

Σύγχρονες απόψεις στη διαχείριση της κύησης με υπολειπόμενη ανάπτυξη εμβρύου

Νικόλαος Μπουρνάς, Δημήτριος Κασσάνος, Κωνσταντίνος Λόγης, Εμμανουήλ Σαλαμαλέκης

Γ' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Αλληλογραφία: Νικόλαος Μπουρνάς, Γ' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική
Πανεπιστημίου Αθηνών, Π. Γ. Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ», Ρίμνι 1 Χαϊδάρι
Τηλ.: 210 5832244, 6977442425, E-mail: ngbournas@gmail.com

Περίληψη

Η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, *intrauterine growth restriction*, IUGR, παραμένει ένα πρόβλημα πρόκληση για τους γιατρούς. Οι περισσότερες περιπτώσεις IUGR εμφανίζονται στις κύσεις στις οποίες δεν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου και επομένως ο μαιευτήρας θα πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση για την ανίχνευση μιας διαταραχής ανάπτυξης σε όλες τις κύσεις. Δεν υπάρχει απλή μέτρηση για να εξασφαλίσει τη διάγνωση και κατά συνέπεια μια σύνθετη στρατηγική για τη διάγνωση και την αξιολόγηση είναι απαραίτητη.

Προφύλαξη με ασπιρίνη, που αρχίζει στο πρώτο ή δεύτερο τρίμηνο ή συνδυασμένη με ηπαρίνη πριν από τη σύλληψη, μπορεί να μειώσει την επίπτωση της καθυστέρησης στην ανάπτυξη σε συγκεκριμένες ομάδες υψηλού κινδύνου. Προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών μειώνει την περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα που σχετίζονται με την IUGR.

Ενώ οι επιλογές θεραπείας είναι περιορισμένες, η βέλτιστη αντιμετώπιση της κύησης εμβρύου με IUGR αποσκοπεί στην γέννηση του νεογνού στην καλλίτερη δυνατή κατάσταση εξισορροπώντας τους κινδύνους της προωρότητας έναντι της συνεχιζόμενης παραμονής ενδομητρίως.

Οι τρέχοντες θεραπευτικοί στόχοι είναι να υπολογισθεί ο άριστος χρόνος του τοκετού για να μειωθεί στο ελάχιστο η υποξαιμία και να έχουμε το καλλίτερο αποτέλεσμα για το νεογνό και τη μητέρα. Περαιτέρω μελέτες μπορεί να καθορίσουν προληπτικές και θεραπευτικές πολιτικές ώστε να βοηθήσουν το έμβryo με υπολειπόμενη ανάπτυξη.

Λέξεις κλειδιά: ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου, πλακουντιακή ανεπάρκεια, Doppler, διαχείριση.

Εισαγωγή

Τα μικρά για την ηλικία κύσεως έμβρυα εμφανίζουν συχνά πτωχό περιγεννητικό αποτέλεσμα. Σε μεγάλο ποσοστό από αυτά το μικρό μέγεθος αποτελεί έκφραση πλακουντιακής δυσλειτουργίας, η οποία οδηγεί σε ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (IUGR).^{1,2}

Μελέτες έχουν δείξει ότι η IUGR σχετίζεται ανεξάρτητα με αυξημένο κίνδυνο νεογνικών επιπλοκών^{2,3} όπως ενδομήτριων θανάτων^{4,5}, υποξίας στη γέννηση³, υπολειπόμενης νευροανάπτυξης^{5,6}, σακχαρώδη διαβήτη ενηλίκων τύπου 2⁷ και υπέρτασης.⁸

Σε έμβρυα όπου η μικρή ανάπτυξη συνοδεύεται από φυσιολογική πλακουντιακή λειτουργία, το αποτέλεσμα είναι συνήθως πολύ καλό.¹

Συνεπώς για την αντιμετώπιση της IUGR η έμφαση πρέπει να δίνεται στην ανακάλυψη του εμβρύου που είναι σε κίνδυνο λόγω πλακουντιακής δυσλειτουργίας, στη συστηματική παρακολούθησή του και στον προσδιορισμό του ιδανικού χρόνου τοκετού προκειμένου να μειωθεί η νοσηρότητα και θνησιμότητα που σχετίζεται με αυτή την παθολογία.

Διαγνωστικές μέθοδοι όπως η παρακολούθηση του ρυθμού ανάπτυξης του εμβρύου, η καρδιοτοκογραφία, το βιοφυσικό προφίλ και ο υπολογισμός του όγκου του αμνιακού υγρού εκτιμούν τις έμμεσες εκδηλώσεις της απάντησης του εμβρύου στην ελαττωμένη παροχή οξυγόνου λόγω της πλακουντιακής ανεπάρκειας. Η υπερηχογραφία Doppler δίνει μια πιο άμεση εκτίμηση της λειτουργίας του πλακούντα με την παρακολούθηση των αλλαγών της τοπικής ροής αίματος που συμβαίνουν στο έμβρυο με χρόνια υποξία.

Θεραπεία

Κορτικοστεροειδή

Σε ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη μελέτη 19759 νεογνών πολύ χαμηλού βάρους γέννησης, γεννηθέντων μεταξύ 25 και 30 εβδομάδων κύησης, η χορήγηση στη μητέρα γλυκοκορτικοειδών προγεννητικά, συσχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας (OR, 0,51; 95% CI, 0,44-0,58), ενδοκοιλιακής αιμορραγίας (OR, 0,67; 95% CI, 0,61-0,73), βαριάς ενδοκοιλιακής αιμορραγίας (OR, 0,50; 95% CI, 0,43-0,57) και θανάτου (OR, 0,54; 95% CI, 0,48-0,62). Αυτοί ήταν κίνδυνοι παρόμοιοι με αυτούς των κανονικά ανεπτυγμένων νεογνών.⁹

Διετής διαχρονική παρακολούθηση νεογνών με IUGR που γεννήθηκαν μεταξύ 26 και 32 εβδομά-

δων από μητέρες που είχαν λάβει βηταμεθαζόνη για 1 έως 7 ημέρες πριν την καισαρική τομή, έδειξε αυξημένη επιβίωση χωρίς αναπηρία ή μειονέκτημα, συγκρινόμενα με την ομάδα έλεγχου (OR, 3,2; 95% CI, 1,1_11,2).¹⁰

Από τα γλυκοκορτικοειδή η βηταμεθαζόνη είναι η καλύτερη επιλογή.¹¹

Οι Elimian et al δεν διαπίστωσαν μείωση στην περιγεννητική νοσηρότητα από τη χορήγηση κορτικοστεροειδών σε γυναίκες με υπέρταση της κύησης και έμβρυα με IUGR.¹²

Αρκετές μελέτες έχουν εγείρει ανησυχία σχετικά με εμφάνιση αρνητικών αποτελεσμάτων σε χορήγηση πολλαπλών δόσεων κορτικοστεροειδών, π.χ. καθυστέρηση σωματικής ανάπτυξης, αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικής βλάβης στο έμβρυο, περιγεννητικές λοιμώξεις, νεογνικοί θάνατοι σχετιζόμενοι με σηψαιμία και λοιμώξεις της μητέρας.^{13,14}

Κυήσεις διάρκειας μικρότερης των 34 εβδομάδων επιπλεγμένες από σοβαρή προεκλαμψία και IUGR ίσως δεν ωφελούνται από αναμονή πέραν των 48 ωρών που απαιτείται για να δράσουν τα κορτικοειδή. Αν ο τοκετός ενδείκνυται πριν την 34 εβδομάδα, τα κορτικοστεροειδή πρέπει να χορηγούνται οπωσδήποτε.¹⁵

Η βιταμίνη K είχε προταθεί να χορηγείται προγεννητικά σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή με σκοπό τη μείωση της συχνότητας της εμβρυϊκής εγκεφαλικής αιμορραγίας.^{16,17} Μετανάλυση στην Cochrane από τους Growth et al. όμως έδειξε ότι η χορήγηση της βιταμίνης K δεν φάνηκε να είχε επωφελή δράση.¹⁸

Ηπαρίνη και ακετυλοσαλικυλικό οξύ

Έχουν δοκιμασθεί διαφορετικές δόσεις ασπιρίνης, ενδείξεις και χρόνοι χορήγησης στην κύηση με αποτέλεσμα να είναι δύσκολη η σύγκριση.

Ανασκόπηση της Cochrane από τους Walker et al. έδειξε ότι δεν υπάρχουν πλήρεις τυχαιοποιημένες ή μερικά τυχαιοποιημένες μελέτες χορήγησης ηπαρίνης σε γυναίκες με θρομβοφιλία που να επιτρέπουν εξαγωγή συμπερασμάτων ως προς την επίδραση της θεραπείας με ηπαρίνη στο αποτέλεσμα της κύησης.¹⁹

Μη τυχαιοποιημένες μελέτες σε εγκύους με θρομβοφιλία προτείνουν ότι η προφυλακτική χρήση της μη κλασματικής ηπαρίνης μειώνει την συχνότητα της IUGR. Υπάρχουν μελέτες σε εξέλιξη προκειμένου να διαπιστωθεί αν οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους έχουν προληπτική δράση στις απώλειες κύησης ή σε αγγειακές επιπλοκές κατά την κύηση σε θρομβοφιλικές γυναίκες με προηγούμενες αποβολές.²⁰

Μία μετανάλυση 13 μελετών που περιλάμβανε 13234 γυναίκες κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η πρόωμη προφύλαξη με ασπιρίνη μειώνει τον κίνδυνο IUGR σε κήσεις υψηλού κινδύνου (OR, 0.82; 95% CI, 0.66_1.08). Το αποτέλεσμα φάνηκε μεγαλύτερο με ημερήσιες δόσεις μεταξύ 100 και 150 mg από ότι μεταξύ 50 και 80 mg, ειδικά αν η προφύλαξη άρχιζε πριν τις 17 εβδομάδες της κύησης. Παρατηρήθηκε μείωση της IUGR κατά 65% περίπου και της περιγεννητικής θνησιμότητας κατά 60%.²¹

Μια νεότερη μετανάλυση 14 μελετών που περιλάμβαναν 12416 γυναίκες με προδιαθεσιακούς παράγοντες κινδύνου (ιστορικό προεκλαμψίας, υπέρτασης, διαβήτη ή νεφρική νόσο), συμπέρανε ότι η προφύλαξη με ασπιρίνη μειώνει τον κίνδυνο προεκλαμψίας, πρόωρου τοκετού και περιγεννητικού θανάτου και επιπλέον παρατηρήθηκε μέση αύξηση βάρους γέννησης 215 gr (OR, 0.86; 95% CI, 0.79_0.94).²²

Σε άλλες μελέτες αναφέρεται ότι κήσεις με ιστορικό ή παράγοντες κινδύνου για IUGR και προεκλαμψία επωφελούνται από χορήγηση ημερήσιων δόσεων 100 -150 mg ασπιρίνης αρχίζοντας από το πρώτο ή δεύτερο τρίμηνο.^{23,24}

Οι Kupferminc et al ανέφεραν σε μη ελεγχόμενη μελέτη τους προφυλακτική χορήγηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (enoxaparin 40mg ημερησίως) και ασπιρίνης 80mg ημερησίως σε θρομβοφιλικές γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας, αποκόλληση πλακούντα, IUGR ή εμβρυϊκού θανάτου. Οι γυναίκες που ήταν ομοζυγώτες σε μεταλλαγμένο γονίδιο της methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) έλαβαν επιπρόσθετα και φυλλικό οξύ. Το μέσο βάρος γέννησης για τη δεύτερη (με θεραπεία) κύηση ήταν 2719gr συγκρινόμενη με 1175gr της πρώτης κύησης.²⁵ Όμως αυτά τα αποτελέσματα πρέπει να επαληθευθούν με ελεγχόμενες τυχαιοποιημένες μελέτες.

Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ μπορεί να αναστείλει την προκαλούμενη από αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα υπερπηκτικότητα στον μεσολάχινο χώρο και η ηπαρίνη μπορεί να εμποδίσει τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα από το να παρέμβουν στην μετανάστευση της κυτταροτροφοβλάστης.^{26,27} Το τελευταίο έχει παρατηρηθεί in vitro.²⁷

Συνδυασμένη προφύλαξη με πρεδνιζολόνη και ασπιρίνη σε γυναίκες με αντιφωσφολιπιδικά αυτοαντισώματα (αντιπηκτικά λύκου ή αντικαρδιολιπίνης) και ιστορικό καθέξιν εκπτώσεων δεν ήταν αποτελεσματική ώστε να οδηγήσει σε τοκετούς ζώντων νεογνών και φάνηκε να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού.²⁸

Σε ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη μελέτη περίπου 100 γυναικών με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο η επίπτωση ζώντων γεννήσεων σε αυτές που έλαβαν συνδυασμένες χαμηλές δόσεις ασπιρίνης και ηπαρίνης ήταν 71% (32 από 45 κήσεις) συγκρινόμενες με 42% (19 από 45) σε γυναίκες που έλαβαν μόνο ασπιρίνη (OR, 3.37; 95% CI, 1.40_8.10).²⁹

Παρά το φαινομενικό όφελος της ασπιρίνης, ο ρόλος της στην πρόληψη της IUGR, είναι ασαφής. Χρειάζονται μεγάλες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες σε συγκεκριμένο πληθυσμό υψηλού κινδύνου και με συγκεκριμένη θεραπεία ώστε να έχουμε πιο σαφείς απαντήσεις στο ερώτημα αυτό.

Ορμονική χορήγηση

Έχει προταθεί ότι η χορήγηση οιστρογόνων στην κύηση συμπληρωματικά ίσως έχει σαν αποτέλεσμα αυξημένη ροή αίματος στη μήτρα επιτρέποντας έτσι αυξημένη μεταφορά θρεπτικών ουσιών και επομένως βελτίωση της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Σε ανάλυση της Cochrane όμως από τους Say et al. αναφέρεται ότι δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία ώστε να εκτιμηθεί η αξία αυτής της παρέμβασης σε περίπτωση πιθανής καθυστέρησης ανάπτυξης του εμβρύου.³⁰

Περιπτώσεις γυναικών με άσθμα

Σε ασθενείς με άσθμα η επίπτωση της IUGR φαίνεται να σχετίζεται με τη σοβαρότητα της πάθησης. Η χορήγηση στεροειδών και θεοφυλλίνης για την πρόληψη των οξείων προσβολών άσθματος φαίνεται να έχει σαν επιπρόσθετο αποτέλεσμα την μη αυξημένη εμφάνιση νεογνών μικρού βάρους γέννησης.³¹

Μια προοπτική μελέτη 2205 κήσεων έδειξε ότι αν και η χορήγηση στεροειδών και θεοφυλλίνης από το στόμα συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο προωρότητας, η συχνότητα των εμβρύων με IUGR συνδεόταν σαφώς με τη βαρύτητα του άσθματος κατά τη διάρκεια της κύησης. Γυναίκες με συμπτώματα άσθματος αλλά χωρίς διάγνωση είχαν σημαντικά υψηλό κίνδυνο κήσεως με IUGR.³²

Μια προοπτική μελέτη σε κλειστή ομάδα (cohort) έδειξε ότι τα έμβρυα εγκύων με άσθμα δεν φάνηκε να είναι σε αυξημένο κίνδυνο για IUGR εάν η νόσος αντιμετωπιζόταν δραστικά και θεραπευόταν (με στεροειδή εφόσον αυτό ήταν αναγκαίο).³³

Οξυγονοθεραπεία

Δεν υπάρχουν αρκετές ενδείξεις ότι η συνεχής θεραπεία με οξυγόνο σε γυναίκες με κήσεις IUGR έχει κάποια ωφέλεια για το έμβryo.³⁴

Οξείδιο του αζώτου, τρινιτρική γλυκερίνη (Nitric oxide, transdermal glyceryl trinitrate)

Μία τυχαιοποιημένη μελέτη σε γυναίκες με κίνδυνο για προεκλαμψία συμπέρανε ότι η προφύλαξη με χαμηλή δόση (5 mg την ημέρα) διαδερμικής τρινιτρικής γλυκερίνης που χορηγήθηκε αργά στο δεύτερο τρίμηνο δεν μείωσε την συχνότητα της προεκλαμψίας, του πρόωρου τοκετού ή της καθυστέρησης της εμβρυϊκής ανάπτυξης, αλλά σχετίστηκε με μείωση των επιπλοκών της κύησης. Η θεραπεία δεν επηρέασε τους δείκτες αντίστασης στα Doppler του καρδιαγγειακού της μητέρας, της μητριαίας αρτηρίας ή των εμβρυϊκών αρτηριών.³⁵

Ανάπαυση

Η κατάκλιση έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως στην αντιμετώπιση πολλών επιπλοκών της κύησης με σημαντικό κόστος αλλά ελάχιστες ενδείξεις αποτελεσματικότητας. Μεταξύ των μειονεκτημάτων της κατάκλισης είναι ο αυξημένος κίνδυνος θρόμβωσης, η αφαλάτωση των οστών και το άγχος. Η κατάκλιση μάλλον πρέπει να καταργηθεί εκτός αν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες που να δείξουν βελτίωση συγκεκριμένου αποτελέσματος.³⁶

Φροντίδα πριν την σύλληψη

Η μητροπλακουντιακή ανεπάρκεια στην κύηση με IUGR πιθανόν προκαλείται από μη φυσιολογική εισβολή της τροφοβλάστης κατά την εμφύτευση. Αυτή ρυθμίζεται από κύτταρα φονείς τα οποία εκκρίνουν κυτοκίνες διεγείροντας την ανάπτυξη της τροφοβλάστης, τη διαφοροποίηση και τη μετανάστευση της. Η πολυπλοκότητα και ο ακριβής χρονισμός αυτών των γεγονότων υπογραμμίζει το πιθανό όφελος της φροντίδας πριν την σύλληψη στην πρόληψη χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών.³⁷ Αυτό το όφελος πιθανότατα σχετίζεται με τον έγκαιρο έλεγχο, διάγνωση και προφύλαξη.

Αντιμετώπιση και σχεδιασμός τοκετού

Ο σκοπός στην αντιμετώπιση της IUGR, επειδή δεν υπάρχουν γνωστές αποτελεσματικές θεραπείες, είναι να γεννηθεί το πιο ώριμο έμβρυο στην καλύτερη φυσιολογική κατάσταση με παράλληλη ελαχιστοποίηση των κινδύνων για τη μητέρα. Αυτός ο σκοπός απαιτεί τη χρήση προγεννητικών ελέγχων με την ελπίδα να ανιχνευθούν τα έμβρυα με IUGR πριν καταστούν οξεωτικά. Είναι σημαντική η δημιουργία ενός σχεδίου ελέγχου και η εφαρμογή του, προσέχοντας ιδιαίτερα αυτόν τον πληθυσμό όταν τα αποτελέσματα είναι μη φυσιολογικά. Η θετική

προγνωστική αξία ενός μη φυσιολογικού αποτελέσματος προγεννητικού τεστ σε έμβρυα με IUGR είναι σχετικά υψηλή καθώς η επίπτωση της οξέωσης και χρόνιας υποξαιμίας είναι σχετικά υψηλή. Οι Harman και Baschat έχουν προτείνει μία στρατηγική ελέγχου της κύησης με IUGR η οποία φαίνεται στον πίνακα. Αυτό το πρωτόκολλο εντάσσει πολλαπλές μετρήσεις Doppler, αρτηριακές και φλεβικές και το σκορ του βιοφυσικού προφίλ (BPP). Μπορεί να εφαρμοστεί σε νοσοκομεία όπου υπάρχει επαρκές εκπαιδευμένο προσωπικό.³⁸

Η διάγνωση σοβαρής IUGR πριν τις 32 εβδομάδες κύησης σχετίζεται με πτωχή πρόγνωση και το σχήμα αντιμετώπισης πρέπει να είναι άκρως εξατομικευμένο. Αφού ληφθεί η απόφαση για τοκετό, ο τρόπος τοκετού καθορίζεται από την παρουσία οξέωσης, την ηλικία κύησης και το Bishop σκορ. Η καισαρική τομή χωρίς δοκιμασία τοκετού είναι κατάλληλη όταν υπάρχουν ενδείξεις εμβρυϊκής δυσφορίας από το NST ή την αναστροφή της τελοδιαστολικής ροής ή λόγω τυπικών μαιευτικών ενδείξεων για καισαρική τομή όπως δυσαναλογία, προηγηθείσα καισαρική κ.α.

Οι Li et al μελέτησαν από τη μία το βαθμό επιτυχίας πρόκλησης τοκετού σε έμβρυα με IUGR με και χωρίς αλλαγές στη ροή αίματος στην ομφαλική αρτηρία (UA), και από την άλλη το νεογνικό αποτέλεσμα, σε κυήσεις που υπέστησαν πρόκληση τοκετού με ένδειξη αρνητικό αποτέλεσμα στο OCT (τεστ πρόκλησης με οξυτοκίνη). Διαπίστωσαν ότι τα έμβρυα με μη φυσιολογική (αλλά όχι απύουσα ή ανεστραμμένη) ροή στην ομφαλική αρτηρία, που είχαν ένα φυσιολογικό αποτέλεσμα στο OCT, ανταπεξήλθαν στην πρόκληση του τοκετού χωρίς ενδείξεις σοβαρής εμβρυϊκής υποξίας ή δυσφορίας. Αυτό δείχνει ότι στα έμβρυα με μη φυσιολογική ροή αίματος στην ομφαλική αρτηρία (UA) ένα τεστ πρόκλησης με οξυτοκίνη (OCT) μπορεί να είναι κατάλληλο εργαλείο για την επιλογή των εμβρύων που θα ανεχθούν την πρόκληση του τοκετού.³⁹

Σε μελέτη με Doppler εμβρύων φυσιολογικής και υπολειπόμενης ανάπτυξης παρατηρήθηκε ότι αυτά με φυσιολογικά Doppler της ομφαλικής δεν είχαν αυξημένο κίνδυνο για καισαρική τομή ή εισαγωγή σε μονάδα εντατικής νοσηλείας νεογνών, σε αντίθεση με εκείνα που είχαν μη φυσιολογικά Doppler.⁴⁰ Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι τα μικρά για την ηλικία κυήσεως έμβρυα ανέχονται τον τοκετό (ακόμα και πρόκληση) εξίσου καλά με τα φυσιολογικής ανάπτυξης. Αυτό δεν είναι έκπληξη γιατί τα φυσιολογικά ευρήματα στα Doppler συνδέονται με φυσιολογικά λειτουργούντα πλακούντα. Ένας άλ-

λος σημαντικός παράγοντας είναι ότι όταν ένα μικρό έμβρυο έχει φυσιολογικά Doppler της ομφαλικής, επόμενη επιδείνωση είναι απίθανη γιατί η μειωμένη πλακουντιακή λειτουργία δεν θα ήταν η αιτία του μειωμένου μεγέθους. Όμως πρακτικά αν ένα έμβρυο είναι πολύ μικρό η παρακολούθηση θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι τον τοκετό.

Συμπερασματικά τα φυσιολογικά Doppler της ομφαλικής αρτηρίας είναι ένα πολύ καλό εργαλείο που δείχνει την καλή κατάσταση του εμβρύου και αν ο δείκτης παλμικότητας της ομφαλικής αρτηρίας (UA PI) είναι σε φυσιολογικά πλαίσια ο τοκετός μπορεί να αναμένει έως τέλους με την προϋπόθεση ότι οι άλλες εξετάσεις παρακολούθησης είναι φυσιολογικές (δείκτης αμνιακού υγρού (AFI), CTG).⁴¹

Ο καθορισμός του άριστου χρόνου τοκετού μιας κύησης που έχει επιπλακεί από IUGR δεν είναι εύκολο θέμα δεδομένων των παραλλαγών στην εξέλιξη της σοβαρότητας της κατάστασης λόγω της δυναμικής κατάστασης του εμβρύου. Πρέπει να ζυγισθούν οι κίνδυνοι ενός πολύ πρόωμου τοκετού έναντι της έκθεσης του εμβρύου στην υποξία και οξέωση που μπορεί να του προκαλέσει βλάβη ή και θάνατο.

Οι Hecher et al έκαναν μία μελέτη για να παρατηρήσουν την αλληλουχία των αλλαγών στις τεχνικές παρακολούθησης του εμβρύου κατά την ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης και τον συσχετισμό τους με το νεογνικό αποτέλεσμα στον τοκετό. Ο δείκτης αμνιακού υγρού (AFI) και ο δείκτης παλμικότητας της ομφαλικής αρτηρίας (UA PI) ήταν οι πρώτες μεταβλητές που έγιναν μη φυσιολογικές, ακολουθήθηκαν από τα Doppler της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας (MCA) και τα αορτικά, μετά ακολούθησε μια ελάττωση της μικρής διάρκειας διακύμανσης στο CTG και τελικά στα Doppler του φλεβώδους πόρου (DV) και της κάτω κοίλης φλέβας (IVC). Στις περιπτώσεις που γέννησαν πριν τις 32 εβδομάδες, τα αρτηριακά Doppler (UA και MCA) και ο δείκτης αμνιακού υγρού άλλαξαν κατά μέσο όρο 4 εβδομάδες πριν τον τοκετό. Αντίθετα ο φλεβώδης πόρος και το καρδιοτοκογράφημα έγιναν μη φυσιολογικά 1 εβδομάδα πριν τον τοκετό. Η ομάδα μελέτης επηρεάστηκε σοβαρά και παρατηρήθηκαν 15% ενδομήτριοι θάνατοι.⁴²

Οι παράγοντες που επιδείνωσαν το περιγεννητικό αποτέλεσμα περιελάμβαναν μία μικρότερη ηλικία κύησης στην εισαγωγή και την παρουσία παθολογίας της μητέρας όπως προεκλαμψία κ.α.^{43,44}

Όταν η τελοδιαστολική ροή είναι απύσχα ή ανεστραμμένη συνιστάται εισαγωγή στο νοσοκομείο

και στενή παρακολούθηση ή τοκετός.⁴¹

Η μόνη ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη μελέτη που έχει συγκρίνει το αποτέλεσμα του πρόωρου τοκετού σε σχέση με την αναμονή όσο το δυνατόν περισσότερο ώστε να αυξηθεί η ωριμότητα, είναι η Growth Restriction Intervention Trial (GRIT). Η μελέτη GRIT έδειξε ότι αν ο τοκετός των εμβρύων με IUGR με μέση ηλικία κύησης 32 εβδομάδες και μη φυσιολογικά Doppler της ομφαλικής αρτηρίας καθυστέρησε κατά 4 ημέρες σημειωνόταν 5 φορές αύξηση στον αριθμό των ενδομητρίων θανάτων αλλά 2 φορές λιγότεροι νεογνικοί θάνατοι μέχρι τις 28 ημέρες, χωρίς σημαντικά στατιστική διαφορά στη συνολική περιγεννητική θνησιμότητα.⁴⁵

Η βέλτιστη στρατηγική για νεογνά με απύσχα τελοδιαστολική ροή στην ομφαλική αρτηρία πριν τις 32 εβδομάδες δεν έχει ξεκαθαριστεί, αλλά η παρουσία δεικτών ανεπάρκειας όπως το υπερηχογενές έντερο, η καρδιομεγαλία, ο αυξημένος PI στον φλεβώδη πόρο και το μη φυσιολογικό CTG (όπως μειωμένη μικρής διάρκειας διακύμανση του καρδιακού ρυθμού του εμβρύου) είναι ενδείξεις τοκετού.⁴²

Κάτω από αυτές τις συνθήκες ο τοκετός καλύτερα να γίνεται με καισαρική τομή αφού έχει προηγηθεί η χορήγηση στεροειδών ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας στο νεογνό.⁴⁶

Αν η κύηση είναι μεγαλύτερη των 34 εβδομάδων οι κίνδυνοι για επιπλοκές λόγω προωρότητας είναι λιγότεροι από εκείνους της χρόνιας υποξίας. Έτσι ακόμα και αν τα άλλα τεστ είναι φυσιολογικά, η τελοδιαστολική ροή στην ομφαλική αρτηρία από μόνη της μπορεί να είναι ένδειξη τοκετού.⁴¹

Παρακολούθηση κατά τον τοκετό και τρόπος τοκετού

Συστηματική ανασκόπηση τυχαιοποιημένων μελετών έχει δείξει ότι η συνεχής ηλεκτρονική παρακολούθηση κατά τον τοκετό δεν μειώνει την περιγεννητική θνησιμότητα και ίσως αυξάνει τη συχνότητα των καισαρικών τομών και επεμβατικών τοκετών σε κύσεις υψηλού και χαμηλού κινδύνου.⁴⁷

Όμως υπάρχουν αρκετά δεδομένα που δείχνουν ότι η χρήση του CTG στη διάρκεια του τοκετού σε κύσεις υψηλού κινδύνου είναι πιθανόν να είναι επωφελής στην μείωση του περιγεννητικού θανάτου.⁴⁸

Όταν γίνεται μια δοκιμασία τοκετού θα πρέπει να υπάρχει συνεχής καρδιοτοκογραφική παρακολούθηση με την έγκυο ξαπλωμένη σε αριστερή πλάγια θέση ώστε η πρόκληση να έχει τις καλύτερες πιθα-

Πρωτόκολλο Harman και Baschat**Ολοκληρωμένος έλεγχος σε IUGR**

Αποτελέσματα των τεστ	Εκτίμηση	Συνιστώμενες ενέργειες
<ul style="list-style-type: none"> • AC < 4ης εκ. θέσης, χαμηλός ρυθμός αύξησης της AC, HC/AC αυξημένο. • BPS ≥ 8, AFV φυσιολογικός • Μη φυσιολογικό UA και/ή CPR • Φυσιολογική MCA 	Διάγνωση IUGR Ασφυξία εξαιρετικά σπάνια Αυξημένος κίνδυνος εμβρυϊκής δυσφορίας κατά τον τοκετό	Παρέμβαση μόνο με μαιευτικές ενδείξεις ή από τη μητέρα Εβδομαδιαία BPS Doppler πολλών αγγείων κάθε 2 εβδομάδες
<ul style="list-style-type: none"> • Παρόντα κριτήρια για IUGR • BPS ≥ 8, AFV φυσιολογικός • UA A/REDV • Ελαττωμένη MCA 	IUGR με ανακατανομή κυκλοφορίας Πιθανή υποξαιμία, σπανίως ασφυξία Κίνδυνος εμβρυϊκής δυσφορίας κατά τον τοκετό	Παρέμβαση μόνο με μαιευτικές ενδείξεις ή από τη μητέρα BPS 3 φορές εβδομάδα Εβδομαδιαίως Doppler UA, MCA, φλεβών
<ul style="list-style-type: none"> • IUGR με χαμηλό MCA PI • Ολιγάμνιο • BPS ≥ 6 • Φυσιολογική ροή IVC, DV & UV 	IUGR με ανακατανομή κυκλοφορίας Εμφάνιση απειλητικών συνθηκών για το έμβρυο Υποξαιμία συνήθης Πιθανή οξέωση/ασφυξία	>34 εβδομάδες. Τοκετός. Ο τρόπος καθορίζεται από μαιευτικές ενδείξεις. <34 εβδομάδες. Στεροειδή για πνευμονική ωρίμανση Επανάληψη όλων των τεστ σε 24 ώρες
<ul style="list-style-type: none"> • IUGR με ανακατανομή κυκλοφορίας • Ολιγάμνιο • BPS ≥ 6 • Αυξημένοι δείκτες IVC, DV • Ροή UV ακόμα φυσιολογική 	IUGR με ανακατανομή κυκλοφορίας Αποδεδειγμένος κίνδυνος για έμβρυο Συχνή υποξία Πιθανή οξέωση/ασφυξία	> 34 εβδομάδες κύηση. Τοκετός. Τρόπος καθορίζεται από μαιευτικές ενδείξεις, OCT <34 εβδομάδες κύηση, εξατομίκευση. Εισαγωγή, συνεχής παρακολούθηση με CTG, στεροειδή, O2 στη μητέρα Επανάληψη όλων των τεστ μέχρι 3 φορές ημερησίως ανάλογα με την κατάσταση.
<ul style="list-style-type: none"> • IUGR, επιταχυνόμενος κίνδυνος • BPS ≤ 6 • Μη φυσιολογικοί δείκτες IVC, DV • Παλμική (Pulsatile) Ροή UV 	IUGR με ανεπάρκεια Καρδιαγγειακή αστάθεια Σίγουρη υποξία Συχνή οξέωση/ασφυξία Υψηλή περιγεννητική θνησιμότητα Θάνατος επικείμενος	Αν το έμβρυο θεωρείται βιώσιμο με το μέγεθος, τοκετός άμεσα κατά προτίμηση σε οργανωμένο κέντρο. Ο τρόπος τοκετού καθορίζεται από μαιευτικούς παράγοντες, OCT Απαιτεί υψηλού επιπέδου μονάδα εντατικής νοσηλείας νεογνών

AC, περίμετρος κοιλιάς, HC, περίμετρος κεφαλής, BPS, βιοφυσικό προφίλ, AFV, όγκος αμνιακού υγρού, UA, ομφαλική αρτηρία, MCA, μέση εγκεφαλική αρτηρία, A/REDV, απόυσα ή ανεστραμμένη τελοδοιαστολική ταχύτητα IVC, κάτω κοίλη φλέβα, DV, φλεβώδης πόρος, UV, ομφαλική φλέβα, OCT, τεστ πρόγνωσης με οκντοκίνη, CPR, cerebroplacental ratio

νόητες επιτυχίας. Οι Siristatidis, Salamalekis et al προτείνουν τη χρήση της εμβρυϊκής παλμικής οξυμετρίας και σημειώνουν ότι όταν ο κορεσμός του O₂ είναι μεγαλύτερος του 35% αυτό είναι δείκτης καλής κατάστασης του εμβρύου και ότι αυτή η τεχνική μπορεί να δώσει στους μαιευτήρες περισσότερα εφόδια για την επιλογή του τρόπου τοκετού.⁴⁹

Συμπέρασμα

Η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου παραμένει πρόκληση για τους κλινικούς γιατρούς. Οι περισσότερες περιπτώσεις IUGR συμβαίνουν σε κήσεις που δεν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου, ως εκ τούτου ο μαιευτήρας θα πρέπει να είναι σε διαρκή ετοιμότητα ως προς την πιθανότητα εμφάνισης διαταραχών της ανάπτυξης σε όλες τις κήσεις. Δεν υπάρχει απλή μέθοδος για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση, έτσι μια σύνθετη στρατηγική για τη διάγνωση και την εκτίμηση είναι αναγκαία. Η ικανότητα μας να διαγνώσουμε την ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου και να κατανοήσουμε την παθοφυσιολογία της, ξεπερνά την ικανότητα μας να προλάβουμε την εμφάνισή της και να θεραπεύσουμε τις επιπλοκές της. Οι τρέχουσες θεραπευτικές επιδιώξεις είναι να καθορισθεί με ακρίβεια ο χρόνος του τοκετού ώστε να αποφευχθεί η υποξία και να παραταθεί όσο το δυνατόν η κύηση. Περισσότερες μελέτες ίσως αποσαφηνίσουν προληπτικές ή θεραπευτικές στρατηγικές ώστε να βοηθήσουν το έμβρυο με υπολειπόμενη ανάπτυξη.

Current options in the management of fetal growth restriction

N. Bournas, D. Kassanos, K. Loghis, E. Salamalekis

3rd Clinic of Obstetrics & Gynecology, University of Athens General Hospital «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Correspondence: N. Bournas, 3rd Clinic of Obstetrics & Gynecology, University of Athens General Hospital «ΑΤΤΙΚΟΝ»
1 Rimini str., Chaidari
Tel.: +30 210 5832244, +30 6977442425
E-mail: ngbournas@gmail.com

Summary

IUGR remains a challenging problem for clinicians.

Most cases of IUGR occur in pregnancies in which no risk factors are present; therefore, the clinician must be alert to the possibility of a growth disturbance in all pregnancies. No single measurement helps secure the diagnosis; thus, a complex strategy for diagnosis and assessment is necessary.

Prophylaxis with acetylsalicylic acid, started in the first or second trimester or combined with heparin before conception, may reduce the incidence of growth

restriction in specific groups at high risk. Antenatal corticosteroid treatment also reduces the perinatal morbidity and mortality associated with IUGR.

While treatment options are limited, the optimal management of the IUGR affected fetus aims to achieve the delivery of the newborn in the best possible condition, balancing the risks of prematurity against those of continued intrauterine existence.

The current therapeutic goals are to optimize the timing of delivery to minimize hypoxemia and maximize gestational age and maternal outcome. Further study may elucidate preventive or treatment strategies to assist the growth-restricted fetus.

Key words: Intrauterine growth restriction, fetal growth restriction, placental dysfunction, Doppler, management

Βιβλιογραφία

1. Soothill PW, Bobrow CS, Holmes R. Small for gestational age is not a diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:225-8.
2. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:198e206.
3. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med* 1999;340:1234-8.
4. Cnattingius S, Haglund B, Kramer MS. Differences in late fetal death rates in association with determinants of small for gestational age fetuses: population based cohort study. *Br Med J* 1998;316:1483-7.
5. Kok JH, den Ouden AL, Verloove-Vanhorick SP, Brand R. Outcome of very preterm small for gestational age infants: the first nine years of life. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105: 162-8.
6. Roth S, Chang TC, Robson S, Spencer JA, Wyatt JS, Stewart AL. The neurodevelopmental outcome of term infants with different intrauterine growth characteris-

- tics. *Early Hum Dev* 1999;55:39-50.
7. Hales CN, Ozanne SE. For debate: fetal and early postnatal growth restriction lead to diabetes, the metabolic syndrome and renal failure. *Diabetologia* 2003;46:1013-9.
 8. Lackland DT, Egan BM, Ferguson PL. Low birth weight as a risk factor for hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2003;5:133-6.
 9. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A, The Vermont Oxford Network. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:198-206.
 10. Schaap AH, Wolf H, Bruinse HW, Smolders-De Haas H, Van EI, Treffers PE. Effects of antenatal corticosteroid administration on mortality and long-term morbidity in early preterm, growth-restricted infants. *Obstet Gynecol* 2001; 97:954-60.
 11. Senat MV. Corticosteroid for fetal lung maturation: indication and treatment protocols. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2002;31:5S105-13.
 12. Elimian A, Verma U, Canterino J, Shah J, Visintainer P, Tejani N. Effectiveness of antenatal steroids in obstetric subgroups. *Obstet Gynecol* 1999;93:174-9.
 13. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:322-35.
 14. Vermillion ST, Soper DE, Newman RB. Neonatal sepsis and death after multiple courses of antenatal betamethasone therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:810-4.
 15. Chammas MF, Nguyen TM, Li MA, Nuwayhid BS, Castro LC. Expectant management of severe preterm preeclampsia: is intrauterine growth restriction an indication for immediate delivery? *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:853-8.
 16. Autret-Leca E, Jonville-Bera AP. Vitamin K in neonates: how to administer, when and to whom. *Paediatr Drugs* 2001; 3:1-8.
 17. Suzuki S, Iwata G, Sutor AH. Vitamin K deficiency during the perinatal and infantile period. *Semin Thromb Hemost* 2001;27:93-8.
 18. Crowther CA, Henderson-Smart DJ. Vitamin K prior to preterm birth for preventing neonatal periventricular haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD000229.
 19. Walker MC, Ferguson SE, Allen VM. Heparin for pregnant women with acquired or inherited thrombophilias. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD003580.
 20. Brenner B, Kupfermanc MJ. Inherited thrombophilia and poor pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17:427-39.
 21. Leitich H, Egarter C, Husslein P, Kaidler A, Schemper M. A meta-analysis of low dose aspirin for the prevention of intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:450-9.
 22. Coomarasamy A, Honest H, Papaioannou S, Gee H, Khan KS. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2003;101:1319-32.
 23. Ural S, Nagey DA. Preventing intrauterine growth retardation with aspirin: does it work? *Birth* 1998;25:54-5.
 24. Uzan S. Aspirin and prevention of vascular complications: there are still indications. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:4-6.
 25. Kupfermanc MJ, Fait G, Many A, Lessing JB, Yair D, Bar-Am A, et al. Low-molecular-weight heparin for the prevention of obstetric complications in women with thrombophilias. *Hypertens Pregnancy* 2001;20:35-44.
 26. Allahbadia GN, Allahbadia SG. Low molecular weight heparin in immunological recurrent abortion-the incredible cure. *J Assist Reprod Genet* 2003;20:82-90.
 27. Franklin RD, Kutteh WH. Effects of unfractionated and low molecular weight heparin on antiphospholipid antibody binding in vitro. *Obstet Gynecol* 2003;101:455-62.
 28. Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME, Mandel FP, Ritchie V, Farewell V, et al. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N Engl J Med* 1997;337:148-53.
 29. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ* 1997;314:253-7.
 30. Say L, Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Hormones for suspected impaired fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD000109.
 31. Greenberger PA, Patterson R. The outcome of pregnancy complicated by severe asthma. *Allergy Proc* 1988;9:539-43.
 32. Bracken MB, Triche EW, Belanger K, Saftlas A, Beckett WS, Leaderer BP. Asthma symptoms, severity, and drug therapy: a prospective study of effects on 2205 pregnancies. *Obstet Gynecol* 2003;102:739-52.
 33. Schatz M, Zeiger RS, Hoffman CP, Harden K, Forsythe A, Chilingar L, et al. Perinatal outcomes in the pregnancies of asthmatic women: a prospective controlled analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1170-4.
 34. Say L, Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Maternal oxygen administration for suspected impaired fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD000137.
 35. Lees C, Valensise H, Black R, Harrington K, Byiers S, Romanini C, et al. The efficacy and fetal-maternal cardiovascular effects of transdermal glyceryl trinitrate in

- the prophylaxis of pre-eclampsia and its complications: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:334-8.
36. Gqlmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Bed rest in hospital for suspected impaired fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000034.
37. Lu MC, Tache V, Alexander GR, Kotelchuck M, Halfon N. Preventing low birth weight: is prenatal care the answer? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003;13:362-80.
38. Harman CR, Baschat AA: Arterial and venous Dopplers in IUGR. *Clin Obstet Gynecol* 2003 Dec; 46(4): 931-46
39. Li H, Gudmundsson S, Olofsson P: Prospect for vaginal delivery of growth restricted fetuses with abnormal umbilical artery blood flow. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003 Sep; 82(9): 828-33
40. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med* 1999;340:1234e8
41. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and management of the small-for-gestational age fetus. Guideline no. 31. London: RCOG; 2002.
42. Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:564-70.
43. Arduini D, Rizzo G, Romanini C. The development of abnormal heart rate patterns after absent end-diastolic velocity in umbilical artery: analysis of risk factors. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:43e50. [Erratum in: *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1073].
44. Forouzan. Absence of end-diastolic flow velocity in the umbilical artery: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1995; 50:2192-227.
45. GRIT Study Group. A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. *Br J Obstet Gynaecol* 2003;110: 27-32.
46. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Antenatal corticosteroid to prevent respiratory distress syndrome. Guideline no. 7. London: RCOG; 1999.
47. Thacker SB, Stroup D, Chang M. Continuous electronic heart rate monitoring for fetal assessment during labor. *The Cochrane library*, Issue 4, 2003
48. Hornbuckle J, Vail A, Abrams KR, Thornton JG. Bayesian interpretation of trials: the example of intrapartum electronic fetal heart rate monitoring. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:3-10
49. Siristatidis C, Salamalekis E, Vitoratos N, Loghis C, Salloum J, Kassanos D et al: Intrapartum surveillance of IUGR fetuses with cardiotocography and fetal pulse oximetry. *Biol Neonate* 2003; 83(3): 162-5
50. Kassanos D, Siristatidis C, Vitoratos N, Salamalekis E, Creatsas G. The clinical significance of Doppler findings in fetal middle cerebral artery during labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003 Jul 1;109(1):45-50.
51. Siristatidis C, Salamalekis E, Kassanos D, Loghis C, Creatsas G. Evaluation of fetal intrapartum hypoxia by middle cerebral and umbilical artery Doppler velocimetry with simultaneous cardiotocography and pulse oximetry. *Arch Gynecol Obstet.* 2004 Dec;270(4):265-70.