

# Leczenie nadciśnienia tętniczego w ciąży w świetle aktualnych wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2011 roku

Treatment of arterial hypertension in pregnancy in relation to current guidelines of the Polish Society of Arterial Hypertension from 2011

Szczepaniak-Chicheł Ludwina, Tykarski Andrzej

Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

## Streszczenie

*Nadciśnienie tętnicze w okresie ciąży dotyczy od około 7 do 10% ciężarnych i wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań zarówno dla matki, jak i dziecka. Problemy z prowadzeniem ciąży z nadciśnieniem związane są z brakiem powszechnie akceptowanych standardów postępowania.*

*Różnice w poglądach na temat klasyfikacji nadciśnienia w ciąży, zakresu wskazań do leczenia hipotensyjnego, a także wyboru optymalnych leków hipotensyjnych wynikają z przyczyn obiektywnych, takich jak nakładanie się czynników patogenetycznych typowych dla nadciśnienia i tych związanych z ciążą, różne rozłożenie priorytetów leczenia hipotensyjnego związane z koniecznością uwzględnienia korzyści dla matki i dla płodu, brak z oczywistych względów randomizowanych badań oceniających leki hipotensyjne w ciąży, ale także z faktu zainteresowania tym tematem lekarzy różnych specjalności – hipertensjologów, ginekologów-położników i perinatologów. Największe korzyści dla ciężarnych i dzieci z ciąż powikłanych nadciśnieniem tętniczym może przynieść dobra współpraca, wymiana informacji i doświadczeń pomiędzy lekarzami wszystkich tych specjalności.*

*Niniejsza praca ma na celu przedstawić specjalistom w zakresie ginekologii i położnictwa aktualne wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2011 roku odnośnie leczenia nadciśnienia tętniczego w ciąży wraz z komentarzem.*

Słowa kluczowe: **nadciśnienie tętnicze / ciąża / farmakoterapia /**

## Adres do korespondencji:

Ludwina Szczepaniak-Chicheł  
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,  
Polska, 61-848 Poznań, ul. Długa ½,  
Tel./fax.: +48 61 854 90 90  
e-mail: szczepaniak-chichel@o2.pl

Otrzymano: 21.07.2012  
Zaakceptowano do druku: 20.09.2012

Szczepaniak-Chichel L, Tykarski A. Leczenie nadciśnienia tętniczego w ciąży w świetle aktualnych wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2011 roku.

## Abstract

Arterial hypertension concerns 7-10% of pregnancies and leads to an increased risk of complications for both, the mother and the child. This rate will probably rise in the years to come due to the notable tendency among women to delay the decision to become pregnant - values of blood pressure and occurrence of arterial hypertension increase with age, as well as due to the growing problem of obesity, resulting from inappropriate dietary habits and lack of regular everyday physical activity.

Difficulties with management of that clinical condition are partly related with lack of unified and widely accepted guidelines. Different opinions in the subject of terminology and classification of pregnancy hypertension or indications for pharmacotherapy, as well as choice of the optimal antihypertensive drug, emerge from objective causes such as combination of various pathogenetic factors typical for arterial hypertension itself and those connected with pregnancy, elsewhere stressed priorities of therapy from the point of view of the health of the mother and of the fetus, as well as lack of randomized clinical trials due to obvious ethical purposes, but also from the fact that pregnancy hypertension is a focus of attention for different specialists – obstetricians, hypertensiologists and perinatologists. A good cooperation regarding experience and information among all of these specializations would be the most beneficial for pregnant women and their children. Lack of new modern antihypertensive agents, safe and effective in pregnancy, while the older ones are being withdrawn from the market as their production is no longer cost-effective for pharmaceutical companies, has become an increasing problem in many countries, and Poland among them. The aim of the following publication was to present the statement on management of pregnancy hypertension from the current guidelines of the Polish Society of Arterial Hypertension 2011 to gynecologists and obstetricians, with a commentary. According to the guidelines, methyl dopa, labetalol (or metoprolol), long-acting nifedipine or verapamil should be used in the therapy of mild and moderate pregnancy hypertension, preferably in the given order. In case of severe and life-threatening arterial hypertension, labetalol intravenously should be administered and if it is still not sufficient, eventually sodium nitroprusside or hydralazine could be ordered, bearing in mind their possible adverse effects. Unfortunately, labetalol, nifedipine, hydralazine and sodium nitroprusside are no longer available in Poland, which significantly narrows the practical treatment possibilities in the pregnant population. Inhibitors of angiotensin converting enzyme and angiotensin II receptor blockers are contraindicated during pregnancy and breastfeeding, as well as aldosterone inhibitors, as suggest in the guidelines.

In the paper the authors present the guidelines and also, based on the information available to date in medical journals, other hypertension pharmacotherapeutic options possible for consideration in pregnancy, which could be helpful in management of severe arterial hypertension in pregnancy.

Key words: **arterial hypertension / pregnancy / pharmacotherapy /**

Częstość występowania nadciśnienia tętniczego wśród kobiet w ciąży wynosi około 7-10%, a jego obecność u kobiety w ciąży jest związana ze zwiększonym ryzykiem powikłań okołoporodowych oraz zgonu zarówno dla matki jak i dziecka.

Odsetek kobiet z nadciśnieniem tętniczym w ciąży będzie najprawdopodobniej wzrastał, z jednej strony ze względu na odkładanie przez kobiety decyzji o założeniu rodziny i zaiscieniu w ciążę na później, a z drugiej z powodu narastającego problemu nadwagi i otyłości, który dotyka na skutek złych nawyków żywieniowych i siedzącego trybu życia co raz szerszej i co raz młodszej części populacji. Nadmierna masa ciała i wiek, a także nieprawidłowa dieta z nadmierną podażą soli, stres, przewlekłe stosowanie estrogenów w ramach hormonalnej antykoncepcji, zwiększają ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego, jak również zaburzeń metabolicznych w zakresie gospodarki węglowodanowej i lipidowej, które będą rzutować na przebieg i prowadzenie ewentualnej ciąży, zwiększając dodatkowo ryzyko wystąpienia powikłań nadciśnienia tętniczego w ciąży, jak również nałożenia się nadciśnienia indukowanego ciążą na uprzednio istniejące nadciśnienie tętnicze.

Problem leczenia nadciśnienia w ciąży w praktyce klinicznej znajduje odzwierciedlenie między innymi w ostatnich wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2011 roku, w szerszym opracowaniu tego tematu niż miało to miejsce w latach uprzednich.

Klasyfikację nadciśnienia tętniczego w ciąży z nazewnictwem i definicjami proponowanymi przez PTNT w 2011 roku zacytowano poniżej:

- **uprzednio występujące nadciśnienie** – BP  $\geq 140/90$  mmHg występujące przed ciążą lub rozwijające się przed 20. tygodniem ciąży i utrzymujące się po 12 tygodniach od rozwiązania;
- **nadciśnienie wywołane ciążą** – rozwija się po upływie 20 tygodnia ciąży i ustępuje do 12 tygodni od rozwiązania, może przebiegać bez białkomoczu lub, jeśli jest związane z istotnym białkomoczem ( $>300\text{mg/l}$  lub  $>500\text{mg}/24\text{h}$ , lub co najmniej 2+ w teście paskowym) – określa się je jako stan przedzucawkowy;
- **uprzednio występujące nadciśnienie z nałożonym nadciśnieniem wywołanym ciążą z białkomoczem** – uprzednio występujące nadciśnienie tętnicze, w którym po 20. tygodniu ciąży następuje dalszy wzrost BP oraz wydalanie białka z moczem wynoszące  $\geq 3\text{g}/24\text{h}$  w dobowej zbiórce moczu;
- **nadciśnienie niedające się sklasyfikować przed porodem** – nadciśnienie stwierdzone po 20 tygodniu ciąży, jeżeli wcześniejsze wartości BP są nieznane lub niepewne.

Z praktycznego punktu widzenia należałoby podkreślić, że nadciśnienie uprzednio istniejące może być nadciśnieniem

Szczepaniak-Chichel L, Tykarski A. Leczenie nadciśnienia tętniczego w ciąży w świetle aktualnych wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2011 roku.

pierwotnym czyli uwarunkowanym predyspozycjami genetycznymi i stylem życia, albo wtórnym – w którym nadciśnienie jest objawem innej choroby – najczęściej upośledzającej funkcję nerek (zniszczenie kłębuszków nerkowych upośledzające filtrację lub niedokrwienie nerki spowodowane zwężeniem tętnicy nerkowej), będącej przyczyną zaburzeń endokrynologicznych (nadmierna produkcja hormonów kory nadnerczy, hormonów tarczycy, hormonu wzrostu) czy stanów związanych z niedotlenieniem ośrodkowego układu nerwowego (obturacyjny bezdech senny, udar niedokrwieny). Podczas ciąży nadciśnienie tętnicze wtórne zwykle wymaga intensywniejszego monitorowania stanu pacjentki, większej liczby i dawek leków hipotensyjnych dla utrzymania wartości ciśnienia w granicach normy, wiąże się ze znacznie większym ryzykiem powikłań i ma gorsze rokowanie niż nadciśnienie tętnicze pierwotne, które u kobiet w wieku rozrodczym jest zwykle nadciśnieniem w stopniu 1 (łagodnym), i w związku z tym, jeśli nie dojdzie do nałożenia się nadciśnienia indukowanego ciążą, w większości przypadków dobrze kontrolowanym przez cały okres ciąży z zastosowaniem tylko jednego leku hipotensyjnego, ewentualnie dwóch.

U kobiet ciężarnych obowiązuje taka sama klasyfikacja stopni ciężkości nadciśnienia tętniczego jak w populacji ogólnej – przedstawiono i zdefiniowano je w tabeli I według aktualnych wytycznych PTNT [1]. Zachowano w nawiasach tradycyjne nazwy stopni nadciśnienia tętniczego ze względu na fakt, że są one cały czas stosowane w piśmiennictwie odnośnie nadciśnienia tętniczego w ciąży.

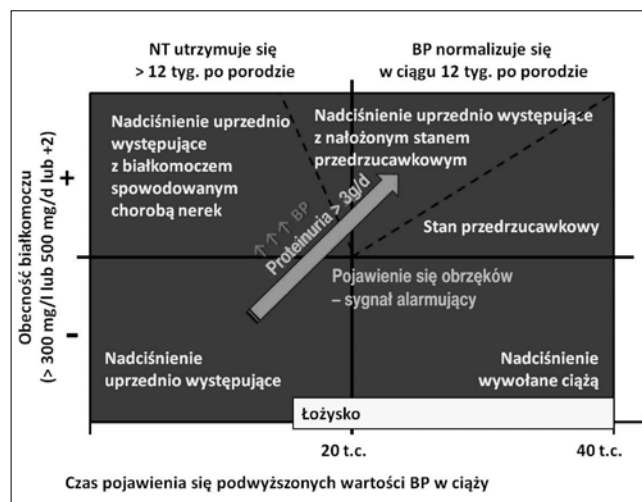
Zachowanie się ciśnienia tętniczego w czasie fizjologicznej ciąży (spadek w pierwszej połowie ciąży i stopniowy wzrost w drugiej połowie) z możliwym przekroczeniem wartości wyjściowych pod koniec ciąży sugeruje, że normy i kryteria nadciśnienia tętniczego winny być u ciężarnych odmienne. Mimo to, granica pomiędzy wartościami prawidłowymi ciśnienia w ciąży, a nadciśnieniem jest u kobiet w ciąży taka sama jak w populacji ogólnej:  $\geq 140/90$  mmHg. Celem postawienia diagnozy należy wykonać co najmniej dwa pomiary, optymalnie na 2 odrębnych wizytach lub w odstępie co najmniej 6 godzin pomiędzy pomiarami [1]. W przypadku ciąży nie można czekać długo z wdrożeniem leczenia jeżeli wartości ciśnienia przekraczają wartość  $170/110$  mmHg, stąd wskazanie na minimalną przerwę godzin pomiędzy pomiarami. Zalecanym aparatem do pomiaru wartości ciśnienia tętniczego krwi jest sfigmomanometr z mankietem o rozmiarze dostosowanym do obwodu ramienia pacjentki. Pomiar wartości ciśnienia tętniczego krwi powinien być wykonywany po przynajmniej 10 minutowym odpoczynku, w pozycji siedzącej lub leżącej na lewym boku, z mankietem założonym na wysokości serca.

Odpoczynek przed pomiarem jest istotny zwłaszcza w bardziej zaawansowanej ciąży ze względu na większą tachykardię indukowaną relatywnie niewielkim wysiłkiem fizycznym. W przypadku pomiaru w pozycji leżącej konieczne jest ułożenie nie na wznak, a bardziej na lewym boku ze względu na ucisk żyły głównej dolnej przez ciężarną macicę co mogłoby rzutować na wynik pomiaru.

Podstawowym elementem przed rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego jest wykluczenie tzw. nadciśnienia lub efektu białego fartucha. Badanie ginekologiczne jest badaniem dość specyficznym, a w ciąży dodatkowe czynniki mogące powodować wzrost ciśnienia na tle stresogennym to waga uzyskiwanych informacji

**Tabela I.** Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego w zależności od wartości ciśnienia tętniczego (BP) według PTNT 2011 [1].

|                                       | Ciśnienie skurczowe (SBP) [mmHg] |       | Ciśnienie rozkurczowe (DBP) [mmHg] |
|---------------------------------------|----------------------------------|-------|------------------------------------|
| Optymalne BP                          | <120                             | i     | <80                                |
| Prawidłowe BP                         | 120–129                          | i/lub | 80–84                              |
| Wysokie prawidłowe BP                 | 130–139                          | i/lub | 85–89                              |
| Stopień 1. nadciśnienia (łagodne)     | 140–159                          | i/lub | 90–99                              |
| Stopień 2. nadciśnienia (umiarkowane) | 160–179                          | i/lub | 100–109                            |
| Stopień 3. nadciśnienia (ciężkie)     | $\geq 180$                       | i/lub | $\geq 110$                         |
| Izolowane nadciśnienie skurczowe      | $\geq 140$                       | i/lub | < 90                               |



**Rycina 1.** Podział nadciśnienia tętniczego w ciąży w zależności od momentu pojawienia się nadciśnienia tętniczego, obecności białkomoczu i utrzymywania się nadciśnienia popołogowo.

oraz bolesność podczas badania, nasilająca się wraz z zaawansowaniem ciąży. Często wartości ciśnienia mierzone u ginekologa są wyższe niż mierzone u lekarza rodzinnego czy internisty. Weryfikacji służą pomiary domowe wykonywane samodzielnie i odnotowywane przez pacjentkę, albo metoda bardziej obiektywna – automatyczne całodobowe ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego (ABPM – *Ambulatory Blood Pressure Monitoring*). W wytycznych PTNT nadciśnienie w ciąży jest wymieniane jako jedno ze wskazań do zastosowania ABPM w ocenie wartości ciśnienia. Według wytycznych europejskich ABPM jest wskazany w ocenie wartości ciśnienia zwłaszcza w przypad-

Szczepaniak-Chichel L, Tykarski A. Leczenie nadciśnienia tętniczego w ciąży w świetle aktualnych wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2011 roku.

**Tabela II.** Próg wartości prawidłowych ciśnienia tętniczego w poszczególnych okresach ciąży w pomiarach metodą ABPM (wg wytycznych ESH z 2003 roku) [7,8].

| [mmHg]            | Tygodnie trwania ciąży |               |               |               |
|-------------------|------------------------|---------------|---------------|---------------|
|                   | 6-16 tydzień           | 18-24 tydzień | 26-32 tydzień | 33-40 tydzień |
| SBP w czasie dnia | 115 +/- 8              | 115 +/- 8     | 116 +/- 9     | 119 +/- 9     |
| DBP w czasie dnia | 70 +/- 7               | 69 +/- 6      | 70 +/- 7      | 74 +/- 7      |
| SBP w czasie nocy | 100 +/- 7              | 99 +/- 8      | 101 +/- 8     | 106 +/- 8     |
| DBP w czasie nocy | 55 +/- 5               | 54 +/- 6      | 55 +/- 6      | 58 +/- 7      |

ku kobiet z nadciśnieniem tętniczym w ciąży z grupy wysokiego ryzyka, ze współistniejącą cukrzycą lub uszkodzeniem nerek [2]. U kobiet w ciąży badania wykazały, że ABPM ma przewagę nad tradycyjnymi pomiarami pod względem przewidywania wystąpienia białkomoczu, przedwczesnego porodu, niskiej masy urodzeniowej noworodka oraz w ocenie ogólnego rokowania w ciąży, może więc być przydatne zarówno w diagnostyce, jak i ocenie terapii [3, 4, 5, 6].

Wytyczne PTNT podają ogólnie, nie odnosząc się szczegółowo do populacji kobiet w ciąży i zmian ciśnienia w przebiegu ciąży, że za prawidłowe wartości ciśnienia oznaczone za pomocą ABPM należy uznać wartości średnie poniżej 135/85 mmHg w ciągu aktywności dziennej i 120/70 mmHg podczas snu w nocy oraz poniżej 130/80 mmHg dla całej doby, natomiast w pomiarach domowych za prawidłową przyjmuje się średnią wartość z kilku pomiarów poniżej 130/80 mmHg [1].

Istnieją dane odnośnie prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego dla pomiaru metodą ABPM w poszczególnych okresach ciąży niepowikłanej – na przykład podane przez Halligan i wsp. w 1993 roku [7] i cytowane przez wytyczne europejskie z 2003 roku jako (tabela II) [8], niemniej według przekonania autorki należy je traktować jako optymalne, w przypadku ich przekroczenia (zwłaszcza przed 20 t.c.) częściej stan ciężarnej kontrolować, natomiast decyzję o rozpoznaniu lub farmakoterapii, zwłaszcza w przypadku nadciśnienia tętniczego uprzednio istniejącego, podejmować w przypadku gdy wartości ciśnienia osiągną próg ustalony dla populacji ogólnej uznane przez PTNT [2, 9, 10]. W załącznikach do tekstu wytycznych można znaleźć rekomendacje dla sfigmomanometrów i aparatów holterowskich do pomiaru ciśnienia tętniczego, które mają walidację lub dane z badań dla stosowania u kobiet w ciąży.

Według wytycznych PTNT moment, w którym należy rozpocząć farmakoterapię nadciśnienia tętniczego w ciąży zależy od rodzaju nadciśnienia w ciąży:

- w przypadku nadciśnienia tętniczego uprzednio istniejącego przy wartościach  $\geq 140/90$  do  $149/95$  mmHg należy zalecić postępowanie niefarmakologiczne (absolutny zakaz spożywania alkoholu i palenia tytoniu, ścisły nadzór i ograniczenie aktywności fizycznej; nie należy zalecać ograniczenia spożycia soli), farmakoterapia jest wskazana dopiero jeśli BP wynosi  $\geq 150/95$  mmHg;
- w przypadku nadciśnienia wywołanego ciążą leki hipotensyjne należy podać już przy wartościach ciśnienia  $\geq 140/90$  mmHg;
- wartości SBP  $\geq 170$  mmHg lub DBP  $\geq 110$  mmHg są wskazaniem do hospitalizacji [1].

Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH – *European Society of Hypertension*) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC – *European Society of Cardiology*) z 2007 roku, utrzymane w 2009 roku, dodatkowo zalecają szybsze wdrożenie farmakoterapii (już od  $140/90$  mmHg) jeśli nadciśnienie tętnicze uprzednio istniejące jest nadciśnieniem objawowym, z powikłaniami narządowymi (zwłaszcza upośledzoną funkcją nerek) lub wtórnym [2]. Jeżeli kobieta z nadciśnieniem tętniczym była leczona farmakologicznie przed zajściem w ciążę to leki hipotensyjne należy w I trymestrze odstawić (NT łagodne) lub zmniejszyć ich liczbę/dawkę (umiarkowane lub ciężkie NT). W pierwszej połowie ciąży ciśnienie tętnicze fizjologicznie obniża się, również u kobiet z NT uprzednio istniejącym, stąd kontrolowanie łagodnego nadciśnienia jest często możliwe przy zastosowaniu samych metod niefarmakologicznych [11].

Wątpliwości co do zasadności leczenia farmakologicznego już od wartości  $140/90$  mmHg wynikają z faktu, że u ciężarnych z łagodnym nadciśnieniem tętniczym pierwotnym (większość przypadków nadciśnienia tętniczego uprzednio istniejącego w ciąży), prawidłową czynnością nerek i bez innych powikłań narządowych leczenie hipotensyjne nie zmniejsza częstości powikłań w postaci nałożonego stanu przedrzucawkowego, porodu przedwczesnego, przedwczesnego oddzielenia łożyska ani zgonów okołoporodowych [12]. Większość ciąż przebiega bez powikłań dla matki i płodu mimo niestosowania leków. Według danych z metaanalizy Magee i wsp. obejmującej 7 badań (623 pacjentki) leczenie farmakologiczne łagodnego przewlekłego nadciśnienia tętniczego w ciąży zmniejsza częstość występowania ciężkiego nadciśnienia (zdefiniowanego jako wartości  $>160/100$  mmHg), ale bez istotnego wpływu na częstość występowania istotnych powikłań u matki i płodu w dalszym przebiegu ciąży. Metaanaliza ta nie wykazała przewagi co do skuteczności hipotensyjnej żadnego ze stosowanych leków [13]. Podobne wyniki dała metaanaliza 40 badań dotyczących leczenia farmakologicznego nadciśnienia tętniczego łagodnego i umiarkowanego obejmująca 3797 kobiet w ciąży [14].

Dodatkowo, korzyść dla matki w postaci zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego poprzez utrzymywanie ciśnienia krwi ściśle w granicach normy jest niewielka biorąc pod uwagę krótki, bo 9-miesięczny okres czasu. Natomiast ryzyko dla płodu, jakie niesie ze sobą polekowa hipotonia i związane z nią upośledzenie przepływu maciczo-łożyskowego oraz ewentualne efekty uboczne stosowanych preparatów, jest nieporównywalnie większe [15].

W praktyce, ginekolodzy-położnicy nie są skłonni do czekania z wdrożeniem farmakoterapii do wartości  $>150/95$  mmHg.



Szczepaniak-Chichel L, Tykarski A. Leczenie nadciśnienia tętniczego w ciąży w świetle aktualnych wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2011 roku.

W opinii autora wydaje się to nie być błędem, pod warunkiem, że rozpoznanie nadciśnienia tętniczego jest pewne – potwierdzone w ABPM, które wykluczyło nadciśnienie białego fartucha, stosowanym lekiem jest wówczas metyldopa i jest ona dobrze tolerowana przez ciężarną, a uzyskiwane wartości ciśnienia regularnie sprawdzane w ABPM nie są zbyt niskie (średnie BP >120/70mmHg). Z obserwacji własnych wynika, że od początku dobrze kontrolowane ciśnienie tętnicze przebiega jednak w sposób mniej agresywny, z mniejszym ryzykiem zaostrzeń w drugiej połowie ciąży.

Wybór leku hipotensyjnego w ciąży wiąże się z uwzględnieniem nie tylko siły hipotensyjnej ordynowanego leku, ale także bezpieczeństwa jego stosowania z punktu widzenia rozwoju płodu. Problemem w przypadku farmakoterapii nadciśnienia w ciąży pozostaje mała ilość wiarygodnych danych z dużych badań klinicznych, co ze względów etycznych z jednej strony i małego zainteresowania firm farmaceutycznych relatywnie małą grupą docelową z drugiej, raczej się nie zmieni. Dodatkowym utrudnieniem jest fakt, że z rynku farmaceutycznego znikają kolejne leki dotychczas stosowane w ciąży i uznane na podstawie doświadczeń poprzednich dekad za bezpieczne lub przynajmniej dopuszczalne w cięższych postaciach nadciśnienia.

Najnowsze wytyczne PTNT z 2011 roku sugerują stosowanie u kobiet w ciąży z nadciśnieniem 1 lub 2 stopnia metyldopy, labetalolu (ewentualnie metoprololu), nifedypiny o przedłużonym uwalnianiu lub werapamilu, wymienionych w kolejności wskazującej na preferowane preparaty [1].

Niestety spośród tych czterech leków w polskich aptekach dostępne są tylko trzy – metyldopa, metoprolol i werapamil. Należy zaznaczyć, że metoprolol można stosować od II trymestru i nie należy łączyć go z werapamilem ze względu na ryzyko ciężkiej bradykardii. Nifedypinę z początkiem 2011 roku wycofano z produkcji, a labetalol – od dawna w Polsce niedostępny, można w postaci doustnej lub dożylniej sprowadzić na import docelowy, np. z Wielkiej Brytanii, gdzie stanowi on podstawę w leczeniu nadciśnienia tętniczego w ciąży.

Aktualne wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego nie odnoszą się szczegółowo do problemu postępowania w przypadku powikłań nadciśnienia tętniczego jak stan przedzrzucawkowy, rzucawka czy zespół HELLP. Sugerują jedynie jakie leki hipotensyjne są możliwe do zastosowania w sytuacjach zagrażającego życiu nadciśnienia tętniczego. Według wytycznych preferowanym środkiem jest wówczas labetalol podawany parenteralnie, ewentualnie doustnie stosowana metyldopa lub nifedypina. W przypadku braku ich skuteczności w nadciśnieniu nagłym wytyczne dopuszczają krótkotrwałe stosowanie nitroprusydku sodu we wlewie dożylnym lub parenteralne podanie hydralazyny, podkreślając ryzyko zatrucia płodu cjankami w przypadku pierwszego i wystąpienia działań niepożądanych przy zastosowaniu drugiego z wymienionych leków [1].

Ponownie, w Polsce problemem jest dostępność do sugerowanych leków. Hydralazyna i nitroprusydek sodu, podobnie jak wymienione wcześniej labetalol i nifedypina są aktualnie w polskich aptekach niedostępne.

Bezwzględnie przeciwwskazane w ciąży są oczywiście leki z grup inhibitorów konwertazy angiotensyny i blokerów receptora dla angiotensyny II ze względu na ich teratogenne działanie. Jako bezwzględnie przeciwwskazane wymieniono też w polskich wytycznych antagonistów aldosteronu, prawdopodobnie ze

względu na zbliżony mechanizm działania (również wpływ na układ RAA). Jako względnie przeciwwskazane u kobiet w ciąży są wymieniane diuretyki [1]. Diuretyki tiazydowe mogą być stosowane w wyjątkowych sytuacjach w przewlekłym nadciśnieniu tętniczym jako kontynuacja leczenia sprzed ciąży [16]. Włączenie ich w trakcie jest niewskazane, zwłaszcza w stanie przedzrzucawkowym, gdzie mogą dodatkowo obniżyć objętość wewnątrznaczyniową i pogłębić upośledzenie przepływu łożyskowo-macicznego. Niepokojący jest raportowany w czasopiśmiech neurologicznych istotny wzrost ryzyka schizofrenii u dzieci z ciąż, podczas których podawano leki z tej grupy [17]. Pętlowe diuretyki są wskazane tylko w specyficznych sytuacjach, takich jak ciężka niewydolność serca, obrzęk płuc czy oliguria.

Co w takim razie w praktyce klinicznej pozostaje poza metyldopą, metoprololem i werapamilem w farmakoterapii nadciśnienia tętniczego w ciąży? Sięgając do wytycznych europejskich [2, 9], amerykańskich [18, 19, 20, 21], kanadyjskich [22], czy brytyjskich [23, 24] można znaleźć informacje na temat innych leków hipotensyjnych stosowanych u kobiet w ciąży i jednocześnie dostępnych w Polsce: nitrendypiny, isradypiny, felodypiny i amlodypiny, które można byłoby rozważyć w farmakoterapii od II trymestru ciąży, oraz nitrogliceryny i urapidylu – w cięższych postaciach nadciśnienia. Zalecenia brytyjskie wymieniają też prazosynę, alfa-bloker, niestety niedostępny w polskich aptekach, jako lek mogący być stosowany w nadciśnieniu w ciąży [24].

Spośród czterech wyżej wymienionych blokerów kanału wapniowego najwięcej danych jest dostępnych na temat stosowania w ciąży nitrendypiny i isradypiny zwłaszcza w nadciśnieniu tętniczym uprzednio istniejącym. Nitrendypina przy dawkowaniu 1-2 x dziennie po 5-10mg (max. 20-40mg/dobę) okazała się być skuteczna hipotensyjnie i wydaje się, że mogłaby w tym względzie zastąpić wycofaną z rynku nifedypinę, badany jest też jej wpływ na agregację płytek i wazokonstrykcję [25-31]. Isradypina stosowana w dawce 2,5-5mg 1x dziennie była dobrze tolerowana, porównywana jest siłą hipotensyjnego działania do dihydrałazyny lub labetalolu, dodatkowo sugeruje się jej neutralny lub korzystny wpływ na przepływy w krążeniu macicznie-łożyskowym, nie ma wpływu na insulinowrażliwość, parametry lipidogramu czy układ krzepnięcia ciężarnej, co jest nie bez znaczenia biorąc pod uwagę postulowaną etiopatogenezę stanu przedzrzucawkowego [32-43]. Dane dla felodypiny stosowanej u kobiet w ciąży są sporadyczne [44], a pochodzące z badań na zwierzętach dotyczące przepływów macicznie-łożyskowych niepokojące [45, 46]. W przypadku amlodypiny danych w piśmiennictwie jest mało [47], istnieją pojedyncze doniesienia o występowaniu martwicy tkanki podskórnej u dzieci z ciąż, podczas których ten lek stosowano [48, 49].

Lekiem, który w praktyce skutecznie obniża ciężkie ciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży jest nitrogliceryna. Wytyczne ESH/ESC z 2007 roku wymieniają nitroglicerynę podawaną we wlewie jako lek do stosowania w sytuacjach nagłych powiązanych ze znacznym wzrostem ciśnienia krwi podczas ciąży [2]. Ograniczeniem jest tachyfilaksja występująca przy przedłużonym, ciągłym stosowaniu leku, stąd nitrogliceryna przydatna jest przede wszystkim okołooperacyjnie [50, 51], przy współistniejącym obrzęku płuc [52] lub do okresowego wyrównywania wartości ciśnienia u kobiet z zaostrzeniem nadciśnienia tętniczego w ciąży.

W sytuacji ciężkiego nadciśnienia tętniczego w ramach stanu przedzrzucawkowego, rzucawki i zespołu HELLP niektóre

Szczepaniak-Chichel L, Tykarski A. Leczenie nadciśnienia tętniczego w ciąży w świetle aktualnych wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2011 roku.

ośrodki decydują się na podanie urapidylu – leku blokującego obwodowe receptory  $\alpha 1$ -adrenergiczne i pobudzającego receptory serotoninowe 5-HT<sub>1A</sub>. Lek ten obniża ciśnienie tętnicze bez odruchowej tachykardii. W przypadku preeklampsji lek ten ma mieć podobną siłę działania hipotensyjnego do dihydralazy, przy lepszej tolerancji i kontroli efektu hipotensyjnego [53-55]. Z działań niepożądanych raportowano przejściową depresję oddechania u noworodków po wewnątrzmacicznej ekspozycji na ten lek [56, 57].

## Piśmiennictwo:

- Wiedea K, Grodzicki T, Narkiewicz K, [i wsp.]. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym - 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Nadciśnienie Tętnicze. 2011, 15, 55-82.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, [et al.]. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2007, 28, 1462-1536.
- Proceedings of the 8th International Consensus Conference on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Sendai, Japan, 28-30 October 2001. *Blood Press Monit*. 2001, 6, 273-373.
- Churchill D, Perry I, Beevers D. Ambulatory blood pressure in pregnancy and fetal growth. *Lancet*. 1997, 349, 7-10.
- Penny J, Halligan A, Shennan A, [et al.]. Automated, ambulatory, or conventional blood pressure measurement in pregnancy: which is the better predictor of severe hypertension? *Am J Obstet Gynecol*. 1998, 178, 521-526.
- Davis G, Mackenzie C, Brown M, [et al.]. Predicting transformation from gestational hypertension to preeclampsia in clinical practice: a possible role for 24 hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertens Pregnancy*. 2007, 26, 77-87.
- Halligan A, O'Brien E, O'Malley K, [et al.]. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure measurement in a primigravid population. *J Hypertens*. 1993, 11, 869-873.
- O'Brien E, Asmar R, Beilin L, [et al.]. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2003, 21, 821-848.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, [et al.]. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009, 27, 2121-2158.
- Magee L, Ramsay G, von Dadelszen P. What is the role of out-of-office BP measurement in hypertensive pregnancy? *Hypertens Pregnancy*. 2008, 27, 95-101.
- Sibai B. Antihypertensive drugs during pregnancy. *Semin Perinatol*. 2001, 25, 159-164.
- Ferrer R, Sibai B, Mulrow C, [et al.]. Management of mild chronic hypertension during pregnancy: a review. *Obstet Gynecol*. 2000, 96, 849-860.
- Magee L, Ornstein M, von Dadelszen P. Fortnightly review: management of hypertension in pregnancy. *BMJ*. 1999, 318, 1332-1336.
- Abalos E, Duley L, Steyn D, Henderson-Smart D. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001: CD002252.
- Sibai B. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2002, 100, 369-377.
- Collins R, Yusuf S, Peto R. Overview of randomised trials of diuretics in pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985, 290, 17-23.
- Sorensen H, Mortensen E, Reinisch J, Mednick S. Do hypertension and diuretic treatment in pregnancy increase the risk of schizophrenia in offspring? *Am J Psychiatry*. 2003, 160, 464-468.
- ACOG Practice Bulletin. Chronic hypertension in pregnancy. ACOG Committee on Practice Bulletins. *Obstet Gynecol*. 2001, 98, suppl. 177-85.
- ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002, 77, 67-75.
- 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.
- Lindheimer M, Taler S, Cunningham F. ASH position paper: hypertension in pregnancy. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009, 11, 214-225.
- Rey E, LeLorier J, Burgess E, [et al.]. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 3. Pharmacologic treatment of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ*. 1997, 157, 1245-1254.
- Redman C. Hypertension in pregnancy: the NICE guidelines. *Heart*. 2011, 97, 1967-1969.
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health CbtNifHaCE. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. 2011.
- Allen J, Maigaard S, Forman A, [et al.]. Acute effects of nitrendipine in pregnancy-induced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol*. 1987, 94, 222-226.
- Colina-Chourio J, Godoy N, Oliveros-Palacios M, [et al.]. Successful pregnancy in a severe hypertensive patient treated with nitrendipine. Case report. *Invest Clin*. 1992, 33, 61-67.
- Odum C, Broughton Pipkin F. Studies on the effects of nitrendipine on oxytocin, angiotensin II and ergometrine-induced contraction of pregnant human myometrium in vitro. *West Afr J Med*. 1989, 8, 225-233.
- Lawrence M, Broughton Pipkin F. Some observations on the effects of a calcium channel blocker, nitrendipine, in early human pregnancy. *Br J Clin Pharmacol*. 1987, 23, 683-692.
- Broughton Pipkin F, Chinnery E. The effect of a calcium antagonist, nitrendipine, on the responses of isolated strips of human, chorionic plate artery to prostaglandins E<sub>2</sub> and E<sub>1</sub>. *Br J Pharmacol*. 1985, 86, 705-709.
- Broughton Pipkin F, Lawrence M. The effect of nitrendipine (NIT) on maternal and fetal blood pressure, uterine blood flow, and blood gas status in pregnant sheep. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1988, 12, Suppl 6, S123-S125.
- Maigaard S, Forman A, Brogaard-Hansen K, Andersson K. Inhibitory effects of nitrendipine on myometrial and vascular smooth muscle in human pregnant uterus and placenta. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1986, 59, 1-10.
- Laivuori H, Laakso M, Tikkanen M, [et al.]. Short-term metabolic effects of isradipine and metoprolol in pre-eclampsia. *J Hypertens*. 1999, 17, 1189-1194.
- Wide-Svensson D, Ingemarsson I, Lunell N, [et al.]. Calcium channel blockade (isradipine) in treatment of hypertension in pregnancy: a randomized placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol*. 1995, 173, 872-378.
- Wide-Svensson D, Montan S, Arulkumar S, [et al.]. Effect of methyldopa and isradipine on fetal heart rate pattern assessed by computerized cardiotocography in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1993, 169, 1581-1585.
- Fletcher H, Roberts G, Mullings A, Forrester T. An open trial comparing isradipine with hydralazine and methyldopa in the treatment of patients with severe pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol*. 1999, 19, 235-238.
- Yin K, Koh S, Malcus P, [et al.]. Preeclampsia: haemostatic status and the short-term effects of methyldopa and isradipine therapy. *J Obstet Gynaecol Res*. 1998, 24, 231-238.
- Feiks A, Grunberger W, Meisner W. Influence of isradipine on the maternal and fetal cardiovascular system in hypertensive disorders in pregnancy. *Am J Hypertens*. 1991, 4, 200S-202S.
- Lunell N, Bondesson U, Grunewald C, [et al.]. Transplacental passage of isradipine in the treatment of pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens*. 1993, 6, 110S-111S.
- Lunell N, Garoff L, Grunewald C, [et al.]. Isradipine, a new calcium antagonist: effects on maternal and fetal hemodynamics. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991, 18, Suppl 3, S37-S40.
- Lunell NO, Grunewald C, Nisell H. Effect of isradipine on responses to standardized physical stress tests in hypertension of pregnancy. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992;19 Suppl 3:S99-101.
- Maharaj B, Khedun S, Moodley J, [et al.]. Intravenous isradipine in the management of severe hypertension in pregnant and nonpregnant patients. A pilot study. *Am J Hypertens*. 1994, 7, 61S-63S.
- Skajaa K, Svane D, Andersson K, Forman A. Effects of magnesium and isradipine on contractile activation induced by the thromboxane A<sub>2</sub> analog U46619 in human uteroplacental arteries in term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1990, 163, 1323-1333.
- Kornacki J, Skrzypczak J. Preeclampsia—two manifestations of the same disease. *Ginekolog Pol*. 2008, 79, 432-437.
- Casele H, Windley K, Prieto J, [et al.]. Felodipine use in pregnancy. Report of three cases. *J Reprod Med*. 1997, 42, 378-381.
- Lundgren Y, Thalen P, Nordlander M. Effects of felodipine on utero-placental blood flow in normotensive rabbits. *Pharmacol Toxicol*. 1992, 71, 361-364.
- Danielson M, Danielsson B. Reproductive toxicity studies of the antihypertensive agent felodipine in the rat. *Arzneimittelforschung*. 1993, 43, 106-109.
- Ahn H, Nava-Ocampo A, Han J, [et al.]. Exposure to amlodipine in the first trimester of pregnancy and during breastfeeding. *Hypertens Pregnancy*. 2007, 26, 179-187.
- Cutaneous drug reaction case reports: from the world literature. *Am J Clin Dermatol*. 2001, 2, 267-274.
- Rosbotham J, Johnson A, Haque K, Holden C. Painful subcutaneous fat necrosis of the newborn associated with intra-partum use of a calcium channel blocker. *Clin Exp Dermatol*. 1998, 23, 19-21.
- Downing J. Severe pregnancy-induced hypertension and blood pressure control during general anesthesia: nitroglycerin or opioids, the logical choice? *Am J Obstet Gynecol*. 1993, 168, 1331-1333.
- Hood D, Dewan D, James F 3rd, [et al.]. The use of nitroglycerin in preventing the hypertensive response to tracheal intubation in severe preeclampsia. *Anesthesiology*. 1985, 63, 329-332.
- Cotton D, Jones M, Longmire S, [et al.]. Role of intravenous nitroglycerin in the treatment of severe pregnancy-induced hypertension complicated by pulmonary edema. *Am J Obstet Gynecol*. 1986, 154, 91-93.
- Wacker J, Werner P, Walter-Sack I, Bastert G. Treatment of hypertension in patients with pre-eclampsia: a prospective parallel-group study comparing dihydralazine with urapidil. *Nephrol Dial Transplant*. 1998, 13, 318-325.
- Wacker J, Wagner B, Briese V, [et al.]. Antihypertensive therapy in patients with pre-eclampsia: A prospective randomised multicentre study comparing dihydralazine with urapidil. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006, 127, 160-165.
- Rath W, Bartz C. Treatment of severe preeclampsia and HELLP syndrome. *Zentralbl Gynakol*. 2004, 126, 293-298.
- Dooley M, Goa K. Urapidil. A reappraisal of its use in the management of hypertension. *Drugs*. 1998, 56, 929-955.
- Vanhaesebrouck S, Hanssens M, Allegaert K. Neonatal transient respiratory depression after maternal urapidil infusion for hypertension. *Eur J Pediatr*. 2009, 188, 221-223.