



# NOWOCZESNA FARMAKOTERAPIA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO W CIAŻY

Dr. n. med. Maria Brzozowska

Klinika Patologii Ciąży

I Katedra Ginekologii i Położnictwa

UM w Łodzi

Kierownik Kliniki: Prof. dr. med. Urszula Kowalska-Koprek

# REKOMENDACJE

- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Chronic hypertension in pregnancy. Practice Bulletin nr 125; 2012;119(2 Part 1): 396-407
- Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion no 514: Emergent therapy for acute onset, severe hypertension with preeclampsia or eclampsia. 2011; 118(6): 1465-8
- Royal College of Obstetricians and Gynecologists, National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) Clinical Guideline-Hypertension in Pregnancy: the Management of Hypertensive Disorders during Pregnancy 2010
- World Health Organisation. WHO recommendations for prevention and treatment of preeclampsia and eclampsia. WHO Press 2011
- Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada (SCOG) Clinical Practice Guideline No. 307, May 2014

# 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

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

→  
obniżenie stężenia  
nadtlenków lipidów

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.

# KLINICZNY PODZIAŁ NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO U KOBIET CIĘŻARNYCH

- NADCIŚNIENIE TĘTNICZE LEKKIE – wartości ciśnienia tętniczego 140/90-149/99 mmHg
- NADCIŚNIENIE TĘTNICZE UMIARKOWANE – wartości ciśnienia tętniczego 150/100 – 159/109 mmHg
- NADCIŚNIENIE TĘTNICZE CIĘŻKIE – wartości ciśnienia tętniczego 160/110 mmHg >

# REKOMENDACJE DLA POSTĘPOWANIA KLINICZNEGO U KOBIET Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM W CIAŻY

- Nie ma wystarczających danych, aby potwierdzić korzyści i ryzyko wynikające z leczenia lekkiego i umiarkowanego nadciśnienia tętniczego. Choć niektóre badania wskazują na obniżenie ryzyka wystąpienia ciężkiego nadciśnienia tętniczego przy zastosowaniu leczenia hypotensyjnego jednak nie obserwuje się różnic w przebiegu stanu przedrzucawkowego, umieralności noworodkowej, częstości porodów przedwczesnych oraz SGA u noworodków wśród matek leczonych i nieleczonych.
- U kobiet z lekkim i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym występuje niskie ryzyko rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych w ciąży . Ciężarne z tej grupy są kandydatkami raczej do zmiany stylu życia niż do terapii farmakologicznej.

*Abalos E, Duley L, Steyn D, Henderson-Smart D. Cochrane Database Syst Rev. 2007;*

*von Dadelszen P, Magee LA. Clin Obstet Gynecol. 2005; 48: 441–459*

*Magee LA., Helewa M., Moutquin JM. J Obstet Gynaecol Can., 2008;30(3) Suppl.1*



- Istnieją doniesienia, że włączanie terapii przeciwnociśnieniowej w przypadku nadciśnienia tętniczego lekkiego bądź umiarkowanego może zwiększać ryzyko SGA u płodów i noworodków
- Istnieje liniowa zależność między obniżeniem ciśnienia tętniczego indukowanym leczeniem hypotensyjnym a wzrostem występowania SGA u noworodków matek z nadciśnieniem tętniczym przewlekłym
- Brak dowodów na poprawę wyników noworodkowych u kobiet leczonych
- U kobiet z nadciśnieniem tętniczym przewlekłym zaleca się wstrzymanie od leczenia bądź redukcję dawek leków hypotensyjnych jeśli wartości ciśnienia tętniczego są niższe niż 150/100 mmHg

- W przypadku wdrożenia leczenia hypotensyjnego docelowa wartość ciśnienia rozkurczowego nie powinna być niższa niż 80 mmHg , ponieważ przy niższych wartościach obserwuje się ograniczenie przepływu łożyskowego
- Rekomendowane wartości ciśnienia tętniczego dla nadciśnienia ciążowego oraz niepowikłanego nadciśnienia tętniczego przewlekłego wynoszą 130-150/80-100 mmHg
- W przypadku nadciśnienia tętniczego przewlekłego powikłanego np. chorobą nerek wartości ciśnienia tętniczego powinny utrzymywać się w granicach 130-139/80-89 mmHg, podobnie w nadciśnieniu ciążowym powikłanym współistniejącą cukrzycą, chorobami naczyniowymi czy chorobą nerek

# 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 WSPÓŁCZULNY 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 maciczno-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 teratogennego 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<sub>2</sub> KETANSERYNA

- Pobudzenie receptorów S<sub>1</sub> w naczyniach krwionośnych powoduje ich rozszerzenie poprzez uwolnienie prostacykliny i NO. Uszkodzenie śródbłonna naczyniowego i związana z tym utrata śródbłonkowych receptorów S<sub>1</sub> umożliwia serotoninie, której stężenie znacząco wzrasta w okresie ciąży, łączyć się jedynie z receptorami S<sub>2</sub>, co powoduje obkurczanie naczyń oraz zwiększoną agregację płytek.
- Ketanseryna jest selektywnym blokerem receptorów S<sub>2</sub>, 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 .

# LECZENIE OSTREGO CIĘŻKIEGO NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO W CIAŻY

- Leczenie powinno prowadzić do obniżenia ciśnienia tętniczego do wartości  $< 160$  mmHg (ciśnienie skurczowe) oraz  $< 110$  mmHg (ciśnienie rozkurczowe)
- ACOG zaleca utrzymywanie ciśnienia tętniczego na poziomie 140-160/90-100 mmHg, natomiast zgodnie z NICE guideline ciśnienie tętnicze powinno być obniżane do wartości  $< 150/100$  mmHg, przy ciśnieniu rozkurczowym maksymalnie obniżonym do 80mmHg
- Jako leki pierwszego rzutu rekomendowane są labetalol (IV) bądź hydralazyna (IV); ich skuteczność opisywana jest jako porównywalna
- SCOG dopuszcza również krótkodziałające preparaty doustne nifedipiny oraz alternatywnie infuzję z nitrogliceryny, doustne preparaty metyldopy bądź labetalolu



DZIĘKUJĘ ZA UWAGĘ