

# NADCIŚNIENIE TĘTNICZE U KOBIET CIĘŻARNYCH

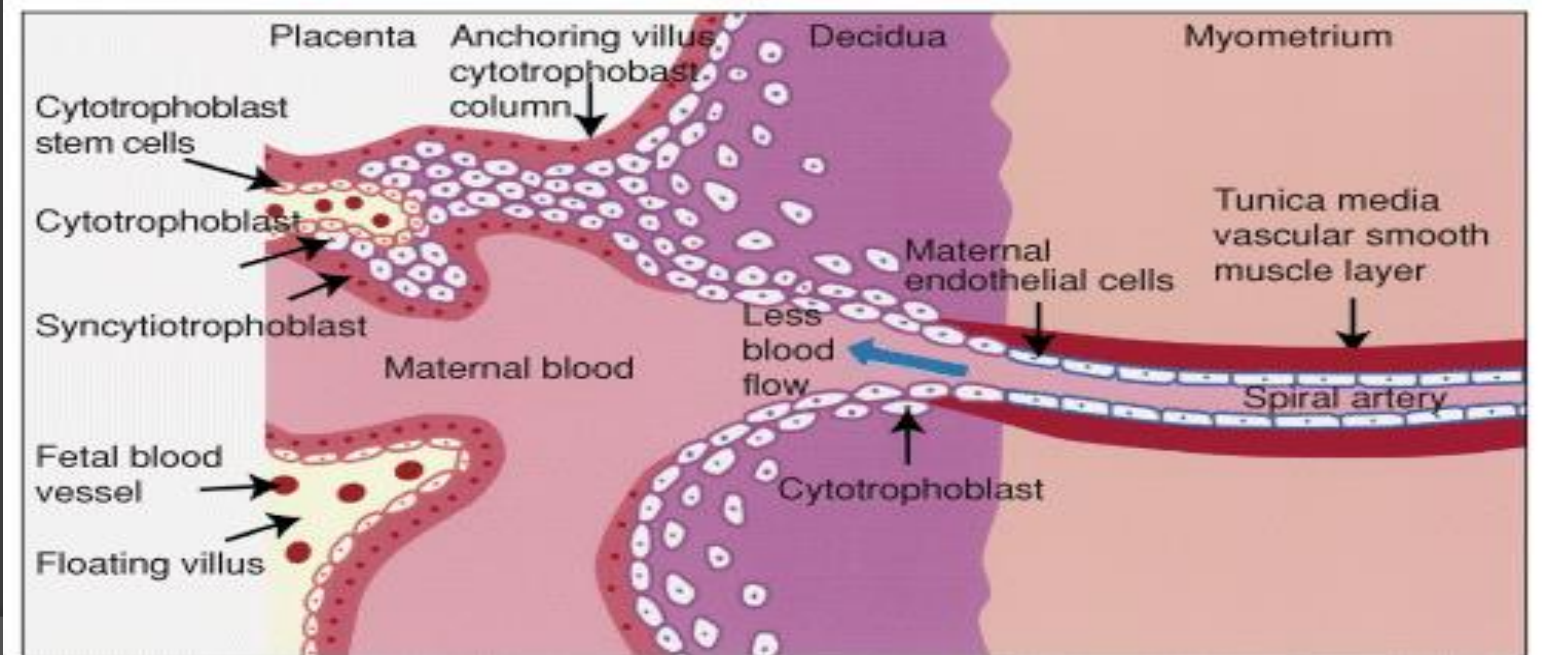
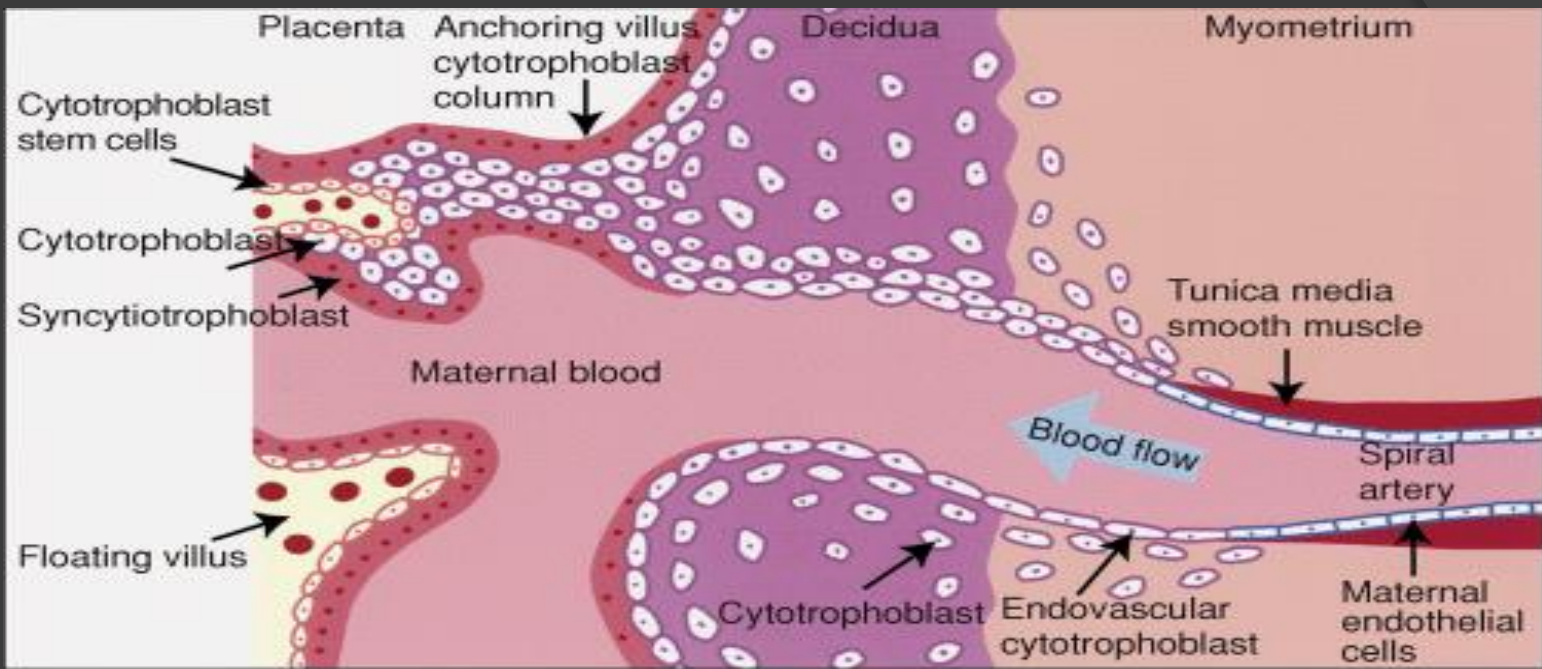
Dr n. med. Maria Brzozowska  
Klinika Patologii Ciąży  
I Katedra Ginekologii i Położnictwa UM w Łodzi

# ZMIANY FIZJOLOGICZNE W UKŁADZIE KRAŻENIA

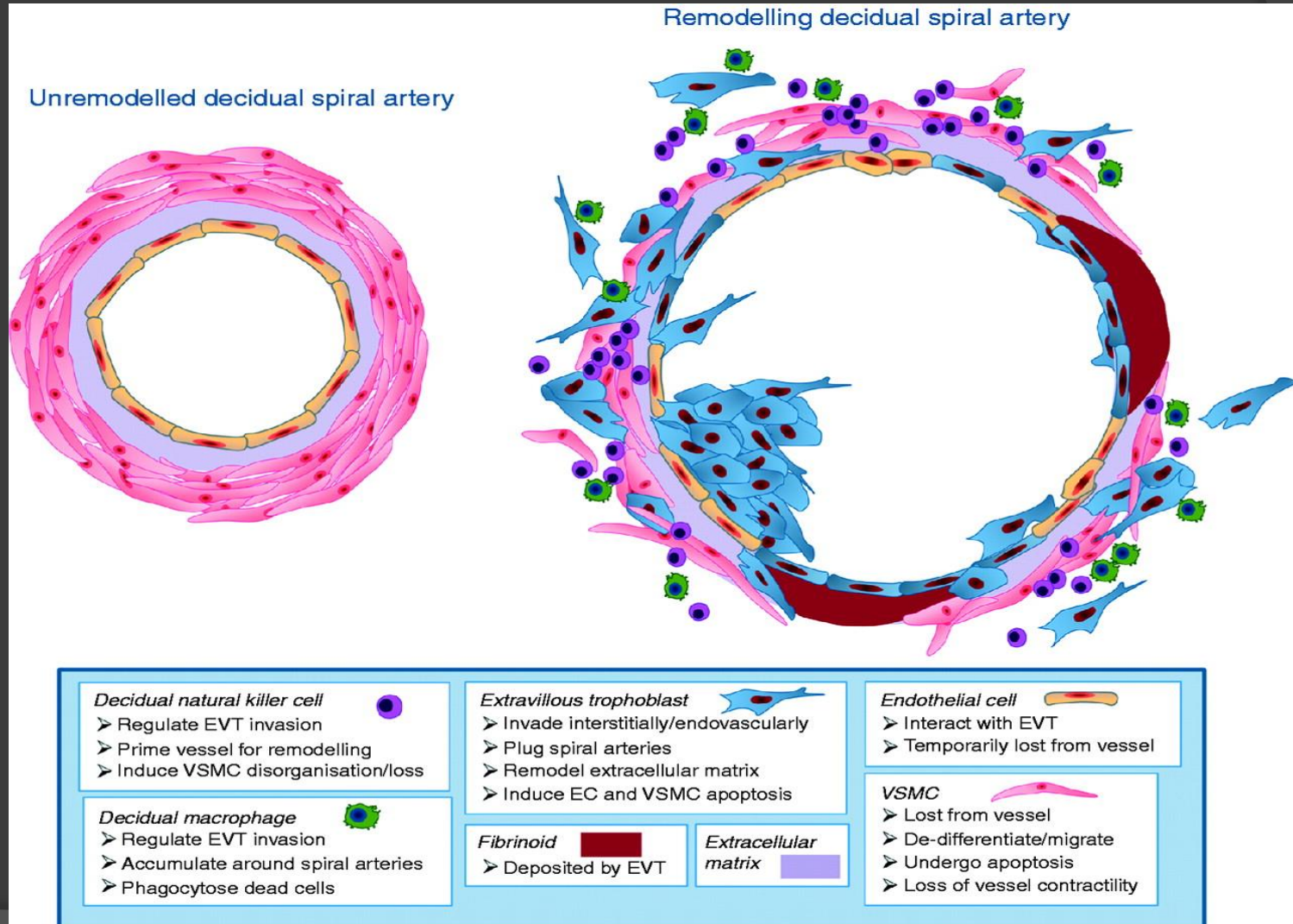
- ⦿ Wzrost objętości krwi krążącej (aldosteron, estrogeny, progesteron)
- ⦿ Zwiększenie aktywności układu krzepnięcia (wzrost wytwarzania i zużycia płytek krwi, wzrost stężenia czynników krzepnięcia, fibrynogenu, czynnika VII, VIII, IX, X, XI)
- ⦿ Zwiększenie pojemności serca (przerost mięśnia sercowego, wzrost objętości krwi krążącej)
- ⦿ Przyspieszenie pracy serca
- ⦿ Rozszerzenie naczyń krwionośnych (progesteron) oraz obniżenie obwodowego oporu naczyniowego- spadek ciśnienia tętniczego krwi
- ⦿ Wzrost ciśnienia żylnego w obrębie kończyn dolnych (ucisk macicy na żyłę główną dolną oraz żyły biodrowe wspólne) – obrzęki kończyn dolnych
- ⦿ Wzrost przepływu krwi przez nerki, macicę, skórę

# PRAWIDŁOWA IMPLANTACJA TROFOBLASTU

- śródbłonek naczyń, wewnętrzna błona sprężysta oraz warstwa mięśniowa tętnic spiralnych zaopatrujących łożysko zastąpione są przez trofoblast oraz bezpostaciową substancję międzykomórkową zawierająca fibrynę
- Zmiany te obejmują tętnice spiralne w ich części doczesnowej oraz 2/3 grubości mięśnia macicy
- Średnica tętnic spiralnych wzrasta 4-6 krotnie; tracą one jednocześnie wrażliwość na działanie substancji naczynioaktywnych
- Przekształcenie normalnych tętnic spiralnych w poszerzone tętnice maciczno-łożyskowe umożliwiające duży przepływ krwi o niskim ciśnieniu
- Po zakończeniu implantacji trofoblastu konieczne jest odtworzenie warstwy śródbłonna naczyniowego - reepitalizacja



# PRZEBUDOWA TĘTNIC SPIRALNYCH



# ZMIANA FUNKCJI ŚRÓDBŁONKA NACZYNIOWEGO

- Wzrost syntezy prostacykliny ( $\text{PGI}_2$ ) – rozszerza naczynia krwionośne, hamuje aktywację płytek
- Obniżenie syntezy tromboksanu ( $\text{TXA}_2$ ) – działa obkurczająco na naczynia krwionośne, indukuje agregację płytek
- Adekwatna produkcja tlenu azotu
- Powyższe procesy uwarunkowane są prawidłową reepitelializacją w procesie implantacji trofoblastu, gdyż utrata ciągłości śródbłonna powoduje lokalny niedobór  $\text{PGI}_2$ ; względna przewaga w działaniu  $\text{TXA}_2$ . Przy uszkodzeniu śródbłonna inicjowane jest także krzepnięcie wewnątrznaczyniowe, a po stymulacji trombiną uwalniana jest endotelina 1 ( $\text{ET}_1$ ), silnie obkurczająca naczynia krwionośne, co powoduje lokalne niedokrwienie łożyska, a w efekcie produkcję wolnych rodników tlenowych powodujące rozprzestrzenianie się uszkodzenia śródbłonnów naczyniowych

# DEFINICJE

- **NADCIŚNIENIE TĘTNICZE PRZEWLEKŁE** – ciśnienie tętnicze  $>140/90$  mm Hg rozpoznane przed ciążą oraz występujące u kobiet ciężarnych przed 20 tygodniem ciąży
- **NADCIŚNIENIE TĘTNICZE CIĄŻOWE** – nadciśnienie tętnicze (RR  $> 140/90$  mmHg) rozwijające się w drugiej połowie ciąży, któremu nie towarzyszą wykładniki stanu przedrzucawkowego ( np. białkomocz)
- **STAN PRZEDRZUCAWKOWY** – nadciśnienie tętnicze ciążowe (RR  $> 140/90$  mmHg) z białkomoczem bądź objawami sugerującymi uszkodzenie narządów matki takimi jak: silne bóle głowy, zaburzenia widzenia, ból w nadbrzuszu, duszność, wymioty, ból w klatce piersiowej. Obrzęki nie stanowią aktualnie kryterium diagnostycznego, jednak ich brak nie wyklucza rozpoznania stanu przedrzucawkowego. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych sugerujące dysfunkcje narządowe u matki:  $\uparrow$  stężenia transaminaz, trombocytopenia,  $\uparrow$  stężenia kreatyniny,  $\downarrow$  stężenia albumin  $<2\text{g/dl}$ .
- **RZUCAWKA** – drgawki toniczno-kloniczne towarzyszące objawom stanu przedrzucawkowego
- **STAN PRZEDRZUCAWKOWY NAŁOŻONY NA NADCIŚNIENIE TĘTNICZE PRZEWLEKŁE** – białkomocz pojawiający się bądź nasilający w przebiegu nadciśnienia tętniczego przewlekłego i/lub wystąpienie innych objawów stanu przedrzucawkowego u kobiet z nadciśnieniem tętniczym przewlekłym

# ETIOPATOGENEZA

- Teoria immunologiczna
- Uszkodzenie śródbłonków
- Zwiększona reaktywność naczyń krwionośnych
- Brak równowagi między produkcją prostacykliny i tromboksanu
- Zmniejszona filtracja kłębuszkowa z retencją wody i sodu
- Hipowolemia
- Zwiększona wrażliwość OUN
- Rozsiane krzeniecie wewnątrznaczyniowe
- Nadmierne rozciągnięcie macicy i jej niedokrwienie
- Czynniki dietetyczne
- Czynniki genetyczne
- stres



# USZKODZENIE ŚRÓDBŁONKA NACZYNIOWEGO

- Niepełna implantacja trofoblastu w PE → nieprawidłowa przebudowa tętnic spiralnych → zachowana wrażliwość na działanie substancji naczynioaktywnych, zaburzenie reendotelizacji oraz zwężenie tętnic spiralnych → niedokrwienia łożyska
- Niedokrwienie łożyska → uszkodzenie śródbłonna → ↓PGE i względna przewaga TXA<sub>2</sub> oraz inicjacja krzepnięcia wewnątrznacyniowego → stymulacja trombiny - ↑endoteliny 1
- Niedokrwienie łożyska → ↑czynników wzrostowych ( PDGF, EGF, IGF, FGF, TGFα) → uszkodzenie śródbłonna naczyniowego
- Niedokrwienie łożyska → ↑ stężenia wolnych rodników tlenowych oraz nadtlenków lipidów → uszkodzenie śródbłonna naczyniowego
- **USZKODZENIE ŚRÓDBŁONKA NACZYNIOWEGO → UOGÓLNIONY SKURCZ NACZYŃ KRWIONOŚNYCH**
- Uogólniony skurcz naczyń krwionośnych → wzrost oporu naczyniowego, uszkodzenie śródbłonna oraz wzrost przepuszczalności naczyń krwionośnych → WZROST CIŚNIENIA TĘTNICZEGO

# STAN PRZEDRZUCAWKOWY - PREDYKCJA

- ◎ Ocena przepływów naczyniowych w tt. macicznych (pojawienie się zjawiska „notch” oraz wzrost indeksu RI oraz PI)
- ◎ Ocena objętości łożyska oraz przepływów naczyniowych w naczyniach kosmków łożyska z użyciem technik 3D i 4D – zarówno objętość łożyska jak i przepływy łożyskowe wykazują korelację z wiekiem ciążowym, zaburzeniami wzrastania płodu, objętością płynu owodniowego oraz biometrią Dopplerowskich parametrów krążenia maczyno-płodowego. Obniżenie przepływów może być wczesnym markerem dysfunkcji łożyska, która powoduje wzrost oporu w tętnicy pępowinowej

# OCENA MARKERÓW BIOCHEMICZNYCH W I TRYMESTRZE CIAŻY

- Nadmierny  $\uparrow\beta\text{hCG}$  wynikający z hyperplazji cytotrofoblastu spowodowanego zmniejszonym zaopatrzeniem w tlen ( dotyczy ok. 1/3 kobiet z naciśnieniem tętniczym indukowanym ciążą)
- $\downarrow\text{PAPP-A}$ , białka wiążącego IGF 2 i 4, co zmniejsza działanie IGF w zakresie stymulacji wzrostu płodu oraz inwazji trofoblastu
- $\text{sFlt-1}$  ( frakcja rozpuszczalna kinazy tyrozynowej-1), syntetyzowana przez niedokrwiony trofoblast blokuje wiązanie VEGF i PlGF ( czynnik wzrostu łożyska) z receptorami – dysfunkcja śródbłónka; obniżenie stężenia PlGF
- $\uparrow\text{sEng}$  ( frakcja rozpuszczalna endogliny) – białko anty-angiogenne działające synergistycznie z sFlt-1
- $\downarrow\text{PP13}$  ( białko łożyskowe 13) – produkowane wyłącznie przez łożysko, zaangażowane w proces implantacji oraz przebudowę naczyń macznych
- $\uparrow\text{P-selektyny}$  – odpowiada za interakcje między leukocytami a komórkami śródbłónka ( w PE  $\uparrow$ cytokin, uszkodzenie komórek śródbłónka oraz aktywacja płytek krwi)
- **Markery insulinooporności:**  $\uparrow\text{TNF-}\alpha$  – zmniejsza insulinozależny wychwyt glukozy w adipocytach, powoduje dysfunkcje śródbłónka naczyniowego oraz indukuje odkładanie fibryny – uszkodzenie naczyń łożyska,  $\downarrow\text{SHBG}$ - produkcja hamowana przez insulinę – marker insulinooporności i preeklampsji,  $\downarrow\text{adiponektyny}$  -  $\uparrow$ insulinooporności

# GRUPA PODWYŻSZONEGO RYZYKA

- Pierwiastki
- Otyłość /insulinooporność
- PCOS
- PE w poprzedniej ciąży
- IVF
- Wywiad rodzinny obciążony PE
- Ciąża mnoga, wielowodzie
- Zaburzenia genetyczne u płodu
- Niska masa urodzeniowa matki
- Wcześnieactwo matki
- Zaśniad groniasty
- Uogólniony obrzęk płodu
- Choroby matki ( nerek, choroby układowe)

# REDUKCJA RYZYKA PREECLAMPSJI ORAZ INNYCH POWIKŁAŃ NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

## ASPIRYNA

Kobiety z wysokim ryzykiem wystąpienia stanu przedrzucawkowego (stan przedrzucawkowy w poprzedniej ciąży, przewlekłe choroby nerek, zaburzenia immunologiczne, zespół antyfosfolipidowy, cukrzyca typu I lub II, przewlekłe nadciśnienie tętnicze) powinny otrzymywać od momentu rozpoczęcia ciąży 75-100mg kwasu acetylosalicylowego/dobę. Największe korzyści z zastosowania aspiryny obserwuje się jeśli terapia wdrożona zostanie przed 16 tygodniem ciąży. Profilaktyczne zastosowanie aspiryny nie jest rekomendowane u kobiet z niskim ryzykiem stanu przedrzucawkowego, ponieważ nie ma wystarczających dowodów na to, że zastosowanie aspiryny w tej grupie kobiet zmniejsza ryzyko wystąpienia stanu przedrzucawkowego.

# ASPIRYNA – KWAS ACETYLOSALICYLOWY

Hamuje syntezę tromboksanu A poprzez blokowanie syntezy prostaglandyn dzięki nieodwracalnej acetylacji i inaktywacji cykloxygenazy płytkowej

odwrócenie niekorzystnego stosunku  
stężenia  
lipidów

TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub>

obniżenie  
nadtlenków

Zmniejsza wrażliwość presyjną na angiotensynę II u ciężarnych z wysokim ryzykiem rozwoju stanu przedrzucawkowego.

# INNE LEKI

Z wyjątkiem niskich dawek aspiryny żadne inne leki nie są zalecane w prewencji stanu przedrzucawkowego i jego powikłań.

- Heparyny drobnocząsteczkowe – dowody na korzystny wpływ heparyn drobnocząsteczkowych są niewystarczające, aby stosować je w zapobieganiu stanowi przedrzucawkowemu, nawet u kobiet z trombofilią czy stanem przedrzucawkowym w poprzedniej ciąży
- Donory tlenu azotu, diuretyki czy progesteron - brak wystarczających dowodów na korzystny wpływ stosowania tych leków w zapobieganiu stanowi przedrzucawkowemu.

# FARMAKOTERAPIA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO U KOBIET CIĘŻARNYCH

- Leki hamujące współczulny układ nerwowy (Metyldopa)
- Obwodowo działające blokery receptorów adrenergicznych ( Labetalol ,  $\beta$ -blokery ?)
- Blokery kanałów wapniowych (Nifedipina, Verapamil)
- Leki bezpośrednio rozszerzające naczynia krwionośne (Hydralazyna)
- Blokery receptorów serotoninowych  $S_2$  (Ketanseryna)
- Diuretyki (?)
- Siarczan magnezu (?)



# LEKI HAMUJĄCE WSPÓLCZULNY UKŁAD NERWOWY - METYLDOPA

- Jest ośrodkowo działającym agonistą receptora  $\alpha_2$ , metabolizowanym do  $\alpha$ -methyl norepinefryny, która zastępuje norepinefrynę na zakończeniach neuronów adrenergicznych. Kontrola ciśnienia krwi następuje stopniowo w ciągu 6-8 godzin ze względu na pośredni mechanizm działania. Leczenie metyldopą jest skuteczne w zapobieganiu progresji nadciśnienia tętniczego do postaci ciężkiej oraz nie wywiera negatywnego działania na przepływ maciczo-łożyskowy czy wydolność hemodynamiczną płodu. Nie stwierdzono działania teratogennego leku.
- Działania uboczne są konsekwencją ośrodkowego pobudzenia receptorów  $\alpha_2$  oraz zmniejszenia obwodowego napięcia układu współczulnego. Może dochodzić do obniżenia koncentracji czy zaburzeń snu czego konsekwencją może być zmęczenie czy depresja obserwowana u niektórych pacjentek. Często dochodzi do zmniejszenia wydzielania gruczołów ślinowych i wysychania błony śluzowej jamy ustnej. Metyldopa może powodować podwyższenie stężenia enzymów wątrobowych w 5% przypadków. Obserwowano także zapalenie wątroby czy też jej martwicę. U niektórych pacjentek dochodzi do powstania przeciwciał przeciwjądrowych czy pojawienia się dodatniego odczynu Coombsa, sporadycznie współistniejącego z anemią hemolityczną.

# OBWODOWO DZIAŁAJĄCE BLOKERY RECEPTORÓW ADRENERGICZNYCH LABETALOL

- Jest nieselektywnym  $\beta$ -blokerem z zachowanym działaniem blokującym  $\alpha_1$ -receptor w naczyniach krwionośnych. U kobiet z nadciśnieniem przewlekłym wykazuje podobną skuteczność i profil bezpieczeństwa jak metyldopa. Pozajelitowo jest stosowany w leczeniu ciężkiego nadciśnienia tętniczego w ciąży. Dzięki temu, że rzadko wywołuje matczyną hypotensję czy inne objawy niepożądane aktualnie jest rekomendowany w miejsce hydralazyny.
- Konsekwencją blokady  $\beta$ -receptorów mogą być objawy niepożądane pod postacią zmęczenia, nietolerancji wysiłku, obwodowego skurczu naczyń krwionośnych, zaburzeń snu. Jednakże rzadko dochodzi do przerwania stosowania leku z uwagi na objawy uboczne.

# BLOKERY KANAŁÓW WAPNIOWYCH NIFEDIPINA

- Blokery kanałów wapniowych są stosowane w leczeniu nadciśnienia przewlekłego, łagodnego stanu przedzucawkowego pojawiającego się w późnej ciąży oraz nagłych skoków ciśnienia tętniczego w stanie przedzucawkowym. Doustne stosowanie nifedipiny czy verapamilu w I trymestrze ciąży nie wywiera efektu teratogenego na płód. Nifedipina nie zmniejsza przepływu maciczno-łożyskowego.
- U matki blokery kanałów wapniowych mogą wywoływać objawy uboczne pod postacią tachykardii, bólów głowy, zaczerwienienia twarzy, kołatań serca czy obrzęków obwodowych. Krótkodziałające, podjęzykowe preparaty nifedipiny mogą wywoływać hypotensję u matki oraz niedotlenienie płodu, dlatego rekomendowane jest stosowanie preparatów długodziałających.

# LEKI BEZPOŚREDNIO ROZSZERZAJĄCE NACZYNIA KRWIONOŚNE - HYDRALAZYNA

- Hydralazyna wybiórczo rozluźnia mięśniówkę gładką tętnic w nie do końca poznanym mechanizmie działania. Jest szeroko stosowana w kontroli skoków ciśnienia tętniczego w nadciśnieniu ciężkim oraz jako lek wspomagający w wielolekowej kontroli nadciśnienia opornego na leczenie. Jest skuteczna w formie doustnej, dożylniej i domięśniowej. Dożylnie stosowana w ciężkim nadciśnieniu tętniczym.
- Działania uboczne wynikają z nadmiernego rozszerzenia naczyń krwionośnych oraz pobudzenia układu współczulnego i obejmują: bóle głowy, nudności, kołatania serca i uderzenia gorąca. Przewlekłe stosowanie może prowadzić do polineuropatii czy reakcji immunologicznych, takich jak lekozależny zespół tocznia. Nie wykazano teratogennego działania hydralazyny w I trymestrze ciąży, jednak odnotowano przypadki trombocytopenii u noworodków oraz tocznia. Wyniki ostatnich metaanaliz dotyczących zastosowania hydralazyny w ciężkim nadciśnieniu u ciężarnych dowodzą, iż aktualnie lekami pierwszego rzutu w leczeniu ciężkiego nadciśnienia tętniczego, z uwagi na mniejsze objawy uboczne dla matki i płodu są dożylnie preparaty labetalolu oraz nifedipiny, natomiast hydralazyna jest w takich przypadkach lekiem drugiego rzutu.

# BLOKERY RECEPTORÓW SEROTONINOWYCH

$S_2$

## KETANSERYNA

- Pobudzenie receptorów  $S_1$  w naczyniach krwionośnych powoduje ich rozszerzenie poprzez uwolnienie prostacykliny i NO. Uszkodzenie śródbłónka naczyniowego i związana z tym utrata śródbłonkowych receptorów  $S_1$  umożliwia serotoninie, której stężenie znacząco wzrasta w okresie ciąży, łączyć się jedynie z receptorami  $S_2$ , co powoduje obkurczanie naczyń oraz zwiększoną agregację płytek.
- Ketanseryna jest selektywnym blokerem receptorów  $S_2$ , który powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego krwi tak skurczowego jak i rozkurczowego u pacjentów z ostrym i przewlekłym nadciśnieniem tętniczym. Nie stwierdzono teratogenności leku, a badania prowadzone w Australii oraz Afryce Południowej sugerują jego bezpieczeństwo i skuteczność w leczeniu kobiet ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym przewlekłym, stanem przedrzucawkowym oraz zespołem HELLP. Ketanseryna nie posiada rejestracji w USA

# SIARCZAN MAGNEZU

- Siarczan magnezu nie jest rekomendowany jako lek hypotensyjny, jednak pozostaje lekiem z wyboru w zapobieganiu drgawek w ciężkim stanie przedrzucawkowym oraz w kontroli drgawek w przebiegu rzucawki
- Preparaty magnezu nie są zalecane w prewencji stanu przedrzucawkowego u kobiet z niskim ryzykiem. Można stosować je u kobiet z wysokim ryzykiem stanu przedrzucawkowego, jednak wyniki badań nie dostarczają jednoznacznych dowodów na skuteczność takiego postępowania

# KONTROWERSJE

- $\beta$ -blokery – dopuszczone jako leki bezpieczne przez Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (atenolol, metoprolol, acebutolol), nie rekomendowane przez National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) z uwagi na możliwość wystąpienia IUGR przy zastosowaniu selektywnych  $\beta$ -blokerów. Metaanaliza danych bazy Cochrane 2007 wykazała, iż zastosowanie  $\beta$  – blokerów w istotny sposób poprawiało stan matek w aspekcie kontroli ciśnienia tętniczego, zmniejszenia przypadków ciężkiego nadciśnienia tętniczego oraz częstości przedwczesnego przyjęcia do szpitala. W 10 badaniach  $\beta$  – blokery okazały się skuteczniejsze w obniżaniu ciśnienia tętniczego od metyldopy
- Diuretyki – niektóre rekomendacje nie zalecają stosowania diuretyków w leczeniu nadciśnienia tętniczego w ciąży z uwagi na to, iż zmniejszenie redystrybucji osocza może skutkować ograniczeniem wzrostu płodu. Badania jednak nie potwierdziły tej tezy. Dlatego też American College of Obstetricians and Gynecologists wymienia hydrochlorotiazyd jako lek wspomagający doustne leczenie hypotensyjne w ciąży. Triamteren i amiloride nie wykazują działania teratogenne. Spironolakton nie jest rekomendowany u kobiet ciężarnych z uwagi na działanie antyandrogenne .

# RZUCAWKA - ECLAMPSIA

- ◎ Zespół objawów stanu przedrzucawkowego:

RR >160/110 mierzone w odstępie 6 godzin, bez tendencji do obniżania się

białkomocz > 5g/24 h

skąpomocz (<20-30ml/h lub <500ml/24h)

zaburzenia widzenia, bóle głowy, ból w nadbrzuszu

połączony z napadem drgawek toniczno -  
klonicznych oraz utratą świadomości



# RZUCAWKA

## MECHANIZM POWSTAWANIA OBJAWÓW

- ⦿ Nagły wzrost ciśnienia tętniczego
- ⦿ zaburzenie mechanizmów regulacji hemodynamiki krążenia mózgowego
- ⦿ zwiększone przekrwienie bierne mózgu
- ⦿ zwiększenie przepuszczalności błony podstawnej naczyń włosowatych
- ⦿ obrzęk mózgu
- ⦿ miejscowe lub uogólnione niedokrwienie mózgu
- ⦿ objawy kliniczne: silny ból głowy, mdłości, wymioty, zaburzenia widzenia i słuchu, zaburzenia świadomości, drgawki, śpiączka
- ⦿ Zaburzenia przepływu nerkowego - białkomocz, skąpomocz, bezmocz

# RZUCAWKA

## LECZENIE FARMAKOLOGICZNE

- ⦿ **Przerwanie napadu drgawek** Diazepam 5-10mg i.v. - dawka początkowa, następnie 10mg i.m. co 4 godziny  
MgSO<sub>4</sub> 6g w wolnym wlewie (15-20 min), następnie w stałym wlewie 2g/godz
- ⦿ **Obniżenie ciśnienia tętniczego** Nepresol 5mg i.v. we wlewie, następnie stały wlew i.v. pod kontrolą ciśnienia tętniczego
- ⦿ W trakcie napadu rzucawki oraz po ustąpieniu drgawek obowiązuje **bezwzględna kontrola stanu płodu**
- ⦿ W ok. 20% przypadków może wystąpić przedwczesne oddzielenie łożyska, w ponad 65% niedotlenienie wewnątrzmaciczne płodu
- ⦿ **NATYCHMIASTOWE UKOŃCZENIE CIĄŻY DROGĄ CIĘCIA CESARSKIEGO**