

ТЕРАПИЯ НА ХИПЕРТЕНЗИВНИТЕ НАРУШЕНИЯ ПРЕЗ БРЕМЕННОСТТА



Хипертоничните нарушения засягат 5-10% от бременните и са основен фактор за майчина, фетална и неонатална заболеваемост и смъртност.

Риските за бременната включват: абрупцио на плацентата; инсулт; полиорганна недостатъчност; дисеминирана интравазална коагулация (ДИК) (1, 2).

За плода рисковете са: интраутеринна ретардация на растежа (25% в резултат на преекламписия); преждевременно раждане (27% поради преекламписия); интраутеринна смърт (4% в резултат на преекламписия).

Дефиниция

Класифицирането на хипертоничните нарушения през бременността се базира на измерване на артериалното налягане (АН) в лекарския кабинет: систолно АН ≥ 140 mmHg и/или диастолно АН ≥ 90 mmHg, като степените са съответно:

- лека хипертензия: 140-159/90-109 mmHg

- тежка хипертензия: $\geq 160/110$ mmHg

Хипертоните през бременността не са хомогенно заболяване. Те включват:

- **Съществуваща преди бременността хипертензия:** която предхожда бременността или се развива преди 20-та гестационна седмица (г.с.), като обикновено персистира за повече от шест седмици след раждането; може да е свързана с протеинурия

- **Гестационна хипертензия:** развива се след 20 г.с. и обикновено отзвучава в рамките на шест месеца постпартално

- **Суперпонирана гестационна хипертензия с протеинурия върху съществуваща преди бременността хипертензия:** обикновено отзвучава в рамките на шест седмици след раждането

- **Преекламписия:** гестационна хипертензия със сигнификантна протеинурия (>0.3 g/24 часа или съотношение албумин/креатинин ≥ 30 mg/mmol). Заболяването е по-често при първа бременност, многоплодна бременност, mola hydatidosa, антифосфолипиден синдром; предшестваща бременността хипертензия, бъбречно заболяване, захарен диабет.

Преекламписията често води до рестрикция на феталния растеж в резултат на плацентарна недостатъчност и е честа причина за преждевременно раждане. Тъй като протеинурията може да е късна проява на преекламписията, тя трябва да се подозира при развита де ново хипертензия с главоболие, зрителни нарушения, коремни болки, абнормни лабораторни резултати (особено ниски тромбоцити и/или нарушена чернодробна функция).

- **Аntenatalно неклассифицируема хипертензия:** повишени стойности на АН се установяват за първи път след 20 г.с.

и не е ясно дали хипертонията предхожда бременността. Извършването на преценка шест седмици след раждането спомага за отграничаване на предходна от гестационна хипертензия.

Диагноза

Изследването при хипертонии на бременността включва кръвна картина, чернодробни ензими, серумен креатинин, урина, серумна пикочна киселина (увеличена при клинично проявена преекламписия). Хиперурикемията при хипертензивни нарушения през бременността е свързана с повишен риск за неблагоприятен майчин и фетален краен изход.

Всички бременни трябва да се изследват за протеинурия още в ранните етапи за диагностициране на бъбречно заболяване и през втората половина на бременността като скрининг за преекламписия.

При наличието на $\geq 1+$ на тестова лента, е необходимо изследване на съотношението албумин/креатинин, като стойности <30 mg/mmol изключват наличието на протеинурия.

Освен основните лабораторни изследвания, е необходимо да се извърши:

- ултразвуково изследване на бъбреците и надбъбречните жлези; плазмен и уринен фракциониран метанефрин при наличие на феохромоцитом

- Доплер на утеринните артерии след 20-та г.с. за опре-

деляне на риска за гестационна хипертония, преекламписия и интраутеринна ретардация

- съотношение на разтворима fms-подобна тирозин киназа 1:плацентарен растежен фактор ≤ 38 може да се използва за изключване на развитието на преекламписия в следващите седмици

Превенция на хипертонични нарушения и преекламписия

Жените с висок или умерен риск за преекламписия, трябва да се съветват да приемат acetylsalicylic acid (ASA) в доза 100-150 mg дневно от 12-36 г.с.

Високите рискови фактори за преекламписия включват:

- хипертензивни нарушения в предходна бременност
- хронично бъбречно заболяване
- автоимунни заболявания като системен лупус или антифосфолипиден синдром
- диабет тип 1 или тип 2
- възраст >40 години
- хронична хипертония

Умерените рискови фактори за преекламписия включват:

- първа бременност
- възраст >40 години
- интервал между бременностите >10 години
- индекс на телесна маса (ИТМ) ≥ 35 kg/m² при първоначалната визита
- фамилна анамнеза за преекламписия
- многоплодна бременност

Класификация

1. Лека хипертония през бременността (АН 140-159/90-109 mmHg). Цел на медикаментозната терапия на хипертоничните през бременността е да се намали майчиният риск, като се има предвид безопасността на приложените медикаменти за плода. Данните от клинични проучвания показват, че по-стриктният антихипертензив-

вен контрол намалява риска за развитие на тежка хипертония и преекламписия.

Повечето жени с предходна на бременността хипертония и нормална бъбречна функция не развиват тежки хипертензивни нарушения през бременността и са с нисък риск за усложнения. Някои от тези жени дори могат да редуцират антихипертензивната терапия през първата половина на бременността, поради физиологичното намаление на АН.

Текущите стандарти препоръчват започването на антихипертензивна терапия в следните случаи:

- при всички жени с персистиращо повишение на АН $\geq 150/95$ mmHg
- при всички жени с гестационна хипертония (с или без протеинурия), предхождаща бременността хипертония със суперпонирана гестационна хипертония или субклинично увреждане на таргетен орган, когато АН $>140/90$ mmHg.

Жените с предхождаща бременността хипертония, могат да продължат приема на предписаната им терапия, но **без ACEi, ARB и директни инхибитори на ренина**, които са противопоказани поради неблагоприятен краен изход за плода и новороденото.

Methyldopa, labetalol и CCB са средство на избор.

ВВ могат да предизвикат фетална брадикардия. Все пак, ако се използват, това трябва да е внимателно, като е необходимо да се подбере типът и дозата на медикамента. Atenolol трябва да се избягва, тъй като води до рестрикция на феталния растеж и ниско плацентарно тегло през втория триместър. Той е свързан с риск за фетална брадикардия и неонатална хипогликемия, поради което не се препоръчва за прилагане през бременността

и периода на кърмене.

Диуретиците по принцип не се прилагат, тъй като плазменият обем при жени с преекламписия е намален.

Няма определени оптимални стойности на АН за бременни жени. При пациентки на антихипертензивна терапия, препоръчителните стойности на АН са $<140/90$ mmHg.

2. Тежка хипертония през бременността ($\geq 160/110$ mmHg). Европейското дружество по кардиология (ESC) определя като тежка хипертония при бременни стойности на АН 160-180/ >110 mmHg.

Стойности на САА ≥ 170 и ДАН ≥ 110 mmHg се определят като спешно състояние при бременни, което налага незабавна хоспитализация и терапия.

Изборът на антихипертензивен медикамент и пътя на приложение се определя от времето за раждане. Необходимо е да се започне с терапия с labetalol интравенозно или перорално с methyldopa или CCB.

Интравенозният hydralazine не се счита за медикамент на избор, тъй като е свързан с по-висока честота на неблагоприятни перинатални ефекти, в сравнение с другите медикаменти. Въпреки това, hydralazine се прилага след неуспех за постигане на ефективен антихипертензивен контрол с други медикаменти.

3. Хипертензивна криза. При пациентки с еклампсия или тежка преекламписия (с или без хемолиза, повишени чернодробни ензими или нисък брой тромбоцити) са задължителни хоспитализацията и антихипертензивната терапия, като решението за родоразрешение се обмисля след стабилизиране на състоянието.

MgSO₄ интравенозно се препоръчва за превенция на еклампсия и терапия на пристъ-

пите. Понижението на АН трябва да е <160/105 mmHg за избягване на остри хипертензивни усложнения.

При необходимост от интравенозна терапия, labetalol и nicardipine са ефективни и безопасни при тежка преекламписия. Необходимо е проследяването на детските сърдечни тонове за превенция на фетална брадикардия, като общата доза labetalol не трябва да надвишава 800 mg/24 часа.

При преекламписия с белодробен оток, средство на избор е nitroglycerin (glyceryl trinitrate), приложен като продължителна интравенозна инфузия с начална скорост 5 mcg/min, с постепенно увеличаване на 3-5 min до максимална доза от 100 mcg/min. Натриевият нитропрусид е противопоказан през бременността, поради повишен риск за цианидна токсичност на плода.

Индикациите за родоразрешение са:

- неотложно - при преекламписия със зрителни нарушения или нарушения в хемостазата

- след 37 г.с. - при асимптоматични жени

Най-тежко усложнение на хипертензивните нарушения през бременността е полиорганната недостатъчност, която е с честота около 9% в развитите страни. Честа причина за преждевременно раждане е рестрикцията на феталния растеж поради плацентарна недостатъчност.

Преекламписията, в комбинация с хемолиза, повишени чернодробни ензими и нисък брой тромбоцити, се дефинира като HELLP синдром. HELLP синдромът е животозастрашаващо състояние, което може да е с фатален изход, ако не се диагностицира и лекува навреме (3, 4).

Медикаментозна терапия

1. Централно действащи алфа2-адренергични агонисти (5):

- **Methyldopa** е централно действащ алфа2-адренергичен агонист, който намалява централната симпатикова активност и системното съдово съпротивление, без да повлиява сърдечния дебит. Прилага се от дълги години при бременни, тъй като е ефективен, безопасен и не предизвиква тератогенни ефекти.

Наличните данни сочат, че при хипертензивни нарушения през бременността methyldopa не повлиява индексите на пулсов кръвоток и резистентност на утеринните артерии, установено с Доплер, т.е. не влошава плацентарната циркулация и не повлиява негативно феталното развитие.

Страничните ефекти на медикамента включват: отпадналост; депресия; нарушения на съня; намалена саливация. Доза-независимите нежелани странични ефекти са: повишение на чернодробните ензими при 5% от случаите, като част от пациентите могат да развият позитивен антинуклеарен антигенен или да имат антиглобулинов (Coombs') тест, макар че клинично изразена хемолитична анемия е рядко.

- **Clonidine** е централно действащ адренергичен агонист. Антихипертензивният му ефект се дължи на намаление на централната адренергична активност чрез стимулиране на алфа2 адренергичните рецептори в мозъчната кора.

Медикаментът действа едновременно на периферните и централните алфа2-адренергични рецептори, като намалява сърдечния дебит, системното съдово съпротивление, систолното АН и сърдечната честота.

Clonidine има сходна с methyldopa ефикасност и безопасност. Обикновено се прилага като трета линия терапия при комбинирано лечение на рефрактерна хипертония.

2. Периферно действащи антагонисти на адренергичните рецептори:

- **Labetalol** е неселективен бета-блокатор и блокатор на съдовите алфа1-рецептори (алфа- и бета-блокатор), който се прилага често при бременни. Медикаментът се използва за лечение на тежки хипертензивни кризи през бременността и има сходна ефективност при по-добра толерантност с hydralazine.

Страничните ефекти включват: отпадналост; сънливост; намален физически капацитет; нарушения на съня; бронхоконстрикция. Labetalol, за разлика от atenolol, не е свързан с рестрикция на феталния растеж или намалено тегло на плацентата по време на втория триместър.

ВВ не са свързани с тератогенност. Приложението им за терапия при лека и умерена хипертония през бременността вероятно е по-ефективно, в сравнение с methyldopa, по отношение на ограничаване на епизодите на тежка хипертония.

В същото време, не се установяват съществени разлики между methyldopa и ВВ по отношение на риска за преекламписия, неонатална смърт, преждевременно раждане или малки за гестационната възраст новородени.

Atenolol не се препоръчва за прилагане през бременността и периода на кърмене.

- **Prazosin** е алфа1-блокатор, който инхибира селективно пост-синаптичните алфа1-адренорецептори и намалява тоталното периферно съдово съпротивление. Медикаментът е полезен при усложнена бременност с хронично бъбречно заболяване. Приложението му може да е свързано с постурална хипотония и палпитации.

3. Блокери на калциевите канали (CCB). Пероралните nifedipine и verapamil се използват като втора линия тера-

DOPEGYT®
methyldopa tabs 250 mg



Сигурен КОНТРОЛ на артериалното налягане по време на бременността

Преди да предпишете Допегит, моля прочетете кратката характеристика на продукта (КХП).
Последно одобрена КХП: 06.04.2021 г. ИАЛ 52076/27.11.2019

За пълна информация: ТП ЕГИС ФАРМАСЮТИКЪЛС
София 1113, ул. Александър Жендов 6, ет. 6, тел.: 02/987 60 40, www.egis.bg



пия за лечение на хипертензивни нарушения през бременността, тъй като при тях липсва тератогенен ефект.

ССВ инхибират инфлукса на калциеви йони в съдовата гладка мускулатура, което води до вазодилатация. Nifedipine действа предимно в кръвоносните съдове, а verapamil – в миокарда.

Страничните ефекти на тази група медикаменти при бременни включва: тахикардия; палпитации; периферни отоци; главоболие; топли вълни. Всички ССВ, при взаимодействие с магнезий, повишават риска за тежка хипертония. Nifedipine и verapamil са безопасни при кърмене.

4. Директни вазодилатори. Hydralazine се прилага основно интравенозно за лечение на тежка хипертония през бременността, тъй като не е тератогенен. Медикаментът релаксира селективно артериоларните гладки мускули.

Нежеланите странични ефекти включват: главоболие; гадене; зачервяване; палпитации. Съобщени са редки случаи на неонатална тромбоцитопения и медикаментозно индуциран лупус. Hydralazine е безопасен при кърмене.

При тежки хипертензивни нарушения през бременността, интравенозният labetalol и пероралният nifedipine са предпочитана първа линия терапия, в сравнение с интравенозния hydralazine.

Натриевият нитропрусид се прилага рядко и само в случаи на животозастрашаваща хипертония, поради риск за цианидна и тиоцианидна токсичност, както и за кардио-неврогенен синкоп.

5. Диуретици. Приложението на диуретици през бременността остава противоречиво, основно поради намаления плазмен обем. Жени, които са на поддържаща диуретична терапия преди забременяването, могат да продължат

приема им, освен ако не развият симптоми на прееклампсия, като протеинурия. В този случай, някои лекари предпочитат да спрат терапията с диуретици, поради влошаване на състоянието на хиповолемиа, стимулиране на ренин-ангиотензиновата система (RAS) и влошаване на хипертонията.

Тиазидните диуретици могат да намалят плазмения обем и да доведат до нарушения в електролитите, което е рядко при ниски дози. Spironolactone не се препоръчва, поради потенциални фетални антиандрогенни ефекти. Диуретиците могат да намалят продукцията на кърма.

RAS инхибиторите - инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (ACEi) и ангиотензин ерцепторни блокери (ARB) са противопоказани през бременността, тъй като са свързани с неблагоприятни ефекти върху плода.

Медикаменти за превенция на прееклампсия/еклампсия

1. Магнезиевият сулфат (MgSO₄) намалява наполовина риска за еклампсия при бременни с прееклампсия, като вероятно намалява и майчината смъртност. При жени с еклампсия, MgSO₄ намалява риска за майчина смърт и рецидив на пристъпите, в сравнение с diazepam.

2. Антитромбоцитна терапия при прееклампсия. Обзор върху 59 клинични проучвания, които включват 37 560 жени показва, че ниските дози ASA намаляват със 17% риска за прееклампсия, с 14% риска за неонатална смърт и с 8% относителния риск за преждевременно раждане. Дозировките на ASA от 75 mg са безопасни при бременни.

Стандартите на ESH и ESC (European Society of Hypertension /European Society

of Cardiology) препоръчват жени с повишен риск за прееклампсия (хипертония в предходна бременност, хронично бъбречно заболяване, автоимунно заболяване, диабет тип 1 или тип 2 или хронична хипертония) или които са с повече от един умерено тежък рисков фактор (първа бременност, възраст >40 години, интервал на ражданията >10 години, ИТМ >35 kg/m² при първата визита, фамилна анамнеза за прееклампсия и многоплодна бременност) да могат да получават ASA 75 mg дневно след 12 г.с. до раждането, ако са с нисък риск за кръвене от стомашночревния тракт.

Указанията на британския NICE (National Institute for Health and Care Excellence) препоръчват прием на ASA 75 mg дневно от 12 г.с. до раждането, ако имат поне два умерено тежки рискови фактори или поне един сериозен рисков фактор за прееклампсия.

Съществуват данни, които подкрепят използването на ниски дози ASA преди 16 г.с., тъй като нормално трансформацията на утеринните спирални артерии от трофобласта завършва към 16-20 г.с.

Д-р Ивайло ТРАЯНОВ
II САГБАЛ Шейново - София

Използвани източници:

1. Youssef G. Hypertension in pregnancy. ESC 2019; 17 (22) www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-17/hypertension-in-pregnancy
2. Williams B., Mancia G., Spiering W. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018; 39: 3021-104 <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/33/3021/5079119>
3. Henderson J., Thompson J., Burda B. Pre-eclampsia Screening: Evidence report and systematic review for the US preventive services task force. JAMA 2017; 317: 1668-1683 <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2620094>
4. Kota L., Garikapati K., Kodey P. Study on HELLP syndrome - maternal and perinatal outcome. IJRCOG 2017; 6: 714-719 www.ijrcog.org/index.php/ijrcog/article/view/1733
5. Brown C., Garovic V. Drug treatment of hypertension in pregnancy. Drugs 2014; 74 (3): 283-296 <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-014-0187-7>