

บทความพิเศษ

ความเข้าใจและแนวคิดเกี่ยวกับ ภาวะครรภ์เป็นพิษในปัจจุบัน

ปัญญา สนั่นพานิชกุล, พ.บ.*

Current Insight and Ideas about Preeclampsia.

Panya Sananpanichkul, M.D.*

* Department of Obstetrics and Gynecology, Prapokklao Hospital, Chanthaburi Province, Thailand

J Prapokklao Hosp Clin Med Educat Center 2015;32:364-376

บทนำ

จากข้อมูลขององค์การอนามัยโลก ในปี พ.ศ. 2553 พบมารดาเสียชีวิตทั่วโลกประมาณ 287,000 คน¹ และจากจำนวนการเสียชีวิต 800 คนต่อวันนั้น เกิดจากสาเหตุที่สามารถป้องกันได้² โดยร้อยละ 99 มักเป็นผู้อาศัยในชนบทและมีฐานะยากจน ของประเทศที่กำลังพัฒนา และเมื่อนำมาวิเคราะห์ถึงต้นเหตุแล้ว พบว่าภาวะความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์เป็นสาเหตุสำคัญอันดับสองของการเสียชีวิตและทุพพลภาพของมารดาและทารกทั่วโลกได้ร้อยละ 14² รองจากสาเหตุเรื่องการตกเลือดที่พบร้อยละ 27.1³

ภาวะความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์ (hypertensive disorders in pregnancy) สามารถจำแนกได้ 4 ชนิดคือ⁴

1. preeclampsia - eclampsia มีความดัน

โลหิตสูงหลังอายุครรภ์ 20 สัปดาห์ ร่วมกับตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะ หรือพบมี severe feature ของ preeclampsia

2. chronic hypertension เป็นภาวะความดันโลหิตสูงที่พบก่อนการตั้งครรภ์

3. chronic hypertension with superimposed preeclampsia เป็นความดันโลหิตสูงเรื้อรังที่พบร่วมกับ preeclampsia

4. gestational hypertension มีความดันโลหิตสูงอย่างเดียว พบในอายุครรภ์มากกว่า 20 สัปดาห์

ภาวะความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์ เป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยและมีพยาธิสภาพรุนแรงพบได้ร้อยละ 2 - 8⁵ แม้ปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุที่แท้จริงของภาวะความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์แบบ preeclampsia (ภาวะครรภ์เป็นพิษ) โดย

* กลุ่มงานสูติ-นรีเวชกรรม โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี

เฉพาะ severe preeclampsia แต่การศึกษาวิจัยในช่วงหลังมีความเห็นตรงกันว่าพยาธิสภาพหลักของภาวะครรภ์เป็นพิษ นั้นอยู่ที่รก และได้มีการแบ่งระยะของการดำเนินโรคออกเป็นสองระยะเพื่อให้ง่ายต่อความเข้าใจในการเกิดพยาธิสภาพ^{6,7,8} ดังนี้

ระยะแรก คือมีความผิดปกติของการฝังตัวของรก (abnormal placentation) ซึ่งจะไม่แสดงอาการทางคลินิก ระยะนี้มักเกิดขึ้นตั้งแต่ระยะแรกของการตั้งครรภ์

ระยะที่สอง เกิดในช่วงครึ่งหลังของการตั้งครรภ์ คือ มีความผิดปกติในการทำหน้าที่ของเนื้อเยื่อบุโพรงหลอดเลือด (endothelial dysfunction) อาการทางคลินิกที่แสดงให้เห็นได้แก่ ความดันโลหิตสูง ภาวะโปรตีนในปัสสาวะ และอาการตามระบบต่างๆ ของร่างกาย

อย่างไรก็ตาม การเปลี่ยนแปลงทั้งสองระยะนั้นเป็นกระบวนการที่ต่อเนื่องกัน ไม่สามารถแยกส่วนออกจากกันได้อย่างชัดเจน

ปัจจัยที่อาจเกี่ยวข้องกับการฝังตัวที่ผิดปกติของรก

แม้ข้อมูลในปัจจุบันจะยังไม่สามารถอธิบายได้ว่าอะไรคือสิ่งหรือปัจจัยทำให้รกรเกิดการฝังตัวที่ผิดปกติ แต่ก็มีหลายๆ ปัจจัยที่คิดว่าอาจเกี่ยวข้อง ได้แก่

ปัจจัยด้านระบบภูมิคุ้มกัน^{7,9}

รกและทารกในครรภ์ ทำหน้าที่เป็นตัวกระตุ้นหรือสารก่อภูมิคุ้มกัน (antigen) ทำให้เกิดความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันของหญิงตั้งครรภ์ ส่งเสริมให้เกิดภาวะครรภ์เป็นพิษ โดยมีกลไกคล้ายกับการเกิดระบบการปฏิเสธอวัยวะเทียมในผู้ป่วยที่เปลี่ยนอวัยวะ ทั้งนี้ความผิดปกติ

ของระบบภูมิคุ้มกันอาจเกิดขึ้นได้หลายรูปแบบ ได้แก่

- การหลั่งสาร tumor necrosis factor alpha (TNF- α) มากกว่าปกติ จนทำให้เกิดการเสื่อมสลายตัวของเซลล์ cytotrophoblast

- ความบกพร่องของกลไกยับยั้งการสร้างต่อต้านเนื้องอกและทารกในครรภ์ครั้งแรก ซึ่งเมื่อมีการสร้างภูมิคุ้มกันต่อเนื้องอกและทารกในครรภ์ ก็จะมีภาวะครรภ์เป็นพิษได้น้อยลงในครรภ์หลัง

- การตั้งครรภ์บางประเภทมีปริมาณเนื้องอกมากผิดปกติ เช่น การตั้งครรภ์ไข่ปลาอุก การตั้งครรภ์แฝด ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันของมารดาไม่สามารถต่อต้านสารก่อภูมิคุ้มกัน (antigen) ที่สร้างจากรกได้นำมาซึ่งภาวะครรภ์เป็นพิษ ที่พบได้ตั้งแต่ระยะแรกของการตั้งครรภ์

- การมีระดับปัจจัยต่อต้านการสร้างหลอดเลือด (antiangiogenic factors) มากเกินไป เช่น soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) ในการตั้งครรภ์ trisomy 13 ที่พบว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษสูงขึ้นถึงร้อยละ 30-40

- การลดลงของสาร immunosuppressive human leukocyte antigen G (HLA-G) ทำให้การฝังตัวของหลอดเลือดที่รกเข้าสู่หลอดเลือดแดง uterine ผิดปกติ และการเพิ่มขึ้นของเม็ดเลือดขาวชนิด T-helper 1 ทำให้เกิดการหลั่งสารอักเสบในกระแสเลือดเพิ่มมากขึ้น

- การลดลงของ HLA-E ในหญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะครรภ์เป็นพิษ ทำให้เกิดความผิดปกติในการรุกราน (abnormal invasion) เข้าสู่หลอดเลือดแดง spiral ของเซลล์ cytotrophoblast

ปัจจัยด้านพันธุกรรม^{7,9}

ภาวะครรภ์เป็นพิษ เป็นความผิดปกติที่อาจ

เกิดขึ้นจากหลายปัจจัย และมีส่วนของพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องด้วย (multifactorial, polygenic disorder) โดยจะพบภาวะครรภ์เป็นพิษเพิ่มมากขึ้นในหญิงตั้งครรภ์ที่มีประวัติของญาติสายตรงที่เคยเกิดภาวะนี้มาก่อน ทั้งนี้เชื่อว่าภาวะครรภ์เป็นพิษอาจเป็นผลมาจากการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยีน (gene) ที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์หรือกลไกทางเมตาบอลิซึมของทางร่างกาย ซึ่งถ่ายทอดจากมารดาและบิดา มีการค้นพบยีนที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมสมดุลของการไหลเวียนระบบหัวใจและหลอดเลือด (hemostatic and cardiovascular system) และการตอบสนองต่อปฏิกิริยาการอักเสบในร่างกาย ซึ่งมีความสัมพันธ์กับภาวะครรภ์เป็นพิษได้แก่ angiotensinogen บนตำแหน่ง 1-q 42-43 และ eNOS บนตำแหน่ง 7q36 เป็นต้น

ปัจจัยอื่น ๆ¹⁰

ได้แก่ ปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อมที่รบกวนปฏิกิริยาระหว่างเซลล์ trophoblast และเซลล์เยื่อบุโพรงมดลูก (decidua) และการเพิ่มขึ้นของ angiotensin II type 1 receptor autoantibody (AT1-AA) ทำให้เกิด abnormal invasion ของ trophoblast เป็นต้น

ความเข้าใจในเรื่อง “ความผิดปกติของการฝังตัวของรก”^{6,7,8,9}

การศึกษาทางพยาธิวิทยาของรกเปรียบเทียบระหว่างหญิงตั้งครรภ์ปกติและหญิงตั้งครรภ์ที่เกิดภาวะครรภ์เป็นพิษ พบพยาธิสภาพของรกที่แตกต่างกัน สามารถอธิบายพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษได้ กล่าวคือ

ในการตั้งครรภ์ปกติ เมื่อมีการฝังตัวของรกลึกเข้าไปในชั้นเยื่อบุโพรงมดลูก เซลล์ cytotrophoblast จะมีการแบ่งตัว แผ่ขยายลึกเข้าไปในชั้นเยื่อของหลอดเลือดแดง spiral ไปจนถึงชั้นกล้ามเนื้อ

เนื้อของหลอดเลือดแดง spiral ผลของการแผ่ขยายลึกเข้าไปนี้ทำให้หลอดเลือดแดง spiral มีการขยายตัว พบมีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางที่ใหญ่ขึ้น ทำให้ความต้านทานภายในโพรงหลอดเลือดลดลงอย่างมาก นอกจากนี้อิทธิพลจากฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen) ที่สูงขึ้นในขณะตั้งครรภ์ทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดแดง uterine ส่งผลให้เลือดไหลเข้าสู่หลอดเลือดแดงได้มากขึ้น และสะดวกขึ้น เกิดการกระตุ้นให้เนื้อเยื่อบุโพรงหลอดเลือดหลังสาร nitric oxide ที่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด ประกอบกับการตอบสนองต่อการออกฤทธิ์ของปัจจัยกระตุ้นการตีบของหลอดเลือดลดลง ทำให้เลือดยิ่งเข้าสู่รกมีปริมาณมากขึ้น และเพียงพอต่อความต้องการของทารกในครรภ์ กระบวนการนี้จะสิ้นสุดเมื่ออายุครรภ์ประมาณ 18 ถึง 20 สัปดาห์ นอกจากนี้ การแผ่ขยายของ cytotrophoblast เข้าไปในหลอดเลือดแดง spiral ยังมีการเปลี่ยนแปลงระดับโมเลกุลอีกหลายชนิด ได้แก่ cytokines, adhesive molecules, extracellular matrix molecules, metalloproteinases class Ib, major histocompatibility complex molecules และ histocompatibility leukocyte antigen (HLA-G) รวมทั้งเกิดการเปลี่ยนแปลงระดับโมเลกุลของโครงสร้างจากเนื้อเยื่อบุผิว (epithelium) ให้กลายเป็นเนื้อเยื่อบุโพรงหลอดเลือด (endothelium) ด้วย เรียกกระบวนการนี้ว่า “pseudovasculogenesis”

ขณะที่พยาธิสภาพการฝังตัวของรกในภาวะครรภ์เป็นพิษนั้น มีความแตกต่างออกไป กล่าวคือ หลังจาก สัปดาห์ที่ 14 ของการตั้งครรภ์ การแผ่ขยายของเซลล์ cytotrophoblast เข้าไปในหลอดเลือดแดง spiral จะเกิดขึ้นไม่สมบูรณ์ เป็นเพียงการรุกรานระดับตื้นๆ ไม่ถึงชั้นกล้ามเนื้อของ

หลอดเลือดแดง spiral เนื่องจากเกิดความล้มเหลวในการเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของโมเลกุลหลายชนิดดังกล่าวข้างต้น ส่งผลให้หลอดเลือดแดง spiral ไม่ขยายตัวหรือขยายตัวได้น้อยกว่าปกติ ขาดความยืดหยุ่นและมีแรงต้านทานในหลอดเลือดสูงมากกว่าการตั้งครรภ์ปกติ พบมีการตีบแคบของหลอดเลือดคล้ายกับที่พบในผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) ส่งผลให้การไหลเวียนของเลือดที่ผ่านเข้าสู่เนื้อรกและทารกในครรภ์น้อยลง ในระยะหลังของการตั้งครรภ์ จนทำให้รกรเกิดภาวะขาดเลือดและออกซิเจน (placental ischemia) และสุดท้ายจะชักนำให้เกิดภาวะเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) พยาธิสภาพที่เกิดขึ้นนี้หากเกิดขึ้นในหญิงตั้งครรภ์ที่มีโรคที่เกี่ยวข้องกับหลอดเลือดอยู่แล้ว เช่น เบาหวาน ความดันโลหิตสูงเรื้อรัง หรือโรคแพ้ภูมิตนเอง (SLE) ก็จะเป็นความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษสูงกว่าหญิงตั้งครรภ์ปกติ ทั้งนี้การฝังตัวที่ผิดปกติมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของภาวะครรภ์เป็นพิษ กล่าวคือยิ่งมีการฝังตัวผิดปกติมากเท่าไร ความรุนแรงของภาวะครรภ์เป็นพิษก็จะยิ่งเพิ่มมากขึ้น

ความเข้าใจในเรื่อง “ความผิดปกติของการทำหน้าที่ของเนื้อเยื่อบุโพรงหลอดเลือด (endothelial dysfunction)” ^{6,7,8,9}

การฝังตัวของรกที่ผิดปกติในระยะแรกของการตั้งครรภ์ส่งผลให้ มีการหลั่งสารต่างๆ ออกมาในกระแสเลือด ซึ่งทำให้เกิดความเสียหายแก่เซลล์เยื่อบุโพรงหลอดเลือด (endothelial cell injury) และเกิดภาวะขาดเลือดของเซลล์เยื่อบุโพรงหลอดเลือด (endothelial ischemia) ส่งผลกระตุ้นให้ร่างกายของหญิงตั้งครรภ์ดังกล่าวตอบสนองด้วย

การเกิดภาวะเครียดออกซิเดชัน

ภาวะเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) นี้เองเป็นจุดเริ่มต้นให้มีการหลั่งสารหลายๆ อย่างเข้าสู่กระแสเลือดของมารดา ได้แก่ oxidized lipid, cytokines, oxygen free radical ซึ่งเป็นพิษต่อเซลล์เยื่อบุโพรงหลอดเลือดรวมทั้ง sFlt-1 ที่เชื่อว่าเป็นสารต้นกำเนิดที่สำคัญของภาวะครรภ์เป็นพิษ นอกจากนี้ภาวะเครียดออกซิเดชันยังส่งผลกระทบต่อกระบวนการสร้าง nitric oxide ซึ่งมีหน้าที่สำคัญในการควบคุมความยืดหยุ่นของหลอดเลือดและการฝังตัวของรก ทั้งยังรบกวนสมดุลของสาร prostaglandins ด้วย ส่งผลให้เกิดการสะสมของกลุ่มเซลล์ lipid-laden macrophages ที่ใต้ชั้นเยื่อบุโพรงหลอดเลือด และทำให้หลอดเลือดตีบจนเกิดการแข็งตัวของหลอดเลือดขนาดเล็ก

ผลจากการทำงานที่ผิดปกติของเนื้อเยื่อบุโพรงหลอดเลือดนี้เองทำให้เกิดอาการและอาการแสดงออกของภาวะครรภ์เป็นพิษ ซึ่งสามารถตรวจพบได้ในหญิงตั้งครรภ์ ได้แก่

- อาการบวมตามแขนขา จากความสามารถในการซึมผ่านของหลอดเลือดที่มากขึ้น (vascular hyperpermeability) ทำให้เกิดการรั่วซึมของสารน้ำออกจากหลอดเลือดมากขึ้น พบร่วมกับ การลดลงของระดับอัลบูมินในกระแสเลือด

- แนวโน้มของการอุดตันของหลอดเลือดง่ายขึ้น (thrombophilia)

- ความดันโลหิตสูง (hypertension) เพื่อชดเชยกับปริมาตรเลือดที่ลดลงจากการตีบตัวของหลอดเลือดแดง uterine

- การทำงานที่ผิดปกติของเนื้อเยื่อผิวในระดับทำให้เกิดกลุ่มอาการ HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count)

- การทำงานที่ผิดปกติของเนื้อเยื่อผิวใน

สมองกระตุ้นให้เกิดการชัก

- การขาด vascular endothelial growth factor (VEGF) ในเซลล์โพโดไซท์ (podocyte) ทำให้มีการตีบของหลอดเลือดฝอยที่หน่วยไต (endotheliosis) ส่งผลให้การกรองของเสียของไตผิดปกติ ทำให้ตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะ นอกจากนี้ ยังกระตุ้นให้เกิดการแตกตัวของเม็ดเลือดแดง (microangiopathic hemolytic anemia) อีกด้วย

ความเข้าใจในเรื่อง “ปัจจัยส่งเสริมและต่อต้านการสร้างหลอดเลือด (angiogenic and anti-angiogenic factors)”

การศึกษาในปัจจุบันเชื่อว่าต้นเหตุของการเกิดอาการและอาการแสดงออกของภาวะครรภ์เป็นพิษ เป็นผลมาจากความไม่สมดุลของปัจจัยส่งเสริมและต่อต้านการสร้างหลอดเลือด ซึ่งมีปัจจัยที่สำคัญได้แก่

1. vascular endothelial growth factor (VEGF)^{7,8,11,12}

VEGF สร้างจากรก เป็นปัจจัยข้างต้นที่สำคัญสำหรับการสร้างหลอดเลือด ในการตั้งครรภ์ปกติ สารนี้ออกฤทธิ์โดยการจับตัวรับที่สำคัญ 2 ชนิด ได้แก่ fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) หรือ vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR-1) และ kinase domain region (FLK/KDR) หรือ vascular endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR-2) ออกฤทธิ์ทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดที่ผ่านการออกฤทธิ์ของ nitric oxide และ prostacyclin ทำให้ความยืดหยุ่นของหลอดเลือดมากขึ้น ส่งผลให้แรงต้านทานภายในหลอดเลือดลดลง ช่วยควบคุมระดับความดันโลหิตให้สมดุล นอกจากนี้ยังพบว่า VEGF ยังมีฤทธิ์ซ่อมแซมหน่วยไต (glomerulus) ที่เสียหายและส่งเสริมให้ไตขับของเสียดีขึ้น

2. placental like growth factor (PLGF)^{7,11,14}

PLGF สร้างจากรก ออกฤทธิ์ส่งเสริมการสร้างหลอดเลือดรวมทั้งเพิ่มคุณสมบัติการซึมผ่านของหลอดเลือด และเป็นปัจจัยที่ช่วยขยายสัญญาณของ VEGF โดยการแย่งจับกับ sFlt-1 ในการตั้งครรภ์ปกติ PLGF จะเพิ่มขึ้นสูงสุดที่อายุครรภ์ 29-32 สัปดาห์ หลังจากนั้นจะค่อยๆ ลดลงสำหรับสตรีตั้งครรภ์ที่เกิดภาวะครรภ์เป็นพิษจะพบว่าระดับ PLGF มีปริมาณลดลงในกระแสเลือดมารดา เนื่องจากถูกจับโดย sFlt-1 ซึ่งปริมาณ sFlt-1 จะสูงขึ้นในช่วงอายุครรภ์ 33-36 สัปดาห์จนกระทั่งคลอด ด้วยเหตุนี้ยิ่งปริมาณของ sFlt-1 ในกระแสเลือดของหญิงตั้งครรภ์สูงขึ้นมากเท่าไร ปริมาณ PLGF ก็ลดลงมากเท่านั้น ทั้งนี้ระดับของ sFlt-1 จะเพิ่มขึ้นในขณะที่ ระดับ PLGF จะลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ประมาณ 5 สัปดาห์ก่อนเกิดอาการและอาการแสดงของภาวะครรภ์เป็นพิษ

3. soluble fms tyrosine kinase-1 (sFlt-1)^{6,7,14}

sFlt-1 สร้างจากรก มีโครงสร้างคล้าย VEGF แต่มีองค์ประกอบบางส่วนขาดหายไป ปัจจุบันพบว่าหญิงตั้งครรภ์ที่เกิดภาวะครรภ์เป็นพิษจะมีความบกพร่องของการสร้างหลอดเลือดใหม่ โดยปัจจัยที่สำคัญคือ พบ sFlt-1 สูงขึ้น และมีระดับ free VEGF ที่ต่ำกว่าปกติ จนถึงต่ำมากๆ ทำให้เกิดสภาวะ “anti-angiogenic state” ในทางเวชปฏิบัติจึงไม่นำ VEGF มาใช้เป็นตัวคัดกรองของภาวะครรภ์เป็นพิษ

ขณะที่การเพิ่มขึ้นของระดับ sFlt-1 ซึ่งสร้างจากรกนี้เองเชื่อว่าเป็นอีกกลไกที่สำคัญของการเกิดภาวะภาวะครรภ์เป็นพิษโดยสามารถตรวจพบระดับ sFlt-1 ในกระแสเลือดของหญิงตั้งครรภ์ที่เกิดภาวะครรภ์เป็นพิษสูงขึ้นตามอายุครรภ์โดย

เฉพาะภายหลังอายุครรภ์ 35 สัปดาห์และ จะลดลงภายหลังการคลอด ผลจากการเพิ่มขึ้นของ sFlt-1 ทำให้ nitric oxide (ซึ่งถูกกระตุ้นด้วย VEGF และออกฤทธิ์ทำให้เลือดขยายตัว) ออกฤทธิ์ได้น้อยลง และส่งผลให้เกิดความดันโลหิตสูง นอกจากนี้ sFlt-1 ยังออกฤทธิ์ต้าน VEGF-A ที่หน่วยไตทำให้เกิด glomerular endotheliosis ส่งผลให้ตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะ

ปริมาณของ sFlt-1 จะสูงขึ้นแปรผันโดยตรงกับความรุนแรงของการพบโปรตีนในปัสสาวะและแปรผกผันกับจำนวนเกล็ดเลือด อายุครรภ์ และน้ำหนักทารกแรกเกิดเมื่อเปรียบเทียบกับอายุครรภ์ ทั้งนี้ระดับ sFlt-1 จะเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญประมาณ 5 สัปดาห์ก่อนเกิดอาการและอาการแสดงของภาวะครรภ์เป็นพิษดังที่ได้กล่าวไว้ก่อนหน้านี้

4. soluble endoglin (sENG)^{10,11}

การเพิ่มขึ้นของ sFlt-1 ทำให้เกิดการตีบของหลอดเลือดฝอยของหน่วยไต พบโปรตีนในปัสสาวะ และความดันโลหิตสูง แต่ไม่สามารถอธิบายเหตุผลของ intrauterine growth restriction การทำงานของตับผิดปกติ และภาวะเกล็ดเลือดต่ำที่เกิดขึ้นในกลุ่มอาการ HELLP ได้

endoglin เป็น receptor ที่อยู่บนผิวเซลล์เนื้อเยื่อบุโพรงหลอดเลือด (endothelium) และเซลล์ syncytiotrophoblast จะจับกับ transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1) และ transforming growth factor beta 3 (TGF- β 3) ออกฤทธิ์ทำให้เกิดการย้ายที่และการเพิ่มจำนวนของเซลล์เนื้อเยื่อบุโพรงหลอดเลือด การขาด endoglin ในสัตว์ทดลองส่งผลให้เกิดความผิดปกติในการเจริญของหลอดเลือดและทำให้เสียชีวิตในที่สุด

การวินิจฉัยภาวะครรภ์เป็นพิษ

ในสมัยก่อน แบ่งภาวะครรภ์เป็นพิษตามลักษณะทางคลินิก โดยอ้างอิงตามเกณฑ์การวินิจฉัยโรคของ American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) ปี พ.ศ. 2545 โดยกำหนดความรุนแรงเป็น preeclampsia, severe preeclampsia, eclampsia และ HELLP syndrome ดังนี้⁴

- preeclampsia คือ ความดันโลหิตสูงมากกว่าหรือเท่ากับ 140/90 มิลลิเมตรปรอท ร่วมกับมีโปรตีนในปัสสาวะ (≥ 0.3 g ในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง หรือ urine dipstick 1+) และเกิดเมื่ออายุครรภ์มากกว่า 20 สัปดาห์

- severe preeclampsia คือ preeclampsia ที่พบร่วมกับข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ คือ⁴

1. ความดันโลหิต systolic สูงมากกว่าหรือเท่ากับ 160 มิลลิเมตรปรอท หรือความดันโลหิต diastolic มากกว่าหรือเท่ากับ 110 มิลลิเมตรปรอท ในการวัด 2 ครั้งที่ห่างกันอย่างน้อย 6 ชั่วโมง

2. พบโปรตีนในปัสสาวะมากกว่าหรือเท่ากับ 5 กรัมใน 24 ชั่วโมง หรือตรวจ urine dipstick พบมากกว่าหรือเท่ากับ 3+ ติดต่อกันสองครั้ง ในปัสสาวะที่เก็บห่างกันอย่างน้อย 4 ชั่วโมง

3. ปัสสาวะน้อยกว่า 500 มิลลิลิตรใน 24 ชั่วโมง

4. ตามัว ปวดศีรษะ (cerebral or visual disturbance)

5. pulmonary edema หรือเกิด cyanosis

6. จุกแน่นใต้ลิ้นปี่ หรือปวดใต้ชายโครงขวา

7. การทำงานของตับผิดปกติ พบระดับเอนไซม์ตับสูงผิดปกติ

8. thrombocytopenia (เกร็ดเลือดน้อยกว่า 100,000 cell/mm³)

9. ทารกโตช้าในครรภ์

- Eclampsia คือ preeclampsia ที่มีการชักแบบ grand mal

- HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) คือ

preeclampsia ที่มีการทำงานของตับที่ผิดปกติ

ทำให้มีการเพิ่มขึ้นอย่างมากของเอ็นไซม์ตับ พบการแตกสลายของเม็ดเลือดแดง และพบเกล็ด

เลือดต่ำ

ตารางที่ 1 การวินิจฉัยความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์อ้างอิงตามเกณฑ์ของ American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) ในปี พ.ศ. 2556¹⁵

Disorder	Comments
Pre-existing (chronic) hypertension	This is defined as hypertension that develops either pre-pregnancy or at < 20+0 weeks' gestation
With comorbid condition(s)	Comorbid conditions (e.g., pre-gestational type I or II diabetes mellitus or kidney disease) warrant tighter BP control outside of pregnancy because of their association with heightened cardiovascular risk.
With evidence of preeclampsia	This is also known as superimposed preeclampsia, and is defined by the development of one or more of the following at ≥ 20 weeks: • resistant hypertension, or • new or worsening proteinuria, or • one or more adverse conditions,* or • one or more severe complications.* Severe preeclampsia is defined as preeclampsia with one or more severe complications.
Gestational hypertension	This is defined as hypertension that develops for the first time at ≥ 20+0 weeks' gestation.
With comorbid condition(s)	Comorbid conditions (e.g., pre-gestational type I or II diabetes mellitus or kidney disease) warrant tighter BP control outside of pregnancy because of their association with heightened cardiovascular risk.
With evidence of preeclampsia	Evidence of preeclampsia may appear only many weeks after the onset of gestational hypertension. Preeclampsia is defined as gestational hypertension with one or more of the following: • new proteinuria, or • one or more adverse conditions,* or • one or more severe complications.* Severe preeclampsia is defined as preeclampsia with one or more severe complications.
Preeclampsia	Preeclampsia may arise de novo. It is defined as gestational hypertension with one or more of the following: • new proteinuria, or • one or more adverse conditions,* or • one or more severe complications.* Severe preeclampsia is defined as preeclampsia with one or more severe complications.
Other hypertensive effects†	
Transient hypertensive effect	Elevated BP may be due to environmental stimuli, e.g., the pain of labour.
White-coat hypertensive effect	This is defined as BP that is elevated in the office (sBP ≥ 140 mmHg or dBP ≥ 90 mmHg), but consistently normal outside of the office (< 135/85 mmHg) by ABPM or HBPM
Masked hypertensive effect	This is defined as BP that is consistently normal in the office (sBP < 140 mmHg or dBP < 90 mmHg), but elevated outside of the office (≥ 135/85 mmHg) by ABPM or repeated HBPM.

sBP: systolic BP; dBP diastolic BP; ABPM: ambulatory BP monitoring; HBPM: home BP monitoring

*Adverse conditions and severe complications of preeclampsia are defined in Table 3.

†These may occur in women whose BP is elevated at < 20+0 or ≥ 20+0 weeks who are suspected of having pre-existing or gestational hypertension/preeclampsia, respectively.

ปัจจุบัน การวินิจฉัยความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์อ้างอิงตามเกณฑ์ของ American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) ในปี พ.ศ. 2555¹⁵ ได้มีการเปลี่ยนแปลงเล็กน้อย

ดังแสดงในตารางที่ 1 ส่วนการวินิจฉัยภาวะครรภ์เป็นพิษ หรือ preeclampsia ได้เปลี่ยนแปลงไป โดย แบ่งเป็น preeclampsia without severe feature และ preeclampsia with severe feature

โดยที่ “severe feature” ประกอบด้วย¹⁵

1. ความดันโลหิต systolic สูงมากกว่าหรือเท่ากับ 160 มิลลิเมตรปรอท หรือความดันโลหิต diastolic สูงกว่าหรือเท่ากับ 110 มิลลิเมตรปรอท วัดในขณะที่นอนพักห่างกันอย่างน้อย 4 ชั่วโมง (นอกจากมีการให้ยาลดความดันมาก่อน)
2. thrombocytopenia (เกล็ดเลือดน้อยกว่า $100,000 \text{ cell/mm}^3$)
3. ระดับเอนไซม์ตับสูงอย่างน้อย 2 เท่าของปกติ ปวดจุกแน่นใต้ลิ้นปี่ ที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ยารักษาโรคอื่น
4. พบมีการทำงานที่ผิดปกติของไตที่ไม่เคยเป็นมาก่อน (new development of renal insufficiency) โดยพบ creatinine มากกว่า 1.1 mg/dL , หรือเพิ่มเป็น 2 เท่า โดยที่ไม่มีโรคไตมาก่อน
5. pulmonary edema
6. รอยโรคใหม่ของสมอง (new-onset cerebral disturbance) หรือ ตาฝ้า (visual disturbances)

ในเวชปฏิบัติทางสูติศาสตร์ เราสามารถวินิจฉัยภาวะครรภ์เป็นพิษได้จากการตรวจพบความดันโลหิตสูงภายหลังอายุครรภ์ 20 สัปดาห์ หรือตรวจพบอาการแสดงที่รุนแรงของระบบต่างๆ ในร่างกาย¹⁵ ส่วนการพบโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 0.3 กรัมในน้ำปัสสาวะ 24 ชั่วโมง หรือ แม้แต่การดู protein/creatinine ratio ที่มากกว่า 0.3 mg/dL นั้น ปัจจุบันไม่ได้ถูกแนะนำให้ตรวจเพื่อใช้ในการวินิจฉัยโรค (ตาม guideline ใหม่ของ American college of Obstetricians and Gynecologists – พ.ศ. 2556) อีกทั้งไม่แนะนำให้ตรวจปัสสาวะด้วยแถบตรวจหรือ urine dipstick ยกเว้นในสถานที่ที่ไม่สะดวกในการตรวจด้วยวิธีอื่น¹⁵

หลักสำคัญของการรักษาหญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะ severe preeclampsia หรือ preeclampsia with severe feature คือ การป้องกันชัก การควบคุมความดันโลหิต การยุติการตั้งครรภ์ และการป้องกันภาวะแทรกซ้อน ในส่วนของยาที่ใช้ป้องกันการชักนั้น พบว่า แมกนีเซียมซัลเฟต ยังคงเป็นยาที่ใช้ป้องกันชักได้ดีที่สุด¹⁶

วิธีการให้แมกนีเซียมซัลเฟตสำหรับป้องกันการชักในรายที่ได้รับการวินิจฉัยว่า preeclampsia with severe feature หรือ severe preeclampsia และ/หรือ eclampsia ประกอบด้วย

- loading dose ให้แมกนีเซียมซัลเฟต 4-6 กรัมละลายในสารน้ำ ทางหลอดเลือดดำในเวลาไม่น้อยกว่า 20 นาที
- maintenance dose ให้แมกนีเซียมซัลเฟต หยดทางหลอดเลือดดำด้วยอัตรา 1-2 กรัมต่อชั่วโมง

การเฝ้าระวังระดับของแมกนีเซียมซัลเฟตในเลือด ทำโดยการเจาะติดตามระดับของแมกนีเซียมซัลเฟตในซีรัมทุก 4 ชั่วโมง ซึ่งระดับของแมกนีเซียมซัลเฟตในซีรัมที่ต้องการ อยู่ในช่วง $4-8 \text{ mg/dL}$ รวมทั้งการเฝ้าดูอาการทางคลินิกที่จะต้องให้ความสนใจคือ ตรวจไม่พบปฏิกิริยาสะท้อน (reflex เป็น 0) อัตราการหายใจช้ากว่า 12-14 ครั้งต่อนาที หรือปัสสาวะออกน้อยกว่า 25-50 มิลลิลิตรต่อชั่วโมงหรือ 100 มิลลิลิตร ต่อ 4 ชั่วโมง ในกรณีเช่นนี้ ระดับของแมกนีเซียมซัลเฟตในซีรัมอาจจะมากเกินไป ดังนั้น จึงควรเตรียม antidote คือ ร้อยละ 10 calcium gluconate ขนาด 10 มิลลิลิตรไว้ให้พร้อมใช้ได้เสมอ การให้แมกนีเซียมซัลเฟต จะให้จนหลังคลอดครบ 24 ชั่วโมง

ความคาดหวังของสูติแพทย์ก็คือสามารถ

วินิจฉัยภาวะครรภ์เป็นพิษ ได้ครบถ้วนตามเกณฑ์ และให้การรักษาได้อย่างทันที่ ทั้งนี้การตรวจหาโปรตีนในปัสสาวะเพื่อการวินิจฉัยยังเป็นที่นิยมตรวจด้วยแถบตรวจปัสสาวะแทนการเก็บตรวจปัสสาวะ 24 ชั่วโมงเพราะมีความสะดวกและรวดเร็วกว่า แม้ว่าปัจจุบัน การวินิจฉัยภาวะครรภ์เป็นพิษ จะไม่ได้ให้ความสำคัญกับการตรวจ urine dipstick แล้วก็ตาม ส่วนการเก็บปัสสาวะตรวจหาโปรตีนในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงเพื่อประโยชน์ในการประเมินความรุนแรงของโรค จะทำในบางรายที่ยังไม่สามารถวินิจฉัยได้ชัดเจนโดยมักจะแนะนำหญิงตั้งครรภ์ให้นอนพักในโรงพยาบาลเพื่อเฝ้าสังเกตอาการ ในส่วนการดูแลรักษาในโรงพยาบาลพระปกเกล้า นั้นพบว่าเมื่อได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น pregnancy with severe preeclampsia หรือ eclampsia จะมีการให้แมกนีเซียมซัลเฟตทางหลอดเลือดดำ เพื่อป้องกันชักในผู้ป่วยทุกราย และเป็นการให้ ผ่าน infusion pump โดยไม่มีการฉีดแมกนีเซียมซัลเฟตเข้ากล้ามเนื้อสะโพก แต่ยังไม่มีการเจาะเลือดเพื่อหาระดับแมกนีเซียมในเลือดทุกราย อย่างไรก็ตาม ยังคงพบหญิงตั้งครรภ์ ที่ได้รับการวินิจฉัยว่า เป็น severe preeclampsia และมีอาการชักในระหว่างรอคลอดและหรือหลังคลอดได้ประมาณ 1-3 รายต่อปี แม้ว่าทางแผนกสูติ นรีเวชกรรม โรงพยาบาลพระปกเกล้ามีเป้าหมายที่จะลดอัตราการชักจาก eclampsia ลงเป็นร้อยละ 0 ก็ตาม ดังนั้นการปรับเปลี่ยนเรื่องการติดตามระดับของแมกนีเซียมซัลเฟตในเลือดทุก 4 ชั่วโมง

ในหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับแมกนีเซียมซัลเฟตทุกราย และการเฝ้าระวังติดตามอาการทางคลินิก เช่น deep tendon reflex จำนวนครั้งการหายใจ ปริมาณปัสสาวะที่ออกใน 1 ชั่วโมง โดยทำเป็นใบตารางบันทึกในแต่ละชั่วโมง รวมทั้งการประคบแพทย์ แพทย์ประจำบ้าน แพทย์ให้ทุน จนถึงระดับนิสิตแพทย์ให้มีความรู้ และตระหนักถึงภาวะแทรกซ้อน เพื่อให้การเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนของโรค และภาวะแทรกซ้อนของการให้แมกนีเซียมซัลเฟตได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิด อาจช่วยในการลดภาวะ eclampsia ลงได้

การให้ยาลดความดันโลหิตพบว่ายาลดความดันแต่ละชนิดไม่มีความแตกต่างอย่างชัดเจนในเรื่องผลการลดความดันโลหิต¹⁷ แต่อาจมีผลข้างเคียงอื่นๆ ต่างกัน เช่น ยากลุ่ม beta blocker มีผลทำให้ ทารกตัวเล็ก น้ำหนักน้อย¹⁶ โรงพยาบาลพระปกเกล้าให้ยาลดความดันโลหิตเป็น nicardipine HCl (กลุ่ม calcium channel blocker) บริหารยาทางหลอดเลือดดำเริ่มด้วยขนาด 5 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง โดยสามารถเพิ่มยาได้ครั้งละ 2 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง ภายใน 5-15 นาที ถ้าการตอบสนองไม่ดี ส่วนยา hydralazine (กลุ่ม smooth muscle relaxant) นั้น อาจรับประทานขณะตั้งครรภ์ และภายหลังคลอดเมื่อพบว่ายังมีความดันโลหิตสูงหลังคลอด พบว่าสามารถลดความดันโลหิตได้ดี บริหารยาสะดวก และไม่พบผลข้างเคียงใดๆ ส่วนยาลดความดันโลหิตที่แนะนำให้ใช้โดย ACOG นั้น ได้แสดงในตารางที่ 2¹⁵

ตารางที่ 2 ยาลดความดันโลหิตที่แนะนำให้ใช้เมื่อความดันโลหิตมากกว่าหรือเท่ากับ 160/100 mmHg¹⁵

Agent	Dosage	Onset	Peak	Duration	Comments
Labetalol	Start with 20 mg IV; repeat 20 to 80 mg IV q 30 min, or 1 to 2 mg/min, max 300 mg (then switch to oral)	5 min	30 min	4 hr	Best avoided in women with asthma or heart failure. Neonatology should be informed if the woman is in labour, as parenteral labetalol may cause neonatal bradycardia.
Nifedipine	5 to 10 mg capsule to be swallowed, or bitten then swallowed, every 30 min	5 to 10 min	30 min	~6 hr	Staff should be aware of the distinction between short-acting nifedipine capsules used to treat severe hypertension and both the intermediate-acting PA tablet (which can be used for treatment of non-severe or severe hypertension), and the slow-release tablets (XL) that are used for non-severe hypertension.
Hydralazine	Start with 5 mg IV; repeat 5 to 10 mg IV every 30 min, or 0.5 to 10 mg/hr IV, to a maximum of 20 mg IV (or 30 mg IM)	5 min	30 min		May increase the risk of maternal hypotension.

IV: intravenous; IM: intramuscular; PA: prolonged action; XL: slow release

การรักษากรณี severe preeclampsia หรือ preeclampsia with severe feature ที่มีอายุครรภ์ยังไม่ครบกำหนดคลอด ยังมีความเห็นที่แตกต่างกัน เนื่องจากการรอเพื่อให้ทารกสมบูรณ์มากขึ้น กลับมีแนวโน้มเพิ่มอันตรายจากตัวโรคและภาวะแทรกซ้อนต่อมารดามากขึ้น ที่โรงพยาบาลพระปกเกล้าได้ให้การรักษายุติการตั้งครรภ์ใน severe preeclampsia ดังนี้

- กรณีอายุครรภ์มากกว่า 34 สัปดาห์จะยุติการตั้งครรภ์ทันที
- ถ้าอายุครรภ์น้อยกว่า 22 สัปดาห์จะให้การสิ้นสุดการตั้งครรภ์
- กรณีอายุครรภ์ระหว่าง 24-34 สัปดาห์จะให้ corticosteroids มารดาก่อน เพื่อป้องกันการเกิด respiratory distress syndrome ในทารกหลังคลอด ยกเว้นมีข้อบ่งชี้ที่จำเป็นต้องยุติการตั้งครรภ์แบบเร่งด่วน ซึ่งการให้ corticosteroids แก่ มารดาก่อนที่จะยุติการตั้งครรภ์นั้น พบว่ายังปลอดภัยต่อมารดา

ภาวะ eclampsia เป็นสาเหตุการเสียชีวิตของมารดาทั่วโลกประมาณ 50,000 คนต่อปี⁴ เนื่องจากภาวะ eclampsia มีพยาธิสภาพของโรค

และภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง ผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงควรได้รับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต (intensive care unit) ทุกราย แต่ในปัจจุบันยังให้การดูแลที่ห้องคลอด ซึ่งยังมีข้อจำกัดของเครื่องมือ อุปกรณ์ และกำลังเจ้าหน้าที่ การรักษาภาวะ eclampsia นั้นทั้งในขณะชักและเพื่อป้องกันการชักซ้ำ ทำโดยการให้แมกนีเซียมซัลเฟตขนาด 2 กรัม ทางหลอดเลือดดำ ซึ่งพบว่าได้ผลดีกว่าการใช้ยาชนิดอื่นเช่น phenytoin หรือ diazepam^{7,18} ในโรงพยาบาลพระปกเกล้า โดยเฉพาะที่ห้องฉุกเฉิน ไม่ได้ให้แมกนีเซียมซัลเฟตขณะมีการชักเนื่องจากเป็นภาวะฉุกเฉินทำให้เตรียมยาไม่ทัน จึงมักจะทำให้เป็น diazepam 10 มิลลิกรัมฉีดเข้าเส้นเลือด ซึ่งก็ได้ผลในการหยุดอาการชัก แต่เนื่องจากผลของยาจะทำให้มีอาการง่วง ซึม ซึ่งอาจทำให้การประเมิน neurological sign ในภายหลัง ทำได้ยากลำบากยิ่งขึ้น เนื่องจากการชัก หรือภาวะแทรกซ้อนจากการชัก อาจทำให้มีสมองขาดเลือด หรือเลือดออกในสมองได้ ส่วนการชักที่เกิดในห้องคลอดยังคงได้รับแมกนีเซียมซัลเฟต แต่เนื่องจากบรรจุภัณฑ์ของแมกนีเซียมซัลเฟต (ดังแสดงในรูปที่ 1) อาจทำให้เกิดความล่าช้าขึ้นได้ การพัฒนาผลิตภัณฑ์

บรรจุยาแมกนีเซียมซัลเฟตให้เป็น Ampule 50-100 มิลลิลิตรแทนที่การเป็น vial ปริมาณ 1-10 มิลลิลิตรที่ต้องหักหลอดก่อนใช้ จะทำให้การ

บริหารยาในภาวะฉุกเฉิน ทำได้สะดวกรวดเร็วมากยิ่งขึ้น ส่วนยาป้องกันการชักช้านั้น ยังคงให้เป็นแมกนีเซียมซัลเฟตทั้งหมด



รูปที่ 1 จำนวน $MgSO_4$ ที่ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ และที่ผสมในน้ำเกลือ 1,000 มิลลิลิตร ในการให้ครั้งแรก

การป้องกันภาวะ pregnancy induced hypertension

แม้ว่าสาเหตุของภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ของภาวะครรภ์เป็นพิษนี้จะยังไม่รู้แน่ชัด แต่เนื่องจากพบว่าในหญิงตั้งครรภ์บางกลุ่มมีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษสูงกว่าในกลุ่มอื่นๆ เช่น ในครรภ์แรกที่เกิดจากการสัมผัสกับเนื้อรก (chorionic villi) เป็นครั้งแรก ในครรภ์แฝดหรือในครรภ์ไปปลาอกที่คิดว่าเนื่องจากการสัมผัสกับเนื้อรกมากกว่าปกติ ในหญิงตั้งครรภ์ที่เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือเป็นโรคไตก่อนตั้งครรภ์ รวมทั้งในหญิงตั้งครรภ์ที่มีประวัติครอบครัวหรือมีพันธุกรรมชักนำให้เกิดความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์⁷

เนื่องจากปัจจุบันยังไม่ทราบพยากรณ์กำเนิดของโรคแน่นอน ดังนั้นจึงยังไม่สามารถป้องกันการเกิดโรคได้โดยทั้งหมด โรงพยาบาลพระปกเกล้าส่วนใหญ่ตรวจคัดกรองจากปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคได้แก่ มารดาอายุมากกว่า 35 ปี

ประวัติในครอบครัวเป็น PIH ความดันโลหิตสูงเรื้อรัง โรคไตเรื้อรัง โรคเบาหวาน ครรภ์แฝดและครรภ์แรก เป็นต้น เพื่อเฝ้าระวังการเกิดโรค พบเป็นการตั้งครรภ์แรกร้อยละ 40-60 และมีอายุน้อยกว่า 20 ปีหรือมากกว่า 35 ปีถึงร้อยละ 50

แนวความรู้อื่นๆ ในการป้องกัน preeclampsia ได้แก่ การรับประทานแคลเซียมเสริมระหว่างตั้งครรภ์โดยเฉพาะในหญิงตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคและในกลุ่มที่ได้รับแคลเซียมจากอาหารปริมาณน้อย และมีความพร่องแคลเซียม⁴ ดังนั้นสูติแพทย์และพยาบาลควรให้แคลเซียมเสริมแก่หญิงตั้งครรภ์ทุกราย ซึ่งสามารถทำได้ง่ายและปลอดภัยต่อทั้งมารดาและทารก ประกอบกับแคลเซียมมีราคาถูก และหาได้ในโรงพยาบาลทั่วไป รวมทั้งในสถานบริการสาธารณสุขทุกระดับ จึงควรขยายผลให้ครอบคลุมทั่วจังหวัด โดยผ่านคณะกรรมการอนามัยแม่และเด็กของจังหวัดจันทบุรี หรือการจัดประชุมวิชาการระหว่างโรงพยาบาลชุมชนและโรงพยาบาลพระปกเกล้า เพื่อเน้นให้

เห็นถึงความจำเป็นดังกล่าว

การรับประทาน aspirin (antiplatelet) ในขนาดต่ำๆ ในหญิงตั้งครรภ์เสี่ยงสูงต่อการเกิดโรค¹⁵ พบว่ามีประโยชน์ปานกลางในการป้องกัน preeclampsia และลดภาวะแทรกซ้อน² เช่น ทารกตัวเล็กหรือเสียชีวิต ควรเริ่มให้ตั้งแต่อายุครรภ์ 12-18 สัปดาห์ ในขนาด 60-80 มิลลิกรัม ต่อวัน และหยุดให้ยาเมื่ออายุครรภ์ 36 สัปดาห์ หรือ 1 สัปดาห์ก่อนคลอด

การนอนพักหรือจำกัดกิจกรรม ยังไม่พบว่ามีประโยชน์ที่แน่นอนในการป้องกันหรือลดภาวะความดันโลหิตสูงระหว่างตั้งครรภ์⁴ ดังนั้นไม่ควรจำกัดกิจกรรมในหญิงตั้งครรภ์ทุกราย ควรพิจารณาตามสมควรเฉพาะราย

โดยสรุปภาวะครรภ์เป็นพิษเป็นภาวะวิกฤติหนึ่งที่เกิดขึ้นในขณะตั้งครรภ์รวมทั้งอาจครอบคลุมไปจนถึงหลังคลอด ซึ่งก่อให้เกิดทุพพลภาพทั้งต่อมารดาและทารกได้ การเข้าใจในพยาธิสรีรวิทยาของโรคที่แม้ว่าในปัจจุบันจะยังไม่สามารถทำให้กระจ่างได้ทั้งหมดก็ตาม น่าจะเป็นประโยชน์ต่อการเฝ้าระวัง ป้องกัน ติดตาม และดูแลหญิงตั้งครรภ์ให้ผ่านพ้นภาวะวิกฤตินี้ไปได้ด้วยดีเพื่อการบรรลุเป้าหมายของการสาธารณสุขเพื่อลูกเกิดรอด แม่ปลอดภัย

ผู้วิจัยมีข้อเสนอแนะจากการศึกษาว่าการให้แคลเซียมเสริมในระหว่างการตั้งครรภ์ในหญิงตั้งครรภ์ที่ขาดแคลเซียม จะช่วยป้องกันภาวะครรภ์เป็นพิษได้ การให้ aspirin พบว่ามีประโยชน์ในการป้องกันและลดภาวะแทรกซ้อนของภาวะครรภ์เป็นพิษได้ โดยควรให้ในช่วงปลายไตรมาสแรก ส่วนการตรวจคัดกรองหญิงตั้งครรภ์ที่เสี่ยงสูงต่อการเกิดความดันโลหิตสูงระหว่างตั้งครรภ์ การให้ความรู้และคำแนะนำเพื่อเฝ้าระวังอาการที่

รุนแรงมากขึ้น รวมทั้งการติดตามระดับแมกนีเซียมในเลือดในระหว่างการดูแล น่าจะช่วยลดจำนวนผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของโรค หรือภาวะแทรกซ้อนของภาวะครรภ์เป็นพิษลงได้

เอกสารอ้างอิง

1. WHO, UNICEF, UNFPA, The World Bank. Trends in maternal mortality: 1990 to 2010. Geneva: WHO; 2012.
2. WHO. Maternal mortality. [Internet] [cited 2015 April 6]. Available from URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs348/en/>
3. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. Lancet Glob Health 2014; 2: e323-33.
4. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. Obstet Gynecol 2002 ; 99:159-67.
5. World Health Organization International Collaborative Study of Hypertensive Disorders in Pregnancy. Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1988; 158: 80-3.
6. Stocks G. Preeclampsia: pathophysiology, old and new strategies for management. Eur J Anaesthesiol 2014; 31: 183-9.

7. Cunningham FG, Levano KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, et.al. Williams Obstetrics. 24 th ed. New York: McGraw-Hill Professional; 2014. 1358p.
8. Lam C, Lim KH, Karumachi SA. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. Hypertension 2005; 46: 1077-85.
9. Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, Asmar R, Ayoubi JM. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. Vasc Health Risk Manag 2011; 7: 467-74.
10. Chaiworapongsa T, Chaemsaihong P, Yeo L, Romeo R. Pre-eclampsia part 1: current understanding of the pathophysiology. Nat Rev Nephrol 2014; 10: 466-80.
11. Kim YJ. Pathogenesis and promising non-invasive markers for preeclampsia. Obstet Gynecol Sci 2013; 56: 2-7.
12. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sflt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. J Clin Invest 2003;111: 649-58.
13. De Vivo A, Baviera G, Giordano D, Todarello G, Corrado F, D'Anna R. Endoglin, PlGF and sFlt-1 as markers for predicting pre-eclampsia. Acta Obstet Gynecol Scand 2008; 87: 837-42.
14. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol 2013; 122: 1122-31.
15. Magee LA, Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet] 2003 [cited 2015 Aug 6.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002863/abstract>
16. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet] 2007 [cited 2015 Aug 6.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002252.pub3>
17. Duley L, Gulmezoglu AM, Henderson-Smart DJ. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet] 2003 [cited 2015 Aug 6.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000025.pub2/>