

ANTIHIPERTENZIVNA TERAPIJA KOD HIPERTENZIVNIH POREMEĆAJA U TRUDNOĆI

Marko Folić¹, Nevena Folić², Mirjana Varjačić³, Mihajlo Jakovljević⁴ i Slobodan Janković¹

Hipertenzija u trudnoći je udružena sa povišenim stepenom morbiditeta i mortaliteta majke i ploda. Oko 8% od ukupnog broja trudnoća komplikuje se hipertenzivnim poremećajima. Postoji opšta saglasnost o neophodnosti što hitnijeg lečenja budućih majki sa teškom hipertenzijom u cilju smanjenja rizika razvoja akutnih cerebrovaskularnih komplikacija. U kontroli teških oblika hipertenzije, intravenozno aplikovan labetalol ili oralno dat nifedipin su podjednako efikasni ali i udruženi sa manjim brojem neželjenih reakcija u odnosu na intravenozno ordiniran hidralazin. Opšteg stava u vezi sa potrebom lečenja blage do umerene hipertenzije u trudnoći još uvek nema, s obzirom da definitivni zaključci po pitanju odnosa potencijalnih koristi/rizika uzrokovanih primenom antihipertenzivne terapije u trudnoći još uvek ne postoje. S obzirom na bezbednu primenu u trudnoći, metildopa, labetalol i nifedipin su često korišćeni lekovi za regulaciju krvnog pritiska kod trudnica sa hipertenzijom. Kardioselektivni β blokator atenolol treba izbegavati u trudnoći jer dovodi do sniženja telesne težine na rođenju i smanjenja fetalnog rasta. Upotreba ACE inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora je kontraindikovana u trudnoći. *Acta Medica Medianae* 2008;47(3):65-72.

Ključne reči: antihipertenzivni lekovi, hipertenzivni poremećaji, trudnoća

Služba za kliničku i eksperimentalnu farmakologiju Kliničkog centra u Kragujevcu¹
Dom zdravlja u Kragujevcu²
Ginekološko akušerska klinika Kliničkog centra u Kragujevcu³
Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu⁴

Kontakt: Marko Folić
Služba za kliničku i eksperimentalnu farmakologiju Kliničkog centra
Zmaj Jovina 30
34000 Kragujevac, Srbija
Tel.: 064 1963660
E-mail: markof@medf.kg.ac.yu

Uvod

Hipertenzivni poremećaji spadaju u grupu najčešćih zdravstvenih komplikacija u trudnoći i predstavljaju vodeći uzrok morbiditeta i smrtnosti majke i ploda (1). Oko 8% od ukupnog broja trudnoća komplikuje se povišenim krvnim pritiskom (2). Procenjeno je da 192 žene svakodnevno umru zbog hipertenzivnih komplikacija u trudnoći (3).

Hipertenzija u trudnoći je definisana sistolnim krvnim pritiskom (sKP) ≥ 140 mmHg i/ili dijastolnim krvnim pritiskom (dKP) ≥ 90 mmHg, ili porastom sKP ≥ 30 mmHg, ili dKP ≥ 15 mmHg u odnosu na period pre začeća ili krvnog pritiska (KP) u prvom trimestru trudnoće, potvrđenom u 2 merenja sa vremenskim razmakom od 6 sati.

Postoje 4 osnovna tipa hipertenzivnih poremećaja u trudnoći od kojih se svaki odlikuje određenim karakteristikama. Kod hronične hipertenzije, krvni pritisak $\geq 140/90$ mmHg je dijagnostikovano pre trudnoće, u prvih 20 nedelja gestacije

ili perzistira 42 dana nakon porođaja. Kod prolazne (sada gestacijske) hipertenzije, krvni pritisak $\geq 140/90$ mmHg je ustanovljen nakon 20. nedelje trudnoće i nije praćen proteinurijom.

Preeklampsija-eklampsija

Preeklampsija se smatra veoma značajnom komplikacijom u trudnoći, znatno ozbiljnijom u odnosu na prolaznu ili hroničnu hipertenziju i karakteriše se povišenim krvnim pritiskom, proteinurijom (≥ 0.3 g/24 časa) i edemima nakon 20. nedelje gestacije. Eklampsija predstavlja pojavu generalizovanih konvulzija koje su praćene znacima preeklampsije ili njihovom pojavom unutar 7 dana od porođaja koje nisu prouzrokovane epilepsijom ili drugim konvulzivnim poremećajima. Hronična hipertenzija superponirana preeklampsijom predstavlja stanje hipertenzije (KP $\geq 140/90$ mmHg) sa pojavom proteinurije (4,5).

U skladu sa odlukom National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy on High Blood Pressure in Pregnancy, tranzitorna hipertenzija je reimenovana u gestacijsku hipertenziju i predstavlja stanje povišenog pritiska u trudnoći sa odsustvom preeklampsije u trenutku porođaja i normalizovanjem krvnog pritiska tokom narednih 12 nedelja od porođaja. Takođe, edemi više ne predstavljaju dijagnostički kriterijum u definisanju postojanja preeklampsije, tako da ona sada obuhvata hipertenziju i proteinuriju (6,7).

Australasian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ASSHP) je takođe prezentovalo svoj zajednički stav u vezi sa hipertenzivnim poremećajima u trudnoći (8). Shodno njihovom sistemu, gestacijska hipertenzija predstavlja stanje povišenog krvnog pritiska nakon 20. nedelje trudnoće. Da bi trudnica pripadala grupi bolesnica sa preeklampsijom, pored hipertenzije, potrebno je da joj je dijagnostikovano još jedan ili više poremećaja iz sledeće grupe abnormalnosti: proteinurija, povišen nivo enzima jetre, trombocitopenija, povišen nivo mokraćne kiseline ili neurološke bolesti.

Dilema vezana za početak uvođenja antihipertenzivne terapije

Dok teška hipertenzija u trudnoći (sKP \geq 170 mmHg i/ili dKP \geq 110 mmHg) predstavlja veoma ozbiljan rizik po očuvanje zdravlja budućih majki (9), blaga do umerena hipertenzija u trudnoći (KP od 140/90 do 169/109 mmHg) udružena je sa manjim stepenom rizika.

Neophodnost uvođenja antihipertenzivne terapije i izbor određenog antihipertenziva u trudnoći trebalo bi zasnovati na proceni eventualnih koristi i/ili rizika takvog postupka za svakog bolesnika pojedinačno. U kliničkoj praksi još uvek postoji dilema vezana za početak upotrebe antihipertenzivnih lekova u trudnoći kao i za nivo krvnog pritiska koji treba lečiti.

U slučajevima teške hipertenzije, ne postoje nikakve sumnje vezane za upotrebu antihipertenzivne terapije. Vrednosti krvnog pritiska \geq 170/110 mmHg odgovaraju nivou koji predstavlja stepen visokog rizika od nastanka cerebrovaskularnih incidenata zbog čega većina akušera smatra uvođenje antihipertenzivnih lekova suštinskim postupkom u očuvanju zdravlja majke (9). Prepoznavanje postojanja ovog specifičnog rizika čini kontrolu akutno-rastućeg krvnog pritiska centralnim događajem kod žena sa teškom hipertenzijom, naročito kod onih sa preeklampsijom (10). Situaciju dodatno komplikuju i poremećaji koagulacije koji su udruženi sa teškom preeklampsijom i zahtevaju uvođenje adekvatne terapije (11,12,13).

Upotreba lekova kod blage do umerene hipertenzije u trudnoći je još uvek stvar polemike. U takvim slučajevima, kada situacija nije potpuno jasna, sam izbor bolesnika, odabir leka i dužina trudnoće u trenutku uvođenja antihipertenzivne terapije može biti od presudne važnosti. Sibai smatra da žene sa umerenom, nekomplikovanom hroničnom hipertenzijom mogu postići dobar perinatalni ishod bez obzira na upotrebu antihipertenzivne terapije (14). Postoje mišljenja da je mali broj indikacija za upotrebu antihipertenziva kod blagih do umerenih hipertenzija (15). Suzdržavanje od tretmana hipertenzije u trudnoći do vrednosti dKP od 100 mmHg nije udruženo sa porastom stepena opasnosti po majku i plod (16).

Korisni aspekti i potencijalne opasnosti antihipertenzivnog tretmana blage do umerene hipertenzije nisu potpuno definisani u novijoj literaturi, uključujući i Cochrane-ove meta-analize

(17,18). Stiče se utisak da je sa upotrebom antihipertenziva, rizik razvoja teške hipertenzije manji, ali i da ne postoji razlika u ishodu razvoja preeklampsije, neonatalne smrti, pretermiskog rođenja i učestalosti rađanja novorođenčadi koje se smatraju malom za gestacijski uzrast. Neki istraživači su došli do zaključka da žene sa blagom do umerenom hipertenzijom ne zahtevaju antihipertenzivni tretman pod uslovom pažljivog praćenja toka trudnoće i porođaja, naročito žene koje nisu imale povišen krvni pritisak pre trudnoće, niti razvoj proteinurije (19).

Nedoumice vezane za upotrebu antihipertenzivne terapije tokom trudnoće uglavnom se odnose na posledice koje bi ti lekovi mogli da ostave na fetalni razvoj. Generalno, antihipertenzivi prolaze kroz placentarnu barijeru i prisutni su u fetalnoj cirkulaciji u različitim koncentracijama. Ustanovljeno je da je kod žena koje su uzimale antihipertenzive pri vrednostima krvnog pritiska od 160/100 mmHg incidenca rađanja novorođenčadi koja se smatraju malom za gestacijski uzrast i smanjene telesne težine na rođenju povećana kao i da je udružena sa višim stepenom pada krvnog pritiska izazvanim upotrebom antihipertenziva, dok je kod žena koje su normalizovale tenziju (dKP $<$ 90 mmHg) uočeno smanjenje stepena rizika razvoja teških hipertenzija, dužine hospitalizacije majki i "proteinurije na porođaju", na osnovu čega se ne mogu doneti definitivni zaključci u pogledu relacije odnosa koristi/rizika majke i ploda primenom antihipertenzivne terapije kod blagih do umerenih hipertenzija (20).

Internacionalna društva se razlikuju po pitanju stavova i preporuka vezanih za visinu krvnog pritiska koji inicira upotrebu antihipertenziva. Američke stručne organizacije preporučuju uvođenje antihipertenzivne terapije pri vrednostima krvnog pritiska \geq 160/105 mmHg, ne precizirajući vrednosti krvnog pritiska koje bi trebalo postići (6). The Canadian Hypertension Society, bez obzira na tip hipertenzivnog poremećaja u trudnoći preporučuje inicijaciju terapije pri vrednostima krvnog pritiska od 140/90 do 150/95 mmHg, pri čemu treba težiti sniženju i postizanju vrednosti dKP od 89-90 mmHg (21). Australijske stručne organizacije preporučuju početak antihipertenzivne terapije pri vrednostima krvnog pritiska 160/90 mmHg i sprovođenje terapije do postizanja vrednosti KP od 110-140/80-90 mmHg (8). Treba istaći da još uvek ne postoje definitivni i potpuni podaci na osnovu kojih bi se utvrdilo postojanje "pouzdanih" vrednosti krvnog pritiska pri kojima treba početi sa antihipertenzivnom terapijom kod žena sa povišenim krvnim pritiskom u trudnoći, ali razni vodiči i literatura preporučuju započinjanje antihipertenzivnog tretmana pri vrednostima krvnog pritiska od 140-155/90-105 mmHg (22).

Veliki izbor antihipertenzivnih lekova

Shodno intenzivnom razvoju farmaceutske industrije u proteklih nekoliko decenija, veoma je česta pojava da se ista lekovita supstanca nalazi na tržištu u više lekovitih oblika. Da bi razni oblici

bili smatrani alternativnim u području indikacije, moraju se ispuniti određeni uslovi koji se prvenstveno odnose na terapijsku ekvivalentnost koja podrazumeva da dva ista preparata različitih proizvođača daju isti klinički ishod. Pored toga, na našem tržištu postoji veliki broj generičkih preparata koji se koriste u terapiji hipertenzije. S obzirom da je od izuzetnog značaja da njihova efikasnost i bezbednost u upotrebi budu kao i kod originalnih preparata, dosledno sprovođenje studija bioekvivalencije može biti od velike važnosti (23).

Postojanje širokog spektra antihipertenziva predstavlja ključ uspešnog lečenja hipertenzije u trudnoći, a mogućnost izbora se, shodno indikacijama, obezbeđuje primenom tenderskih nabavki koje su osnov dobre snabdevenosti i raspoloživosti lekovima (24).

Tabela 1. Najprihvatljiviji antihipertenzivi u trudnoći

Antihiperten ziv	Raspon dnevnih doza u mg	Način primene leka	Učestalost primene leka
Metildopa	500-3000	Oralno	2-4 x dnevno
Nifedipin	20-80	Oralno	2 x dnevno
Labetalol	100-1200	Oralno	2-4 x dnevno
Labetalol	10 do 20 mg intravenski, potom 20 do 80 mg svakih 30 minuta (maksimalno 300 mg)		

Centralno-delujući α_2 -adrenergički agonisti

Metildopa je najčešće propisivani i lek prvog izbora u tretmanu hipertenzije u trudnoći (21). Shodno činjenici da postoji veliko kliničko iskustvo vezano za njenu upotrebu, kao i podaci dobijeni na osnovu dugoročnog praćenja dece čije su majke primale metildopu tokom trudnoće potvrđena je bezbedna primena leka i sa stanovišta majke i ploda (25,26). Tokom dugoročne primene kod hronične hipertenzije u trudnoći, metildopa ne utiče na promenu udarnog volumena niti protoka krvi u uterusu ili bubrezima (9). Ovaj lek se takođe koristi i u kontroli hipertenzije u preeklampsiji (27). U poređenju sa vrednostima pre tretmana, upotreba metildope dovodi do značajnog sniženja arterijskog krvnog pritiska majke, dok, mereno kompjuterizovanom kardiografijom, tempo srčane radnje se značajnije ne menja (28). Na osnovu iskustava dugoročne upotrebe, metildopa se ne smatra teratogenom (29). Mutch i sar. su objavili da ne postoje značajne razlike po pitanju težine beba na rođenju, neonatalnih komplikacija i razvoja tokom prve godine života kod dece koja su bila izložena metildopi u odnosu na placebo grupu (30). Osim osnovnih neželjenih reakcija, koje su direktna posledica mehanizma dejstva ovog leka (zamor, depresija, slab san) prijavljeni su takođe i slučajevi povišenog nivoa transaminaza i pozitivnog Coomb-ovog testa (koji je povremeno udružen sa hemolitičkom anemijom) (31).

Periferno-delujući antagonisti adrenergičkih receptora

Labetalol blokira α - i β -adrenoreceptore i ostvaruje svoj hipotenzivni efekat bez ugrožavanja kardiovaskularnog sistema majke, što je veoma značajno u očuvanju protoka krvi uterusa i bubrega. Rezultati multicentrične, randomizirane, dvostruko-slepe studije koja je obuhvatala 152 trudnice, trudnoće od 20. do 38. gestacijske nedelje, sa blagom do umerenom neproteinuričnom hipertenzijom su pokazali da labetalol, u poređenju sa vrednostima iz placebo grupe, značajno snižava krvni pritisak majke ($p < 0.001$) bez uticaja na stepen povećanja intrauterinog zastoja u rastu i neonatalne hipoglikemije (32). U studiji u kojoj su učestvovala 263 žene, od 6. do 13. nedelje trudnoće, sa blagom do umerenom hipertenzijom, bolesnice su bile podeljene u tri grupe: prva grupa, od 87 trudnica primala je metildopu, druga, koju je činilo 86 trudnica, labetalol i treća (90 trudnica), koja nije primala nikakvu terapiju. Rezultati su pokazali da su bolesnice koje su primale terapiju imale značajno niže vrednosti krvnog pritiska ($p < 0.0001$) u odnosu na grupu bez terapije, ali i da nije bilo razlike među grupama po pitanju gestacijske starosti na porođaju, telesne težine na rođenju, incidence fetalnog zastoja u rastu, neonatalne cirkumference glave ili uteroplacentarne cirkulacije (33). Redman takođe smatra da labetalol ne utiče na uteroplacentarnu cirkulaciju (34). Labetalol se smatra bezbednim i efikasnim lekom u tretmanu preeklampsije hipertenzije (35). Kod teških hipertenzija, primenjuje se parenteralno. Kliničke studije su pokazale da je kod akutnih teških hipertenzija labetalol udružen sa manjim stepenom hipertenzija majke u odnosu na hidralazin (36). Pojava neželjenih reakcija se može predvideti, s obzirom da one nastaju usled blokade β receptora. Iako se mogu javiti zamor, letargija, nepodnošenje napora, periferna vazokonstrikcija, poremećaj sna i bronhokonstrikcija, obustava upotrebe ovog medikamenta, usled pojave neželjenih reakcija, nije ubičajena (17).

Mada je atenolol često korišćeni kardioselektivni β blokator izvan trudnoće, smatra se da ovaj lek u trudnoći, naročito u ranoj trudnoći, treba izbegavati. Na osnovu rezultata placebo-kontrolisane studije, koji su pokazali da je kod žena sa hroničnom hipertenzijom, upotreba atenolola u ranoj trudnoći (prosek dužine trudnoća iznosio je 15,9 nedelja) udružena sa nižom telesnom težinom novorođenčadi (2620 g u odnosu na 3530 g) i značajno višom učestalošću rađanja novorođenčadi koje se smatraju malom za gestacijski uzrast u odnosu na placebo grupu, istraživači su utvrdili da atenolol utiče na težinu novorođenčadi i fetalni rast (37). Lip i sar. (38) su prijavili značajno nižu telesnu težinu beba na rođenju majki koje su primale atenolol ($p < 0.001$) u odnosu na one koje su primale ostale lekove iz grupe β blokatora, lekove iz drugih grupa antihipertenziva ili one koje nisu uzimale terapiju tokom prvih 20 gestacijskih nedelja. Bayliss i sar. su saopštili da je niska telesna težina na rođenju u korelaciji sa upotrebom atenolola u periodu začeća ili tokom

prvog trimestra trudnoće (39). Lydakis i sar. su uočili pojavu i uporedili razlike u srednjim vrednostima telesnih težina beba na porođaju u odnosu na vreme kada su njihove majke primale atenolol (40). Kada je atenolol priman do 20. nedelje trudnoće, u proseku 23 do 26 nedelja, prosečna težina novorođenčadi je iznosila 2010 g, kada je priman između 20. i 30. gestacijske nedelje, u periodu od 12 nedelja, iznosila je 2402 g i 2644 g je bila prosečna težina novorođenih beba čije su majke primale navedeni lek nakon 30. nedelje trudnoće u periodu od 3 do 5 nedelja. Suprotno pojavi povezanosti niže telesne težine na rođenju i rođenja novorođenčadi koje se smatraju malom za gestacijski uzrast sa upotrebom atenolola u ranoj trudnoći, na šta je ukazano nekim studijama, istraživanje koje se bavilo upotrebom atenolola kod žena sa hipertenzijom indukovanom trudnoćom (41) nije uspeo da dokaže postojanje razlika u prosečnim telesnim težinama novorođenčadi čije su majke primale β blokatore. Smatra se da se do ovakvih rezultata došlo usled kasnog uvođenja antihipertenzivne terapije. Atenolol treba izbegavati u ranim stadijumima trudnoće ali i davati sa posebnim oprezom u kasnijim stadijumima, s obzirom da je njegova upotreba udružena sa smanjenjem fetalnog rasta i nižom telesnom težinom novorođenih beba.

Upotreba oralnih beta blokatora kod blagih do umerenih hipertenzija u trudnoći je sa posebnom pažnjom procenjivana putem Cochrane-ove baze podataka (42). Oralni beta blokatori (izuzev atenolola) smanjuju rizik od nastanka teških hipertenzija. Smatra se da su beta blokatori udruženi sa porastom učestalosti rađanja novorođenčadi koje se smatraju malom za gestacijski uzrast i neonatalnih bradikardija, ali isto tako i sa sniženjem stope respiratornog distres sindroma i broja bolničkih poseta budućih majki. Izgleda da u poređenju sa metildopom, ne postoji razlika u efikasnosti beta blokatora.

U slučajevima teških hipertenzija, beta blokatori se mogu davati parenteralno. Kao što smo već i označili, intravenozno ordiniran labetalol je, s obzirom na nižu incidencu hipotenzija majke i ostalih neželjenih reakcija, zamenio upotrebu hidralazina, koji je ranije smatran lekom izbora u tretmanu teških hipertenzija (36).

Antagonisti kalcijumskih kanala

Antagonisti kalcijumskih kanala dovode do direktne arterijske vazodilatacije inhibicijom ulaska jona kalcijuma u glatke mišiće. S obzirom da ovi lekovi ne dovode do ozbiljnijih teratogenih efekata, oni se koriste u trudnoći. Sibai i sar. (43) su pratili 200 preeklampsijskih žena (26. do 36. nedelja trudnoće) koje su bile metodom slučajnog izbora podeljene u grupe i to grupu koja je bila podvrgnuta samo odmoru u krevetu i grupu koja je pored odmora primala i nifedipin. Krvni pritisci su bili značajno niži ($p < 0.0001$) kod grupe pacijentkinja koje su primale nifedipin, dok je učestalost razvoja teških hipertenzija bila znatno veća ($p < 0.05$) kod grupe koja je samo

odmarala. Razlike između grupa u pogledu težine novorođenčadi, incidence rađanja novorođenčadi koje se smatraju malom za gestacijski uzrast, pretermiskog rođenja i broja dana koje su majke provele u intenzivnim jedinicama nisu uočene. Nifedipin snižava krvni pritisak majke, ali izgleda da u pogledu perinatalnog ishoda i sniženja broja dana hospitalizacije majke, ovaj lek ne ostvaruje boljitak. Fenakel i sar. (44) su objavili da je shodno rezultatima randomizirane kliničke studije, u kojoj su bolesnice sa teškom preeklampsijom između 26. i 36. nedelje gestacije primale ili nifedipin ili hidralazin, efikasno kontrolisanje krvnog pritiska postignuto kod 95,8% bolesnica koje su primale nifedipin i kod 68% njih koji su primali hidralazin. Takođe, prosečan broj dana provedenih u neonatalnoj intenzivnoj jedinici bio je značajno manji kod bolesnica lečenih nifedipinom (15.1 u odnosu na 32.7 dana; $p < 0.005$). Magee i sar. su zaključili da shodno rezultatima sprovedene multicentrične, kohortne studije, koja se bavila procenom bezbedne upotrebe blokatora kalcijumskih kanala u trudnoći, nifedipin i verapamil, lekovi koji su inače najviše proučavani lekovi, ne dovode do rasta teratogenog rizika po fetus majki koje su bile izložene ovim lekovima u prvom trimestru trudnoće (45).

Brown i sar. su poredili efikasnost i bezbednost upotrebe 10 mg nifedipin tableta sa brzo- i kratko-delujućim kapsulama od 10 mg u tretmanu teške hipertenzije u drugoj polovini trudnoće (46). Broj hipotenzivnih epizoda je bio manji kod žena koje su uzimale tablete. Fetalni distres nije bio uobičajen ni prilikom primene tableta ni kapsula. Autori su zaključili da su, mada sporije u početku, nifedipin tablete po efikasnosti slične kapsulama u hitnom tretmanu teških hipertenzija. Još neke studije su potvrdile da je uzimanje kratkodelujućih nifedipin kapsula udruženo sa hipotenzijom majke ali i fetalnim distresom (47,48), što sugeriše upotrebu dugodelujućih preparata.

Dodatno, ordiniranje $MgSO_4$ u kombinaciji sa antagonistima kalcijumskih kanala može da dovede do pojave teške hipotenzije (49) i neuromišićne blokade (50), tako da sa navedenom kombinacijom treba postupati veoma pažljivo.

Direktni vazodilatatori

Hidralazin ordiniran oralnim putem je dosta primenjivan kod hroničnih hipertenzija u drugom ili trećem trimestru trudnoće, ali je njegova upotreba zamenjena lekovima koji imaju povoljnija neželjena dejstva (51). Hidralazin se koristio tokom cele trudnoće a iskustva vezana za njegovu upotrebu nisu ukazala na teratogenost, mada su Widerlov i sar. (52) ukazali na pojavu neonatalne trombocitopenije i Yemini i sar. (53) na slučaj lupusa kod majke ali i na verovatno razvoj neonatalnog lupusa nakon 6 dana od parenteralne terapije teške hipertenzije hidralazinom. Parenteralno ordiniran hidralazin se ranije smatrao lekom izbora u tretmanu akutne teške hipertenzije, ali su novije meta-analize, koje su

se bavile intravenoznom upotrebom hidralazina kod teških hipertenzija u trudnoći, došle do zaključka da su parenteralno dat labetalol ili oralno ordiniran nifedipin pogodniji i lekovi prvog izbora, shodno povezanosti intravenoznog hidralazina sa većim brojem neželjenih reakcija u odnosu na intravenozno dat labetalol ili nifedipin dat oralnim putem, kao što su veća učestalost hipertenzija majke, oligurija majke, učestalost carskih rezova, povećan broj odlubljanja placente, poremećaji fetalnog srčanog ritma i niže Apgar ocene u prvoj minuti po rođenju (36).

Natrijum-nitroprusid je potentan, brzo- i kratko-delujući lek koji se koristi u trudnoći u tretmanu akutne hipertenzivne krize koja ne reaguje na ostale lekove. S obzirom da upotreba ovog leka može da dovede do trovanja fetusa cijanidom, prolazne fetalne bradikardije, metaboličke acidoze i hipertenzije majke (54,55), mora se davati pod kontinuiranom prismotrom i sa izuzetnim oprezom. Takođe je preporučljivo da se, kada se uspostavi kontrola nad akutnom krizom, porođaj što pre obavi. Ovaj medikament je lek poslednjeg izbora u tretmanu akutne hipertenzije u trudnoći.

Diuretici

Diuretici su često oralno administrirani antihipertenzivi van trudnoće, shodno niskoj ceni i pogodnom učinku na kardiovaskularni sistem koji je i dokazan nekim kliničkim studijama (56). Utvrđeno je da diuretici sprečavaju i razvoj preklampsije (57,58). Iako je prijavljeno da je redukcija volumena plazme koja je posledica mehanizma delovanja diuretika povezana sa slabijim perinatalnim ishodom (59), negativni uticaj na fetalni rast nije u potpunosti potvrđen (60). Collins i sar. su ustanovili odsustvo rasta učestalosti neonatalnih trombotičnosti ili drugih neželjenih reakcija kod novorođenčadi izloženih diureticima (61). Hidrohlorotiazid, triamteren i amilorid se ne smatraju teratogenim (62). Upotreba spirinolaktone nije preporučljiva, s obzirom na njegov antiandrogeni efekat tokom fetalnog razvoja (63). Iako je utvrđeno da se neželjena dejstva kao što su hipokalijemija ili smanjena tolerancija na glukozu (64) mogu svesti na minimum upotrebom nižih doza, diuretici se retko koriste u trudnoći.

Inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima i antagonisti angiotenzinskih receptora

Inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE inhibitori) su dosta propisivani i dobro podnošljivi antihipertenzivi, ali je dokazano da njihova upotreba u drugom i trećem trimestru trudnoće može da dovede do oligohidramniji, zaostalosti u fetalnom rastu, pulmonarne hipoplazije, zgrčenosti zglobova i neonatalnih bubrežnih poremećaja, hipertenzije i smrti (65,66,67). Pojava sličnih anomalija je usledila i nakon upotrebe antagonista angiotenzinskih II receptora tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće (68).

Neke studije nisu prijavile postojanje patnje ploda kod žena koje su uzimale ACE inhibitore samo tokom prvog trimestra trudnoće. Lip i sar.

(69) su objavili da kod 6 žena koje su uzimale ACE inhibitore u ranoj trudnoći kao nastavak terapije, duže od 12 nedelja, od kojih je jedna uzimala do 25. nedelje gestacije, nije bilo pojave kongenitalnih anomalija i evidentnih neonatalnih renalnih disfunkcija. Steffensen i sar. (70) su izvestili o ishodu trudnoće 21 trudnice koje su primale ACE inhibitore tokom prvog trimestra (od 5. do 15. gestacijske nedelje) između 1991. i 1996. godine. Nije bilo mrtvorodne dece. Zabeležen je slučaj pretermijskog rođenja u 27. nedelji gestacije sa smrću deteta u prvoj nedelji života, ali i da urađenom autopsijom nisu uočeni znaci neonatalne renalne disfunkcije i kongenitalnih malformacija. Takođe je zabeležen i slučaj kongestivne kardiomiopatije bez strukturalnih malformacija. Izuzev ovih slučajeva, nije bilo više prijavljenih kongenitalnih abnormalnosti niti fetalnih ni neonatalnih renalnih disfunkcija.

Mada su navedeni izveštaji dali potporu bezbednom korišćenju ACE inhibitora u ranoj trudnoći, naredna klinička studija opravdava procenu postojanja visokog rizika.

Cooper i sar. su sprovedli studiju čiji je cilj bila procena povezanosti izlaganja majki ACE inhibitorima tokom prvog trimestra trudnoće i rizika razvoja kongenitalnih malformacija. Oni su pratili 29507 novorođenčadi na osnovu podataka dobijenih iz Fonda zdravstvenog osiguranja države Tennessee, SAD, koji su rođeni između 1985. i 2000. godine i kod čijih majki nije utvrđen dijabetes. Utvrđeno je da od celokupnog broja beba njih 209-oro bilo je izloženo ACE inhibitorima samo tokom prvog trimestra, 202 su bile izložene drugim antihipertenzivima tokom prvog trimestra a 29096 beba nije bilo izloženo antihipertenzivnoj terapiji. Rizik pojave ozbiljnih kongenitalnih malformacija je bio veći kod novorođenčadi koja su bila izložena ACE inhibitorima, u odnosu na onu koja su bila izložena lekovima iz drugih grupa antihipertenziva. ACE inhibitori povećavaju rizik od pojave malformacija u kardiovaskularnom sistemu i CNS-u. Autori su zaključili da se ekspozicija ACE inhibitorima tokom prvog trimestra trudnoće treba izbegavati s obzirom da se ovi lekovi ne smatraju bezbednim (71).

Takođe, preporučljivo je da žene koje pokušavaju da ostanu u drugom stanju izbegavaju upotrebu ACE inhibitora (72).

Shodno analizama udruženosti novorođenčadi sa poremećenom bubrežnom funkcijom praćenom anhidramnijom i izloženosti majke antagonistima angiotenzin II receptora tipa 1 (AT1) kao što su valsartan i hidrohlorotiazid tokom prvih 28 nedelja trudnoće, Bos-Thompson i sar. su zaključili da AT1 antagoniste treba izbegavati tokom trudnoće jer dovode do redukcije perfuzije bubrega fetusa, što može da rezultira smanjenom količinom plodove vode i neonatalnom renalnom insuficijencijom (73).

Zaključak

Svi hipertenzivni poremećaji u trudnoći su udruženi sa povećanjem stepena rizika po zdravlje majke i razvoj ploda, ali konkretni zaključci po pitanju odnosa potencijalnih koristi/rizika uzrokovanih primenom antihipertenzivne terapije u trudnoći još uvek nisu u potpunosti definisani. Opšti stav o neophodnosti hitnog uvođenja antihipertenzivne

terapije kod žena sa teškom hipertenzijom u trudnoći u cilju smanjenja rizika od pojave moždane kapi, eklampsije ili smrti, generalno postoji, ali u slučajevima blage do umerene hipertenzije, stavovi o upotrebi antihipertenzivne terapije još uvek su kontraverzni.

Iz široke palete antihipertenziva, najprihvatljiviji lekovi su metildopa, labetalol i nifedipin. Atenolol treba izbegavati u trudnoći, zbog toga što je njegova upotreba udružena sa rođenjem novorođenčadi nižih telesnih težina i poremećajima u fetalnom rastu. ACE inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora su kontraindikovani u trudnoći i njihovu upotrebu treba izbegavati tokom

čitave trudnoće. U kontroli teške hipertenzije, intravenozno ordiniran labetalol ili oralno dat nifedipin su podjednako efikasni kao i hidralazin, ali su u odnosu na njega udruženi sa manjim brojem neželjenih reakcija.

Iako postoji veliki broj antihipertenziva, neophodno je sprovođenje velikih randomiziranih, kontrolisanih studija u cilju definisanja vrednosti krvnog pritiska za uvođenje antihipertenzivne terapije, preciziranja izbora određenog leka ali i u cilju davanja odgovora na još uvek zagonetno pitanje da li primena antihipertenzivne terapije kod blagih do umerenih hipertenzija u trudnoći ima više prednosti ili nedostataka i za majku i za dete.

Literatura

1. Department of Health. Why mothers die. Report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. London: HMSO, 1998.
2. Roberts J, Pearson G, Cutler J, Lindheimer M. Summary of the NHLBI Working group on research on hypertension during pregnancy. *Hypertens* 2003; 41:437-45.
3. Hill K, AbouZahr C, Wardlaw T. Estimates of maternal mortality for 1995. *Bulletin of the World Health Organization* 2001;182-93.
4. Helewa M, Burrows RF, Smith J et al. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: Definitions, evaluations and classification of hypertension disorders in pregnancy. *Canadian Medical Association Journal* 1997; 57:715-25.
5. Maharaj B, Moodley J. Management of hypertension in pregnancy. *Cont Med Educ* 1991; 12: 1581-9.
6. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:S1-S22.
7. Churchill D. The new American guidelines on the hypertensive disorders of pregnancy. *Journal of Human Hypertension* 2001;15:583-5.
8. Brown MA et al. The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy: full consensus statement. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2000;40:139- 55.
9. Khedun S, Maharaj B, Moodley J. Effects of Antihypertensive Drugs on the Unborn Child. *Paediatr Drugs* 2000;2(6):419-36.
10. Lewis G, Drife J, eds. Why mothers die 1997-1999. The confidential enquiries into maternal deaths in the UK. London: RCOG Press, 2001.
11. Tanjung MT, Siddik HD, Hariman H, Koh SC. Coagulation and fibrinolysis in preeclampsia and neonates. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2005 Oct; 11(4):467-73.
12. Folić M. Noviji fibrinolitici u terapiji akutnog infarkta miokarda. *ABC časopis urgentne medicine* 2007; 7(1):18-24.
13. Terao T, Kobayashi T, Imai N, Oda H, Karasawa T. Pathological state of the coagulatory and fibrinolytic system in preeclampsia and the possibility of its treatment with AT III concentrate. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol*. 1989 Mar;15(1):25-32.
14. Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Clin Perinatol* 1991;18: 833-44.
15. Kyle P, Redman CWG. Comparative risk benefit assessment of drugs used in the management of hypertension in pregnancy. *Drug Saf* 1992;7:223-34.
16. Bott-Kanner G, Hirsch M, Friedman S. Antihypertensive therapy in the management of hypertension-a clinical double blind study of pindolol. *Clin Exp Hypertens (B)* 1992;11B:207-20.
17. Abalos E, Duley L, Steyn D, Henderson-Smart D. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;CD002252.
18. von Dadelszen P, Magee LA. Antihypertensive medications in management of gestational hypertension-preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol*. 2005;48:441-59.
19. Hjertberg R, Belfrage P, Hanson U. Conservative treatment of mild and moderate hypertension in pregnancy. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 1992; 71:439-46.
20. von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull S et al. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension. *Lancet* 2000; 355: 87-92 (commentary by Ray JG, ACP J Club 2000;133:2).
21. Rey E, LeLorier J, Burgess E et al. Report of the Canadian Hypertension Society consensus conference: 3. Pharmacologic treatment of hypertensive disorders in pregnancy. *Canadian Medical Association Journal* 1997;157:1245-54.
22. Sibai BM, Barton JR. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196:514 e511-e519.
23. Jakovljević M, Janković S. Studije bioekvalencije. *Acta Medica Medianae* 2006;45(4):50-5.
24. Milovanović DR, Pavlović R, Folić M, Janković SM. Public drug procurement: the lessons from a drug tender in a teaching hospital of a transition country. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004 May; 60(3):149-53.
25. Fidler J, Smith V, Fayers P. Randomised controlled comparative study of methyldopa and oxprenolol in treatment of hypertension in pregnancy. *BMJ* 1983;286:1927-30.
26. Cockburn J, Moar VA, Qunsted M, et al. Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children. *Lancet* 1982; I: 647-9.
27. National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynaecol* 1990;163:1689-712.
28. Wide-Svensson D, Montan S, Arulkumaran S, et al. Effect of methyldopa and isradipine on fetal heart rate pattern assessed by computerized cardiotocography in human pregnancy. *Am J Obstet Gynaecol* 1993;169:1581-5.
29. Gallery ED, Ross MR, Gyory AZ. Antihypertensive treatment in pregnancy: analysis of different responses to oxprenolol and methyldopa. *BMJ (Clin Res Ed)*. 1985;291:563-6.
30. Mutch LM, Moar VA, Ounsted MK, Redman CW. Hypertension during pregnancy, with and without specific hypotensive treatment. I. Perinatal factors and neonatal morbidity. *Early Hum Dev*. 1977;1:47-57.

31. Magee LA. Drugs in pregnancy. *Antihypertensives*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2001;15:827-45.
32. Pickles CJ, Broughton-Pipkin F, Symonds EM. A randomised placebo controlled trial of labetalol in treatment of mild to moderate pregnancy induced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 964-8
33. Sibai BA, Mabie WC, Shamsa F, et al. A comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynaecol* 1990;162:960-7.
34. Redman CWG. Hypertension in pregnancy. In: deSwiet M. editor. *Medical disorders in obstetric practice*. London: Blackwell Science, 1995:182-225.
35. Michael CA. The evaluation of labetalol in the treatment of hypertension complicating pregnancy. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 3 Suppl.:127-36.
36. Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: metaanalysis. *BMJ*. 2003;327:955-60.
37. Butters L, Kennedy S, Rubin PC. Atenolol in essential hypertension in pregnancy. *BMJ* 1990;301:587-9.
38. Lip GYH, Beevers M, Churchill D, et al. Effect of atenolol on birth weight. *Am J Cardiol* 1997;79:1436-8.
39. Bayliss H, Churchill D, Beevers M, Beevers DG. Anti-hypertensive drugs in pregnancy and fetal growth: evidence for 'pharmacological programming' in the first trimester? *Hypertens Pregnancy* 2002;21:161-74.
40. Lydakis C, Lip GYH, Beevers M, et al. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. *Am J Hypertens* 1999;12:541-7.
41. Rubin PC, Butters L, Clark DM, et al. Placebo controlled trial of atenolol in the treatment of pregnancy-associated hypertension. *Lancet* 1983;I:431-4.
42. Magee LA, Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD002863.
43. Sibai BM, Barton JR, Sherif A, et al. A randomised prospective study of nifedipine and bedrest versus bed rest alone in the management of pre-eclampsia remote from term. *Am J Obstet Gynaecol* 1992; 167:879-84.
44. Fenakel K, Fenakel G, Appelman Z, et al. Nifedipine in the treatment of severe pre-eclampsia. *Obstet Gynaecol* 1991;77:331-7.
45. Magee LA, Schick B, Donnenfeld AE, Sage SR, Conover B, Cook L, McElhatton PR, Schmidt MA, Koren G. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: a prospective, multicenter cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174:823-8.
46. Brown MA, Buddle ML, Farrel T, Davis GK. Efficacy and safety of nifedipine tablets for the acute treatment of severe hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1046-50.
47. Impey L. Severe hypotension and fetal distress following sublingual administration of nifedipine to a patient with severe pregnancy induced hypertension at 33 weeks. *Br J Obstet Gynaecol*. 1993;100:959-61.
48. Puzey MS, Ackovic KL, Lindow SW, Gonin R. The effect of nifedipine on fetal umbilical artery Doppler waveforms in pregnancies complicated by hypertension. *S Afr Med J*. 1991;79:192-4.
49. Waisman G, Mayorga L, Amera M. Magnesium plus nifedipine: potentiation of hypotensive effects in pre-eclampsia? *Am J Obstet Gynaecol* 1989;159:308-9.
50. Snyder SW, Cardwell MS. Neuromuscular blockade with magnesium sulfate and nifedipine. *Am J Obstet Gynaecol* 1989;161:35-6.
51. Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2003;24:761-81.
52. Widerlov E, Karlman I, Storsater J. Hydralazine-induced neonatal thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 1980;303:1235.
53. Yemini M, Shoham (Schwartz) Z, Dgani R et al. Lupus-like syndrome in a mother and newborn following administration of hydralazine: a case report. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology* 1989;30:193-7.
54. Shoemaker CT, Meyers M. Sodium nitroprusside for control of severe hypertensive disease of pregnancy. A case report and discussion of potential toxicity. *Am J Obstet Gynaecol* 1984;149:171-3
55. Godlin RC. Fetal and maternal effects of sodium nitroprusside. *Am J Obstet Gynaecol* 1983;146:350-1.
56. Joint National Committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC VI). *Archives of Internal Medicine* 1997;157:2413-46.
57. Henriksen T. Hypertension in pregnancy: use of antihypertensive drugs. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 1997;76:96-106.
58. Redman CWG, Roberts JM. Management of pre-eclampsia. *Lancet* 1983;341:1451-4.
59. Sibai BM, Grossman RA, Grossman HG. Effects of diuretics on plasma volume in pregnancies with long-term hypertension. *Am J Obstet Gynaecol* 1984;150:831-5.
60. Materson BJ, Reda DJ & Cushman WC (for the Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents). Single drug therapy for hypertension in men: a comparison of six antihypertensive agents with placebo. *New England Journal of Medicine* 1993;328:914-21.
61. Collins R, Yusuf S & Peto R. Overview of randomised trials of diuretics in pregnancy. *British Medical Journal* 1985;290:17-23.
62. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta analysis. *JAMA* 1997;277:739-45.
63. Groves TD, Corenblum B. Spironolactone therapy during human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172:1655-6.
64. Gress TW, Nieto J, Shahar E et al for the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 2000;342:905-12.
65. Quan A. Fetopathy associated with exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists. *Early Hum Dev* 2006;82:23-8.
66. Buttar HS. An overview of the influence of ACE inhibitors on fetal-placental circulation and perinatal development. *Mol Cell Biochem* 1997;176:61-71.
67. Barr M Jr. Teratogen update: angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Teratology* 1994;50:399-409.
68. Alwan S, Polifka JE, Friedman JM. Angiotensin II receptor antagonist treatment during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005;73:123-30.
69. Lip GYH, Churchill D, Beevers M, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors in early pregnancy. *Lancet* 1997;350:1446-7.
70. Steffensen FH, Nielsen GL, Sorensen HT, et al. Pregnancy outcome with ACE-inhibitors use in early pregnancy [letter]. *Lancet* 1998; 351 (9102):596.
71. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006;354:2443-51.
72. Podymow T, August P. Update on the Use of Antihypertensive Drugs in Pregnancy. *Hypertension* 2008;51:960-9.
73. Bos-Thompson MA, Hillaire-Buys D, Muller F, Dechaud H, Mazurier E, Boulot P, Morin D. Fetal toxic effects of angiotensin II receptor antagonists: case report and follow-up after birth. *Ann Pharmacother*. 2005 Jan; 39(1):157-61. Epub 2004 Dec 8. Review.

ANTIHYPERTENSIVE DRUG THERAPY FOR HYPERTENSIVE DISORDERS IN PREGNANCY

Marko Folic, Nevena Folic, Mirjana Varjacic, Mihajlo Jakovljevic and Slobodan Jankovic

Hypertension in pregnancy is associated with increased maternal and fetal mortality and morbidity. About 8 % of all pregnancies are complicated with hypertensive disorders. There is concordance that severe hypertension should be treated without delay to reduce maternal risks of acute cerebrovascular complications. Intravenous labetalol and oral nifedipine are as effective as intravenous hydralazine in control of severe hypertension, with less adverse effects. Still, there is no consensus as to whether mild-to-moderate hypertension in pregnancy should be treated, considering that there are no definitive conclusions which can be made about the relative maternal or perinatal benefits/risks of antihypertensive treatment. Considering their safe usage during pregnancy, methyldopa, labetalol and nifedipine are commonly used blood-pressure lowering drugs for pregnant women with hypertension. The cardio-selective β - blocker atenolol should be avoided in pregnancy, because it has been associated with lower birth weights and fetal growth impairment. ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers are contraindicated in pregnancy. *Acta Medica Medianae* 2008;47(3):65-72.

Key words: antihypertensive drugs, hypertensive disorders, pregnancy