

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
Wydział Farmaceutyczny
Studium Kształcenia Podyplomowego
ul. Borowska 211, 50-566 Wrocław

Nadciśnienie u kobiet w ciąży – diagnostyka i leczenie

Praca specjalizacyjna z zakresu farmacji aptecznej
dr n. farm. Donata Deka-Pawlik
Kierownik specjalizacji:
mgr farm. specjalista farmacji aptecznej Anna Kołodziejczyk

Wrocław 2024

SPIS TREŚCI

Wstęp.....	3
Klasyfikacja nadciśnienia w ciąży.....	4
Patogeneza i czynniki ryzyka rozwoju stanu przedrzucawkowego...	6
Leczenie nadciśnienia u kobiet w ciąży.....	7
Patogeneza rzucawki i postępowanie w jej przebiegu.....	9
Podsumowanie.....	10
Piśmiennictwo.....	11

1. Wstęp

Zbyt wysokie wartości ciśnienia tętniczego w czasie ciąży stanowią istotny problem kliniczny. Obecnie wiele kobiet decyduje się na późne macierzyństwo. Sytuacja ta zwiększa ryzyko komplikacji w przebiegu ciąży, częściej zdarzają się również przypadki pacjentek z nadciśnieniem. Dane wskazują że częstość występowania nadciśnienia tętniczego w ciąży waha się w granicach 6-10 %w populacji europejskiej oraz w Stanach Zjednoczonych [1]. Istotne jest ustalenie czy u kobiety ciężarnej wysokie wartości ciśnienia występowały wcześniej czy też mają wyraźny związek z ciążą. Jest to kluczowe dla obrania prawidłowego sposobu postępowania i leczenia kobiety.

Nadciśnienie w ciąży stanowi zagrożenie dla zdrowia, a często także dla życia zarówno matki jak i dziecka. Wiele prac naukowych potwierdziło związek nadciśnienia ciążowego z niską masą urodzeniową dziecka, a także ze zwiększonym ryzykiem przedwczesnego oddzielenia się łożyska oraz wystąpieniem stanu rzucawkowego u matki. Wystąpienie bardzo groźnej dla życia rzucawki (eklampsj - E) jest poprzedzone stanem przedrzucawkowym (preeklampsją – PE). Już samo wystąpienie PE rocznie jest związane ze zgonami płodów na świecie na poziomie nawet 500 tys. oraz z około 70 tys. zgonów kobiet [2, 3, 4].

Ciąża jest stanem fizjologicznym w którym zalecenie postępowania farmakologicznego powinno być poprzedzone dokładną analizą stosunku korzyści do ryzyka związanego z zaordynowanym leczeniem. Istotną pomocą również w przypadku leczenia nadciśnienia ciążowego mogą okazać się opisowe zalecenia dotyczące stosowania leków w czasie ciąży, opracowane przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) [5].

2. Klasyfikacja nadciśnienia w ciąży

Podstawowy podział nadciśnienia w ciąży został opracowany i na bieżąco jest aktualizowany w odpowiedzi na różnice w etiopatogenezie, w obrazie klinicznym oraz w standardach postępowania. Tematyką niniejszą zajmuje się szereg fachowych towarzystw i organizacji m.in. Amerykańskie Towarzystwo Położników i Ginekologów (ACOG), Europejskie Towarzystwo Ginekologiczne (ESC), Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego, Polskie Towarzystwo Kardiologiczne oraz Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników [1, 6, 7].

Podział ten obejmuje:

- nadciśnienie tętnicze przewlekłe (NT) – nadciśnienie tętnicze (ciśnienie tętnicze \geq 140/90 mmHg potwierdzone przynajmniej dwukrotnym pomiarem z uwzględnieniem odstępu czasowego) występujące przed ciążą lub przed 20 tygodniem jej trwania i obecne ponadto przynajmniej przez sześć tygodni po porodzie

- nadciśnienie związane z ciążą – wyróżniamy tutaj:

- NT wywołane ciążą – nadciśnienie tętnicze (ciśnienie tętnicze \geq 140/90 mmHg potwierdzone przynajmniej dwukrotnym pomiarem z uwzględnieniem odstępu czasowego) rozwija się *de novo* po 20 tygodniu ciąży i zanika w ciągu sześciu tygodni po porodzie, przy czym należy pamiętać że są to granice umowne

- stan przedrzucawkowy (preeklampsja PE) – nadciśnienie tętnicze (ciśnienie tętnicze \geq 140/90 mmHg potwierdzone przynajmniej dwukrotnym pomiarem z uwzględnieniem odstępu czasowego) rozwija się *de novo* po 20 tygodniu ciąży i współwystępuje z *de novo* białkomoczem (\geq 300mg białka w dobowej zbiorce moczu lub współczynnik białko/kreatynina \geq 0,3). Jeśli białkomocz nie występuje stan przedrzucawkowy rozpoznaje się jeśli oprócz nadciśnienia tętniczego występuje przynajmniej jeden z następujących objawów: trombocytopenia, dysfunkcja nerek, dysfunkcja wątroby, obrzęk płuc, zaburzenia neurologiczne. Stan przedrzucawkowy

może prowadzić do rzucawki charakteryzującej się występowaniem drgawek toniczno-klonicznych. Rzucawka (eclampsia) jest bardzo groźnym stanem, jego następstwem mogą być: obrzęk płuc, rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, ostra niewydolność oddechowa, zespół HEELP (*hemolysis-elevated liver enzymes-low plateletes*). W przebiegu tego ostatniego dochodzi do rozpadu czerwonych krwinek, zwiększenia poziomu bilirubiny, podniesienia aktywności enzymów wątrobowych oraz małopłytkowości [8].

- PE nałożone na nadciśnienie tętnicze istniejące przed ciążą

Badania wskazują że najbardziej niebezpieczne dla zdrowia zarówno matki jak i dziecka jest nadciśnienie przewlekłe z nałożonym stanem przedrzucawkowym [9, 10].

3. Patogeneza i czynniki ryzyka rozwoju stanu przedrzucawkowego

Stan przedrzucawkowy należy do schorzeń o podłożu wieloczynnikowym. Jeżeli u kobiety ciężarnej w poprzedniej ciąży występował stan przedrzucawkowy ryzyko jego rozwoju jest zwiększone. Jednocześnie czynnikiem obciążającym jest również ciąża u pierwiastki. Do czynników ryzyka rozwoju stanu przedrzucawkowego zaliczamy jak już wcześniej wspomniano przewlekłe nadciśnienie tętnicze, należą do nich ponadto: przewlekłe choroby nerek, trombofilia, cukrzyca i inne choroby autoimmunologiczne, rasa czarna. Liczne badania potwierdziły rodzinną skłonność do występowania preeklampsji wobec czego podejrzewa się udział czynników genetycznych w etiologii tego stanu. Poza wymienionymi powyżej czynnikami które można uznać za niemodyfikowalne stwierdzono również udział czynników modyfikowalnych a więc takich na które możliwe jest wywieranie wpływu. Należą do nich: późne macierzyństwo, otyłość, długi okres czasu jaki upłynął od poprzedniej ciąży, nieprawidłowo zbilansowana dieta [11, 12].

Patogeneza stanu przedrzucawkowego do tej pory nie została dokładnie poznana chociaż ze względu na wysoką śmiertelność od lat trwają badania w tym kierunku. Uważa się bowiem że im dokładniej poznana patogeneza tym większe szanse na opracowanie sposobów zapobiegania oraz leczenia tego stanu chorobowego. Etiologia preeklampsji ma prawdopodobnie charakter wieloczynnikowy. Większość prac wskazuje na nieprawidłową inwazję trofoblastu do ścian tętnic spiralnych matki. Ma to miejsce na samym początku ciąży. Taka niewłaściwa implantacja uniemożliwiać może odpowiednią fizjologiczną dla ciąży przebudowę naczyń krwionośnych i w konsekwencji powstające łożysko staje się niedokrwione i niedotlenione. Dochodzi do dysfunkcji śródbłonna naczyniowego. Wnikając głębiej w etiologię zauważono że znaczenie na etapie nieprawidłowego tworzenia się łożyska mają: zaburzenie równowagi pomiędzy czynnikami proangiogennymi i antyangiogennymi oraz czynniki genetyczne i immunologiczne [13, 14, 15].

4. Leczenie nadciśnienia u kobiet w ciąży

Niektóre leki stosowane w leczeniu nadciśnienia mają potencjalne działanie teratogenne wobec czego terapia nadciśnienia nie tylko u kobiet w ciąży ale również u kobiet w wieku rozrodczym powinna być odpowiednio rozważona.

Każda kobieta w trakcie ciąży a także w okresie poprzedzającym ciążę powinna prowadzić zdrowy tryb życia. Ma to szczególne znaczenie w grupie kobiet zagrożonych nadciśnieniem ciążowym. Zaleca się umiarkowaną aktywność fizyczną, należy ponadto unikać palenia papierosów i spożywania alkoholu. Istotna jest prawidłowa dieta i właściwa masa ciała. Leczenie farmakologiczne u kobiet z nadciśnieniem ciążowym według zaleceń Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego powinno zostać wdrożone przy wartościach ciśnienia co najmniej 140/90 mmHg. W większości przypadków monoterapia wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli ciśnienia [1].

Lekiem najdłużej stosowanym w praktyce i najlepiej przebadanym pod kątem bezpieczeństwa stosowania w ciąży jest metyldopa. Jako preparat względnie bezpieczny jest lekiem pierwszego rzutu w terapii umiarkowanego nadciśnienia ciążowego. Mechanizm działania metyldopy polega na działaniu ośrodkowym poprzez blokowanie receptorów dla noradrenaliny i adrenaliny i pobudzanie presynaptycznych hamujących receptorów λ -2 adrenergicznych. Wieloletnie stosowanie metyldopy w praktyce klinicznej u kobiet ciężarnych potwierdziło wysoki profil bezpieczeństwa niemniej jednak wskazuje się na zwiększone ryzyko wystąpienia małopłówa w przypadku podawania tego leku w pierwszych piętnastu tygodniach ciąży [16, 17].

Labetalol jest blokerem receptorów λ -adrenergicznych oraz nioselektywnym blokerem receptorów β -adrenergicznych. Jest uznawany za lek bezpieczny i skuteczny w terapii nadciśnienia w ciąży. Wskazuje się jednak że może on ograniczać wewnątrzmaciczny wzrost płodu oraz zwiększać ryzyko bradykardii u matki [1, 18].

Nifedypina to antagonistka kanałów wapniowych, poprzez hamowanie napływu wolnych jonów wapnia do wnętrza komórek w mięśniach gładkich naczyń wykazuje efekt hipotensyjny. Jest lekiem bezpiecznym i skutecznym nawet w ciężkich postaciach nadciśnienia w ciąży w tym również w postaciach nagłych tego schorzenia. Dość dobrze

poznana i uznawana za lek bezpieczny w nadciśnieniu ciążowym jest nitrendypina także będąca antagonistą wapnia, niemniej jednak najwięcej rekomendacji specjalistów i badań dotyczy nifedypiny. Nifedypina może powodować nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, bóle i zawroty głowy oraz zaczerwienienie twarzy i obrzęki. Wykazują synergizm z jonami wapnia, leki te mogą opóźniać poród. Do blokerów kanałów wapniowych użytecznych w terapii nadciśnienia w ciąży należy werapamil. Jego główne zastosowanie odnosi się do nadciśnienia współwystępującego z zaburzeniami rytmu serca. Werapamil może powodować bradykardię, blok przedsionkowo-komorowy, bóle głowy oraz zaparcia [1, 19, 20].

W leczeniu ciężkich postaci nadciśnienia ciążowego jest niekiedy stosowana klonidyna. Mechanizm jej działania polega na pobudzeniu hamujących presynaptycznych receptorów λ_2 -adrenergicznych co skutkuje hamowaniem aktywności układu współczulnego i obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi. Do działań niepożądanych leku zaliczamy senność i suchość w ustach [1, 21].

Do leków bezwzględnie przeciwwskazanych w okresie ciąży należą inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE – angiotensin-converting enzyme) oraz antagoniści receptora angiotensyny II. Wykazano, że mają one działanie teratogenne. Badania dowodzą, że zwiększają ryzyko wad w obrębie układu nerwowego oraz sercowo-naczyniowego [22].

W leczeniu nadciśnienia ciążowego należy również unikać stosowania diuretyków. Mogą one powodować zaburzenia równowagi elektrolitowej u płodu oraz zmniejszenie objętości płynu owodniowego [1, 23]. Sørensen HJ i wsp. wskazują również na zwiększone ryzyko rozwoju schizofrenii u dzieci matek leczonych diuretykami w III trymestrze ciąży [24].

5. Patogeneza rzucawki i postępowanie w jej przebiegu

Patogeneza drgawek w przebiegu rzucawki nie została do tej pory w pełni wyjaśniona. Podejrzewa się że mają one związek z nieprawidłową odpowiedzią mózgu na zbyt wysokie ciśnienie tętnicze. Wskutek skurczu tętnic mózgowych dochodzi do niedokrwienia i obrzęku wewnątrzkomórkowego. Niektórzy badacze sugerują że wtórnie do hiperfuzji rozwija się uszkodzenie śródbłonna i obrzęk pozakomórkowy.

Klasyczny objaw rzucawki obejmuje współwystępowanie drgawek z białkomoczem i nadciśnieniem tętniczym. Nie zawsze jednak obecne są wszystkie powyższe trzy składowe. Wystąpienie samych drgawek powinno być wysoce alarmujące. Stwierdzenie jako izolowanych objawów nadciśnienia tętniczego lub białkomoczu znacząco zwiększa ryzyko rzucawki. Pierwszy epizod drgawek w przebiegu rzucawki zazwyczaj ustępuje samoistnie jednak przedłużające i powtarzające się wiążą się z zagrażającymi życiu następstwami. Może dojść do trwałych uszkodzeń neurologicznych, kwasicy metabolicznej, zapalenia i obrzęku płuc oraz niewydolności oddechowej.

Lekiem pierwszego rzutu w zapobieganiu i leczeniu rzucawki jest siarczan magnezu. Jego podawanie jest zalecane już w ciężkiej postaci stanu przedrzucawkowego, wykazano że takie postępowanie zmniejsza ryzyko eklampsji o ponad połowę. Postępowanie w przypadku rzucawki obejmuje podanie 4 g siarczanu magnezu w formie wstrzyknięcia dożylnego oraz w dalszej kolejności ciągły jego wlew 1g/godz. maksymalnie przez 24 godz. Rutynowo podczas leczenia nie ma potrzeby oznaczania stężenia magnezu w surowicy krwi, jednak należy prowadzić obserwację w kierunku wystąpienia objawów toksycznych magnezu do których zaliczamy zniesienie odruchów ścięgnistych. W przypadku wystąpienia takich objawów zalecane jest dożylnie podanie glukonianu wapnia. Lekami kolejnego rzutu w terapii rzucawki są fenytoina i diazepam. Ich stosowanie obarczone jest jednak poważniejszymi działaniami niepożądanymi w porównaniu z siarczanem magnezu. Podawanie fenytoiny i diazepamu jest ograniczone do leczenia rzucawki w sytuacji przedawkowania magnezu. Do działań niepożądanych diazepamu należy depresyjny wpływ na układ oddechowy płodu [1, 25, 26].

6. Podsumowanie

Ciąża to wyjątkowy stan w czasie którego podanie jakiegokolwiek leku każdorazowo powinno być indywidualnie i dokładnie rozważone. Lek może być zastosowany wówczas gdy korzyść wynikająca z jego użycia przewyższa związane z tym ryzyko. Nadciśnienie w ciąży jest poważnym schorzeniem którego leczenie jest konieczne. Znaczenie mają również postępowania nefarmakologiczne polegające na prowadzeniu zdrowego trybu życia. Od wielu lat badacze starają się wytłumaczyć etiologię nadciśnienia ściśle związanego z ciążą. Wydaje się to kluczowe dla opracowania sposobów zapobiegania a także wyodrębnienia grup szczególnie narażonych na wystąpienie tego schorzenia. Nadciśnienie w ciąży może prowadzić do wielu groźnych powikłań, jest odpowiedzialne za istotny statystycznie odsetek zgonów okołoporodowych. W związku z tym wiele światowych organizacji zdrowotnych zarówno związanych z ginekologią i położnictwem jak i zajmujących się nadciśnieniem tętniczym na bieżąco publikuje swoje zalecenia dotyczące klasyfikacji i leczenia nadciśnienia w ciąży.

PIŚMIENNICTWO

1. Prejbisz A, Dobrowolski P, Kosiński P et al. Management of hypertension in pregnancy — prevention, diagnosis, treatment and long-term prognosis. A position statement based on expert consensus of the Polish Society of Hypertension, Polish Cardiac Society and Polish Society of Gynecologists and Obstetricians, Arterial Hypertension. 2019; 3(23): DOI: 10.5603/AH.a2019.011.
2. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2018; 13(1): 291–310 doi: 10.1016/j.preghy.2018.05.004, indexed in Pubmed: 29803330.
3. Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, et al. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2014; 348: g2301, doi: 10.1136/bmj.g2301, indexed in Pubmed: 24735917
4. Chahine KM, Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy: new concepts for classification and management. *Am J Perinatol.* 2019; 36(2): 161–168, doi: 10.1055/s-0038-1666976, indexed in Pubmed: 29986344.
5. Charles J. Lockwood, MD, MHCM, *Contemporary OB/GYN*, Dean of Morsani College of Medicine, Senior Vice President of USF Health, University of South Florida, Tampa, Floryda. *Contemporary OB/GYN* 2015;60(2):6-14
6. ACOG 2013 Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists. Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013, 122, 1122-1131.
7. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC) *European Heart Journal.* 2011, 32, 3147-3197.
8. Ciantar E, Walker JJ. Pre-eclampsia, severe pre-eclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets syndrome: what is new? *Womens Health (Lond Engl).* 2011, 7, 555-569.

9. Niromanesh S, Laghai S, Mosavi-Jarrahi A. Supplementary calcium in prevention of preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001, 74, 17-21.
10. Magee LA, Abalos E, von Dadelszen P, Sibai B, Easterling T, Walkinshaw S. How to manage hypertension in pregnancy effectively. *J Clin Pharmacol.* 2011, 72, 394-401.
11. Yang Y, Le Ray I, Zhu J, Zhang J, Hua J, Reilly M. Preeclampsia Prevalence, Risk Factors, and Pregnancy Outcomes in Sweden and China. *JAMA Netw Open* 2021 May 3;4(5):e218401.
12. Poornima IG, Indaram M, Ross JD, Agarwala A, Wild RA. Hyperlipidemia and risk for preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021 Jan;34(1):117-123. Doi: 10.1080/14767058.2019.1572737.
13. Turbeville HR, Sasser JM. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2020 Jun 1;318(6):F1315-F1326. doi: 10.1152/ajprenal.00071.2020.
14. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res.* 2019 Mar 29;124(7):1094-1112. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276.
15. Silasi M, Cohen B, Karumanchi SA, Rana S. Abnormal placentation, angiogenic factors, and the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2010 Jun;37(2):239-53. doi: 10.1016/j.ogc.2010.02.013.
16. Ishikawa T, Nishigori H, Akazawa M, Miyakoda K, Noda A, Ishikuro M, Metoki H, Iwama N, Saito M, Sugawara J, Kawame H, Yaegashi N, Kuriyama S, Mano N, Obara T. Risk of major congenital malformations associated with first-trimester antihypertensives, including amlodipine and methyldopa: A large claims database study 2010-2019. *Pregnancy Hypertens.* 2023 Mar;31:73-83. doi: 10.1016/j.preghy.2023.01.001. Epub 2023 Jan 9. PMID: 36646019.
17. Kawecka-Jaszcz K, Lubaszewski W. Nadciśnienie tętnicze w ciąży. *Przew Lek.* 2003, 6, 1, 120-124.
18. Giannubilo SR, Bezzeccheri V, Cecchi S, Landi B, Battistoni GI, Vitali P, Cecchi L, Tranquilli AL. Nifedipine versus labetalol in the treatment of hypertensive disorders of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2012, 286, 637-642.

19. Moser M, Brown CM, Rose CH, Garovic VD. Hypertension in pregnancy: is it time for a new approach to treatment? *J Hypertens.* 2012, 30, 1092-1100
20. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. Hypertension in pregnancy. *J Am Soc Hypertens.* 2008, 2, 484-494.
21. Tuimala R, Punnonen R, Kauppila E. Clonidine in the treatment of hypertension during pregnancy. *Ann Chir Gynaecol Suppl* 1985:197:47-50.
22. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, Hall K, Ray WA. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med.* 2006, 8; 354, 2443-2451.
23. Pieper P. Use of medication for cardiovascular disease during pregnancy. *Nature Reviews Cardiology.* 2015; 12: 718 -729.
24. Sørensen HJ1 , Mortensen EL, Reinisch JM, Mednick SA. Do hypertension and diuretic treatment in pregnancy increase the risk of schizophrenia in offspring? *Am J Psychiatry.* 2003, 160, 464-468.
25. Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol.* 2005 Feb;105(2):402-10. doi: 10.1097/01.AOG.0000152351.13671.99.
26. Fishel Bartal M, et al. Eclampsia in the 21st century. *Am J Obstet Gynecol.* 2022. PMID: 32980358.