym budzi kontrowersje i nie ma jednolitych rekomendacji na ten temat. Sugeruje się rozpoczęcie leczenia od dawki nasycającej 6g dożylnie w ciągu 15-20 minut, a następnie dawka podtrzymująca 2g/h we wlewie stałym (wielkość dawki powinna być zależna od wydolności nerek). Należy pamiętać o jego toksyczności i objawach ubocznych takich jak: zanik odruchów ścięgnistych, porażeniu mięśni oddechowych, i zatrzymaniu akcji serca oraz postępowaniu w przypadkach przedawkowania siarczanu magnezu.

ced symptoms such as headache, blurred vision, shortness of breath, chest pain, seizure, abdomen pain. Most of these women received magnesium sulphate and after hospitalization lasting five days at the average, they were discharged from the hospital [23].

SUMMARY

It is important to recognize preeclampsia as early as possible and differentiate it from other diseases occurring with increased blood pressure and proteinuria. You should also remember to distinguish the severity of preeclampsia and to adjust the treatment to it. General condition of the mother is just as important as the welfare and the growing of fetus. Deadline for termination of pregnancy in pre-eclampsia depends on gestational age, maternal and fetal condition, the severity of the disease. The extreme failure of one of the organs in the mother and a non active NST CTG recording are indications for termination of the pregnancy, regardless of gestational age. Treatment of pregnant women with mild preeclampsia should include a history, physical examination, laboratory tests, blood pressure monitoring and evaluation of fetal welfare and grow. Glucocorticoids should be given prophylactically between 24-34 weeks of pregnancy. In each patient with preeclampsia pregnancy termination should be considered at the end of the 37 week of pregnancy.

In mild preeclampsia the condition of the mother and child is usually good. However, in severe preeclampsia there is an increase in the incidence of hepatic and renal impairment in the mother, labour acceleration, caesarean section, prematurity, restriction of intrauterine fetal growth and neonatal respiratory problems. Magnesium sulphate is the most effective drug for breaking convulsions and their prevention in severe preeclampsia. Its use in mild preeclampsia is controversial and there are no uniform recommendations on this subject. It is suggested to start the treatment with loading dose 6g loading intravenously over 15-20 minutes, followed by a maintenance dose of 2 g/h administered in constant infusion (dose level should be dependent on renal function) . Be aware of its toxicity and side effects such as loss of tendon reflexes, respiratory muscle shock, and cardiac arrest, and proceedings in cases of overdose of magnesium sulphate .

Piśmiennictwo / References:

1. **Oleszczuk J, Leszczyńska-Gorzela B, Poniedziałek-Czajkowska E.** Nadciśnienie tętnicze. Rekomendacje postępowania w najczęstszych powikłaniach ciąży i porodu. Oleszczuk J, Leszczyńska-Gorzela B, Poniedziałek-Czajkowska E. *BiFolium* Lublin. 2006;46-60.
2. **Sibai BM.** Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2003, 102:181-192.
3. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:S1-22.
4. **Barron WM, Heckerling P, Hibbard JU et al.** Reducing unnecessary coagulation testing in hypertensive disorders or pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1999;94:364-370.
5. **Crane J, Delaney T.** Diagnosis, evaluation and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008; 30: 561-562.
6. ACOG Committee on Practise Bulletins—Obstetrics. ACOG practice bulletin No.33. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol.* 2002; 99:159-167.
7. **Norwitz ER, Repke JT.** Management of preeclampsia. *UpToDate* 2011.
8. **Turnbull D A, Wilkinson C, Gerard K et al.** Clinical, psychosocial and economic effects of antenatal day care for three medical complications of pregnancy: a randomized controlled trial of 395 women. *Lancet.* 2004;363:1104-1109.
9. **Koopmans CM, Bijlengav D, Groen H et al.** Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild preeclampsia after 26 weeks' gestation (HYPIAT): a multicentre, open-label randomized controlled trial. *Lancet.* 2009;374:979-988.
10. **Amorim MM, Santos LC, Faundes A.** Corticosteroid therapy for prevention of respiratory distress syndrome in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 180: 1283-1288.
11. **Lucas MJ, Leveno KJ, Cunningham FG.** A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med.* 1995;333:201-205.
12. **Belfort MA, Anthony J, Saade GR et al.** A comparison of magnesium sulfate and nimodipine for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med.* 2003;348:304-311.
13. **Duley L, Gulmezoglu AM.** Magnesium sulfate versus lytic cocktail for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;11:CD002960.
14. **Duley L, Gulmezoglu AM, Henderson-Smart DJ et al.** Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;11:CD000025.
15. **Coetzee EJ, Dommissie J, Anthony J.** A randomized controlled trial of intravenous magnesium sulphate versus placebo in the management of women with severe pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105:300-303.
16. Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group. The Magpie Trial: a randomized trial comparing magnesium sulphate with placebo for preeclampsia. Outcome of children at 18 months. *BJOG.* 2007;114:289-299.
17. **Roberts JM.** Magnesium for preeclampsia and eclampsia. *N Engl J Med.* 1995;333:250-251.
18. **Nassar AH, Adra AM, Chakhtoura N.** Severe preeclampsia remote from term: labor induction or elective cesarean delivery? *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 179: 1210-1213.
19. **Redman CW, Sacks GP, Sargent IL.** Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:499-506.
20. **Alexander JM, Bloom SL, McIntire DD et al.** Severe preeclampsia and the very low birth weight infant: is induction of labor harmful? *Obstet Gynecol.* 1999, 93, 485-488.
21. **Hladunewich MA, Derby GC, Lafayette RA et al.** Effect of L-arginine therapy on the glomerular injury of preeclampsia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2006;107:886-895.
22. **Oleszczuk J, Leszczyńska-Gorzela B.** Nadciśnienie tętnicze. In: Bręborowicz G. et al. *Położnictwo i Ginekologia*, Tom I, 194-207. *Wydawnictwo Lekarskie PZWL* Warszawa. 2008; Tom II:194-207.
23. **Altman D, Carroli G, Duley L et al.** Do women with preeclampsia and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;359 (9321):1877-1890.
24. **Livingston JC, Livingston LW, Ramsey R et al.** Magnesium sulphate in women with mild preeclampsia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2003; 101(2):217-220.
25. **Witlin AG, Sibai BM.** Magnesium sulfate therapy in preeclampsia and eclampsia. *Obste. Gynecol.* 1998; 92:883-889.
26. www.cdc.gov.
27. **Schutte JM, Steegers EA, Schuitemaker NW et al.** Rise in the maternal mortality in the Netherlands. *BJOG.* 2010;117:399-406.
28. **Alexander JM, McIntyre DD, Leveno KJ et al.** Selective magnesium sulfate prophylaxis for the prevention of eclampsia in women with gestational hypertension. *Obstet Gynecol.* 2006;108:826-832.
29. **Sibai BM, Lipshitz J, Anderson GD et al.** Reassessment of intravenous MgSO₄ therapy in preeclampsia-eclampsia. *Obstet Gynecol.* 1981;57:199-202.
30. **Atkinson MW, Belfort MA, Saade GR et al.** The relation between magnesium sulfate therapy and fetal heart rate variability. *Obstet Gynecol.* 1994;83:967-970.
31. **Gray SE, Rodis JF, Lettieri L et al.** Effect of intravenous magnesium sulfate on the physical profile of the healthy preterm fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 170: 1131-1135.
32. **Berks D, Steegers EA, Molas M et al.** Resolution of hypertension and proteinuria after preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2009; 114:1307-1314.
33. **Yancey LM, Withers E, Bakes K et al.** Postpartum preeclampsia: Emergency department presentation and management. *J Emerg Med.* 2011;40:304-308.