



# Przewlekłe nadciśnienie tętnicze w okresie ciąży

ELLEN W. SEELY, MD, JEFFREY ECKER, MD

N Engl J Med. 2011; 365: 439-446

Artykuł rozpoczyna się od krótkiego opisu przypadku przedstawiającego częsty problem kliniczny. Następnie przedstawiono dane przemawiające za różnymi strategiami postępowania oraz przegląd oficjalnych wytycznych, jeśli takie zostały opracowane. Na koniec artykułu autor przedstawia własne zalecenia kliniczne.

**T**rzydziestopięcioletnia kobieta z nadciśnieniem tętniczym od 5 lat, która nigdy nie była w ciąży, chciałaby urodzić dziecko. Przystała stosować antykoncepcję. Jedynym przyjmowanym przez nią lekiem jest lizynopryl (inhibitor konwertazy angiotensyny) w dawce 10 mg/24 h. Ciśnienie tętnicze wynosi 124/68 mm Hg, a wskaźnik masy ciała (masa ciała w kilogramach podzielona przez wzrost w metrach do kwadratu) BMI wynosi 27 kg/m<sup>2</sup>. Co należy doradzić tej pacjentce?

## Problem kliniczny

Przewlekłe nadciśnienie tętnicze w czasie ciąży definiuje się jako ciśnienie skurczowe wynoszące co najmniej 140 mm Hg lub rozkurczowe co najmniej 90 mm Hg przed ciążą, a u kobiet, które po raz pierwszy zgłaszają się do lekarza podczas ciąży, przed 20 tygodniem ciąży. W Stanach Zjednoczonych częstość występowania przewlekłego nadciśnienia w czasie ciąży oceniana jest na około 3%<sup>1</sup> i zwiększa się w ostatnich latach. Ten wzrost przypisuje się głównie zwiększającej się częstości występowania otyłości, która jest ważnym czynnikiem ryzyka nadciśnienia tętni-

czego, a także odkładaniu rodzenia dzieci do wieku, w którym przewlekłe nadciśnienie występuje częściej. Coraz więcej kobiet zachodzi w ciążę, chorując na nadciśnienie tętnicze, i wymaga zarówno poradnictwa dotyczącego ryzyka związanego z przewlekłym nadciśnieniem w czasie ciąży, jak i modyfikacji leczenia hipotensyjnego przed oraz podczas ciąży.

U większości kobiet z przewlekłym nadciśnieniem wyniki ciąży są dobre, ale ryzyko powikłań ciąży jest u nich zwiększone w porównaniu z populacją ogólną. Ryzyko niepomysłnych następstw zwiększa się wraz z ciężkością nadciśnienia i jego powikłań narządowych.<sup>2</sup> Co więcej, niektóre leki hipotensyjne stwarzają zagrożenie dla płodu i ich stosowanie powinno zostać przerwane przed planowanym zajściem w ciążę.<sup>3</sup> Ponieważ prawie 50% ciąż w Stanach Zjednoczonych jest nieplanowanych,<sup>4</sup> ważne, aby u kobiet w wieku rozrodczym chorych na nadciśnienie tętnicze prowadzić, w ramach rutynowej opieki, poradnictwo dotyczące takiego zagrożenia.

Wśród kobiet z przewlekłym nadciśnieniem częściej występują: stan przedrzucawkowy (17-25<sup>1,5,6</sup> vs 3-5% w populacji ogólnej), przedwczesne oddzielenie łożyska, zahamowanie wzrostu płodu i poród przedwczesny. Częściej ciąża kończona jest drogą cięcia cesarskiego. Ryzyko nałożenia się stanu przedrzucawkowego zwiększa się wraz z wydłużaniem czasu trwania nadciśnienia.<sup>2</sup> Stan przedrzucawkowy jest jedną z głównych przyczyn porodów przedwczesnych i cięć cesarskich w tej populacji.<sup>6,7</sup> W badaniu obejmującym 861 pacjentek z przewlekłym nadciśnieniem stan przedrzucawkowy wystąpił u 22%, a u prawie połowy

Endocrinology, Diabetes, and Hypertension Division, Brigham and Women's Hospital (E.W.S.), Harvard Medical School (E.W.S., J.E.) oraz Maternal-Fetal Medicine Division, Massachusetts General Hospital (J.E.) – wszystkie instytucje w Bostonie, Massachusetts, USA.

Adres do korespondencji: Dr Seely, Division of Endocrinology, Diabetes, and Hypertension, Brigham and Women's Hospital, 221 Longwood Ave., Boston, MA 02115, USA; e-mail: eseely@partners.org

z nich doszło do tego przed 34 tygodniem ciąży, a więc wcześniej niż typowo u kobiet bez poprzedzającego nadciśnienia. U kobiet ze stanem przedzrzucaawkowym współistniejącym z przewlekłym nadciśnieniem istnieje zwiększone ryzyko urodzenia dziecka małego w stosunku do wieku ciążowego<sup>6</sup> oraz przedwczesnego oddzielenia łożyska w porównaniu z kobietami z przewlekłym nadciśnieniem bez stanu przedzrzucaawkowego.

Nawet bez współistniejącego stanu przedzrzucaawkowego u kobiet z przewlekłym nadciśnieniem istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia niekorzystnych powikłań.<sup>5</sup> Z badań przeprowadzonych w Kanadzie, Stanach Zjednoczonych i Nowej Zelandii wynika, że zahamowanie wzrostu płodu (oszacowana ultrasonograficznie lub rzeczywista masa płodu poniżej 10 centyla zgodnie z normami dla danej populacji) wikła 10-20% takich ciąż.<sup>1,5,6</sup> W analizie Danish National Birth Cohort, po uwzględnieniu wieku, wskaźnika masy ciała, palenia tytoniu, liczby porodów oraz cukrzycy, przewlekłe nadciśnienie wiązało się w przybliżeniu z pięciokrotnym zwiększeniem ryzyka porodu przedwczesnego oraz wzrostem o 50% ryzyka urodzenia dziecka małego w stosunku do wieku ciążowego.<sup>8</sup> U kobiet z przewlekłym nadciśnieniem odklejenie łożyska występuje ponad dwukrotnie częściej niż u kobiet z prawidłowym ciśnieniem tętniczym (1,56 vs 0,58%),<sup>9</sup> a ryzyko to jest jeszcze większe u kobiet ze stanem przedzrzucaawkowym.<sup>2,9</sup> Przewlekłe nadciśnienie wiązano również ze zwiększonym ryzykiem martwych urodzeń.<sup>10</sup>

U większości kobiet z przewlekłym nadciśnieniem podczas ciąży dochodzi początkowo do obniżenia ciśnienia tętniczego. Zjawisko to jest podobne do obserwowanego u kobiet z prawidłowym ciśnieniem: ciśnienie spada aż do końca pierwszego trymestru, a następnie w ciągu trzeciego trymestru wzrasta do wartości sprzed ciąży.<sup>5,11,12</sup> W rezultacie w czasie ciąży można często zmniejszyć intensywność farmakoterapii hipotensyjnej, jednak oprócz podgrupy kobiet z przewlekłym nadciśnieniem, u których rozwija się stan przedzrzucaawkowy, u kolejnych 7-20% takich kobiet podczas ciąży dochodzi do podwyższenia ciśnienia bez cech stanu przedzrzucaawkowego.<sup>13</sup>

## Strategie i dowody

### POSTĘPOWANIE PRZED CIĄŻĄ

Opieka nad kobietami z przewlekłym nadciśnieniem powinna rozpocząć się już przed ciążą w celu optymalizacji schematów leczenia przed zapłodnieniem oraz ułatwienia poradnictwa dotyczącego potencjalnych powikłań ciąży. Diagnostyka prowadzona u kobiet z przewlekłym nadciśnieniem dokonywana przed ciążą powinna zasadniczo przebiegać zgodnie z zasadami oceny powikłań narządowych, które zawarto w siódmym wytycznych Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure 7 (JNC 7). Zalecenia

te nie obejmują swoistych modyfikacji odnoszących się do oceny pacjentek podczas ciąży.<sup>14</sup> W tych wytycznych zaleca się wykonanie badania elektrokardiograficznego oraz ocenę stężenia glukozy we krwi, hematokrytu, potasu, kreatyniny i wapnia w surowicy oraz profilu lipidowego, a także wykonanie badania ogólnego moczu. Biorąc pod uwagę zwiększone ryzyko stanu przedzrzucaawkowego u kobiet z przewlekłym nadciśnieniem, ich ocena przed ciążą powinna również obejmować ilościową ocenę dobowego wydalania białka z moczem, co ułatwi wykrywanie późniejszego stanu przedzrzucaawkowego nałożonego na przewlekłe nadciśnienie. Możliwość wystąpienia powikłań narządowych nadciśnienia może pogarszać rokowanie w czasie ciąży i powinna być brana pod uwagę w poradnictwie. Na przykład występowanie białkomoczu na początku ciąży zwiększa ryzyko nałożenia się stanu przedzrzucaawkowego oraz zahamowania wzrostu płodu.<sup>2</sup>

U większości kobiet z przewlekłym nadciśnieniem przyczyna tej choroby jest nieznana. Częstość występowania dających się zidentyfikować przyczyn nadciśnienia u kobiet w wieku rozrodczym nie została dobrze określona. Możliwość wykrycia przyczyn nadciśnienia jest zasadniczo ograniczona do kobiet z nadciśnieniem opornym na leczenie lub wymagających stosowania wielu leków, a także pacjentek z objawami podmiotowymi lub przedmiotowymi wskazującym na wtórne postaci nadciśnienia. Ocena w takich przypadkach powinna przebiegać zgodnie z wytycznymi JNC 7.<sup>14</sup> Ponieważ jednak badania dodatkowe wykonywane w takich przypadkach mogą wymagać zastosowania promieniowania rentgenowskiego, a leczenie wykrytych nieprawidłowości ma często charakter operacyjny, w miarę możliwości należy dążyć do przeprowadzenia takiej diagnostyki jeszcze przed zajściem w ciążę.

### MONITOROWANIE W CELU WYKRYWANIA STANU PRZEDZRZUCAWKOWEGO

Wykrywanie stanu przedzrzucaawkowego u kobiet z przewlekłym nadciśnieniem może być trudne, ponieważ już na początku ciąży ciśnienie tętnicze jest u nich podwyższone, a u niektórych może też występować białkomocz. Stan przedzrzucaawkowy nałożony na przewlekłe nadciśnienie należy rozważać zawsze wtedy, kiedy w czasie ciąży dochodzi do wzrostu ciśnienia lub pojawienia się bądź nasilenia uprzednio występującego białkomoczu. W odróżnieniu stanu przedzrzucaawkowego nałożonego na przewlekłe nadciśnienie pomocne może być wykrycie zwiększonego stężenia kwasu moczowego, ale zakresy wartości tego parametru w tych dwóch stanach klinicznych w znacznym stopniu się nakładają. Za rozpoznaniem stanu przedzrzucaawkowego może również przemawiać występowanie małopłytkowości lub zwiększona aktywność enzymów wątrobowych. Ostatnio prowadzone są badania dotyczące wykorzystania wskaźników angiogenezy ocenianych w surowicy i w moczu, które mogłyby ułatwić rozpoznawanie stanu przedzrzucaawkowego nałożonego na przewlekłe nad-

TABELA 1

**Leki stosowane często w leczeniu przewlekłego nadciśnienia w czasie ciąży\***

Lek	Klasa lub mechanizm działania	Zwykły przedział dawkowania	Uwagi
Metyldopa	Agonista receptorów $\alpha$ -adrenergicznych o działaniu ośrodkowym	250 mg-1,5 g doustnie 2 razy na dobę	Często stosowana jako leczenie pierwszego rzutu Długoterminowe dane wskazują na bezpieczeństwo u potomstwa
Labetalol	Antagonista receptorów $\alpha$ - i $\beta$ -adrenergicznych	100-1200 mg doustnie 2 razy na dobę	Często stosowany jako leczenie pierwszego rzutu Może nasilać astmę oskrzelową Dostępny jest preparat dożylny do leczenia nadciśnieniowych stanów nagłych
Metoprolol	$\beta$ -adrenolityk	25-200 mg doustnie 2 razy na dobę	Może nasilać astmę oskrzelową Możliwy związek z zahamowaniem wzrostu płodu Bezpiecznie stosowano również inne $\beta$ -adrenolityki (np. pindolol i propranolol) Niektórzy eksperci zalecają unikanie atenololu
Nifedypina (preparat długo działający)	Antagonista wapnia	30-120 mg doustnie raz na dobę	Zwykle nie zaleca się stosowania krótko działającej nifedypiny ze względu na ryzyko nadmiernego spadku ciśnienia tętniczego Bezpiecznie stosowano również inne leki z grupy antagonistów wapnia
Dihydralazyna	Lek rozszerzający naczynia obwodowe	50-300 mg doustnie w dwóch lub czterech dawkach podzielonych	Dostępny jest preparat dożylny do leczenia nadciśnieniowych stanów nagłych
Hydrochlorotiazyd	Diuretyk	12,5-50 mg doustnie raz na dobę	Wcześniejsze obawy dotyczące zwiększonego ryzyka niepomyślnych wyników leczenia nie zostały potwierdzone przez najnowsze dane

\*Stosowanie inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę i antagonistów receptora angiotensynowego jest przeciwwskazane w czasie ciąży ze względu na ryzyko wad wrodzonych oraz niewydolności nerek u płodu lub noworodka.

ciśnienie,<sup>15</sup> ale nie ma wystarczających danych, ale zalecać stosowanie takich markerów w tej populacji pacjentek.

## Możliwości leczenia

### LEKI HIPOTENSYJNE

Głównym celem leczenia nadciśnienia w czasie ciąży jest zmniejszenie chorobowości matczynej związanej z ciężkim nadciśnieniem (tab. 1). W metaanalizie 28 randomizowanych prób klinicznych, w których porównywano leczenie hipotensyjne z podawaniem placebo lub brakiem leczenia, wykazano, że leczenie hipotensyjne istotnie zmniejszało ryzyko ciężkiego nadciśnienia. Leczenie nie zmniejszało natomiast ryzyka nałożonego stanu przedrzucawkowego, odklejenia łożyska i zahamowania wzrostu płodu ani nie poprawiało stanu dzieci.<sup>13</sup>

Lekiem hipotensyjnym, dla którego dostępnych jest najwięcej danych dotyczących bezpieczeństwa płodu, jest metyldopa, stosowana u kobiet w ciąży od lat sześćdziesiątych XX wieku. W jednym z badań<sup>16</sup> nie stwierdzono niekorzystnych następstw rozwojowych w ciągu 7,5 roku obserwacji 195 dzieci, których matki przyjmowały metyl-

dopę. Wiele grup ekspertów tworzących zalecenia uważa metyldopę za lek pierwszego rzutu podczas ciąży.<sup>17-19</sup> Metyldopa często wywołuje jednak senność, która może ograniczać tolerancję leku i zmuszać do stosowania innych środków.

W metaanalizie randomizowanych prób klinicznych, w których porównywano stosowanie różnych leków hipotensyjnych u kobiet w ciąży, stosowanie  $\beta$ -adrenolityków wiązało się z mniejszą liczbą epizodów ciężkiego nadciśnienia niż stosowanie metyldopy.<sup>13</sup> Labetalol, antagonist receptorów  $\alpha$ - i  $\beta$ -adrenergicznych, często zalecany jest jako alternatywny lek pierwszego<sup>18</sup> lub drugiego rzutu<sup>17</sup> w leczeniu nadciśnienia w czasie ciąży. Mimo że niektóre dane wskazują na związek między atenololem a zahamowaniem wzrostu płodu,<sup>20</sup> nie opisywano tego w odniesieniu do innych  $\beta$ -adrenolityków lub labetalolu i nie jest jasne, czy ten obserwowany związek należy przypisywać stosowaniu atenololu, czy też samemu nadciśnieniu. Mimo to niektórzy eksperci uważają, że rozsądne jest unikanie stosowania atenololu podczas ciąży.<sup>18</sup>

Wydaje się, że w czasie ciąży bezpieczni są również długo działający antagoniści wapnia, chociaż doświadczenie z ich stosowaniem jest bardziej ograniczone niż

w przypadku labetalolu.<sup>21</sup> Przez długi czas diuretyki uważane były za przeciwwskazane w czasie ciąży ze względu na obawy przed zmniejszeniem objętości wewnątrzmacicznej. W przeglądzie dziewięciu randomizowanych prób klinicznych nie wykazano jednak istotnych różnic między kobietami przyjmującymi diuretyki a nieprzyjmującymi żadnych leków hipotensyjnych.<sup>22</sup> W rezultacie w niektórych wytycznych opowiedziano się za kontynuacją leczenia diuretykami w czasie ciąży u kobiet z przewlekłym nadciśnieniem, które wcześniej leczono tymi lekami.<sup>17,18</sup>

Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) i antagoniści receptora angiotensynowego (ARB) są lekami przeciwwskazanymi w czasie ciąży. Ich stosowanie w drugiej połowie ciąży wiąże się z małowodziami (prawdopodobnie z powodu upośledzenia czynności nerek płodu) i anurią u noworodków, zaburzeniami wzrostu, hipoplazją czaszki oraz ryzykiem zgonu wewnątrzmacicznego płodów.<sup>23-26</sup> Inhibitory ACE zostały powiązane z możliwymi działaniami teratogennymi. W retrospektywnym badaniu kohortowym, które obejmowało kobiety narażone na działanie inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży, ryzyko związane z ekspozycją na inhibitory ACE w porównaniu z kobietami przyjmującymi inne leki hipotensyjne wyniosło 4,0 (95% przedział ufności [PU] 1,9-7,3) dla wad serca i naczyń oraz 5,5 (95% PU 1,7-17,6) dla wad ośrodkowego układu nerwowego.<sup>3</sup> Chociaż obserwacyjny charakter tego badania uniemożliwia wykluczenie zakłócającego wpływu innych czynników związanych ze stosowaniem inhibitorów ACE, zaleca się, aby u kobiet przyjmujących inhibitory ACE – oraz przez ekstrapolację również inne inhibitory układu renina-angiotensyna (np. ARB i inhibitory reniny) – zastępować te leki innymi klasami leków hipotensyjnych, w miarę możliwości jeszcze przed zajściem w ciążę.

Wykazano, że u kobiet niebędących w ciąży modyfikacja stylu życia, w tym zmniejszenie masy ciała oraz zwiększona aktywność fizyczna, ułatwia kontrolę ciśnienia tętniczego. Ponadto zwiększony wskaźnik masy ciała jest uznany za czynnik ryzyka stanu przedrzucawkowego.<sup>27</sup> Dlatego też American College of Obstetricians and Gynecologists zaleca zmniejszenie masy ciała u otyłych kobiet przed planowanym zajściem w ciążę.<sup>28</sup> Nie ma jednak jeszcze danych pozwalających na jednoznaczną ocenę, czy takie działania poprawiają wyniki ciąży u kobiet z nadciśnieniem.

#### DOCELOWE WARTOŚCI CIŚNIENIA TĘTNICZEGO W CZASIE CIĄŻY

Ze względu na brak jednoznacznych danych z randomizowanych prób klinicznych, które pozwoliłyby na określenie wartości progowych dla rozpoczynania podawania leków hipotensyjnych oraz docelowych wartości ciśnienia podczas leczenia w ciąży, w różnych wytycznych towarzystw naukowych i organizacji zawodowych zawarto rozbieżne zalecenia dotyczące wskazań do rozpoczynania leczenia

(od ciśnienia tętniczego przekraczającego 159/89<sup>14,17,29</sup> aż do wyższego od 169/109<sup>18,19</sup> mm Hg). Różnie określone jest również docelowe ciśnienie u leczonych kobiet (od niższego od 140/90<sup>29</sup> do nieprzekraczającego 160/110<sup>14</sup> mm Hg). Niektórzy eksperci zalecają przerywanie stosowania leków hipotensyjnych w czasie ciąży dopóty, dopóki ciśnienie jest niższe od tych wartości progowych. U kobiet, u których kontynuuje się leczenie hipotensyjne, należy unikać agresywnego obniżania ciśnienia. Z metaanalizy randomizowanych prób klinicznych dotyczących stosowania leków hipotensyjnych w leczeniu łagodnego i umiarkowanego nadciśnienia w czasie ciąży (zarówno przewlekłego, jak związanego z ciążą) wynika, że intensywniejsze obniżenie ciśnienia tętniczego wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zahamowania wzrostu płodu.<sup>30</sup> W rezultacie dawki leków hipotensyjnych stosowane przed ciążą mogą wymagać zmniejszenia, szczególnie w drugim trymestrze, kiedy ciśnienie tętnicze typowo obniża się w stosunku do wartości obserwowanych przed ciążą lub w pierwszym trymestrze.

#### ZAPOBIEGANIE STANOWI PRZEDRZUCAWKOWEMU

Ponieważ głównym niepożądanym następstwem ciąży związanym z przewlekłym nadciśnieniem jest nałożony na nie stan przedrzucawkowy, wiele kobiet pyta, czy jakieś leczenie może zmniejszyć to ryzyko. W dużych randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach nie wykazano istotnego zmniejszenia ryzyka stanu przedrzucawkowego w związku ze stosowaniem kwasu acetylosalicylowego w małej dawce,<sup>31</sup> suplementacji wapnia<sup>32</sup> lub suplementacji antyoksydacyjnymi witaminami C i E,<sup>33</sup> chociaż metaanalizy mniejszych badań wskazywały na możliwe korzyści.<sup>34,35</sup>

#### MONITOROWANIE PŁODU

Działania mające na celu monitorowanie kobiet i ich płodów w celu wykrywania powikłań mogą obejmować częstsze wizyty w okresie ciąży kobiet z przewlekłym nadciśnieniem niż ciężarnych bez tej patologii. Celem takich wizyt jest ściśle monitorowanie zmierzające do wykrywania powikłań nadciśnienia przez pomiary ciśnienia tętniczego i oznaczanie wydalania białka z moczem. Ponieważ w przypadku ciąż powikłanych nadciśnieniem istnieje zwiększone prawdopodobieństwo zahamowania wewnątrzmacicznego wzrastania płodu, zaleca się jego ocenę. Wielu położników uzupełnia systematyczną ocenę wysokości dna macicy ultrasonograficzną oceną masy ciała płodu, począwszy od początku trzeciego trymestru ciąży, powtarzając to badanie co 2-4 tygodnie, w zależności od wysokości ciśnienia tętniczego matki, stosowanych leków, powikłań oraz wyników wcześniejszego badania obrazowego. Mimo że dane uzyskane w populacjach małego ryzyka wskazują, że ultrasonografia i ocena wysokości dna macicy przynoszą podobne wyniki, jeśli chodzi o wykrywanie zahamowania wzrastania,<sup>36</sup> to badanie



ultrasonograficzne umożliwia również ocenę objętości płynu owodniowego oraz ruchów i napięcia mięśniowego płodu (profil biofizyczny), co może być przydatne w odniesieniu do zagrożeń związanych z przewlekłym nadciśnieniem w czasie ciąży.

Biorąc pod uwagę zwiększone ryzyko martwych urodzeń u matek z nadciśnieniem,<sup>10</sup> niektórzy eksperci zalecają również monitorowanie stanu płodu, chociaż inni proponują, aby ograniczać takie badania do ciąży z takimi powikłaniami, jak zahamowanie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu lub stan przedrzucawkowy.<sup>17,18</sup> Badania mogą również obejmować ocenę charakterystyki i zmienności częstości rytmu serca płodu (kardiotokografia). Powikłania matczyne (np. stan przedrzucawkowy lub pogorszenie nadciśnienia), niepokojące wyniki badań oceniających stan płodu lub obawy o zahamowanie wzrostu płodu są często wskazaniami do wcześniejszego rozwiązania ciąży. W takich sytuacjach klinicyści muszą dokonać bilansu ryzyka chorobowości noworodkowej związanej z porodem przed terminem oraz powikłań matczyńskich i płodowych związanych z dalszym wyczekiwaniem i kontynuacją ciąży. U kobiet z przewlekłym nadciśnieniem bez dodatkowych powikłań rozwiązanie ciąży zostaje często zaplanowane w terminie bliskim przewidywanej dacie porodu, chociaż potrzeba takiej interwencji jest niepewna, jeśli wyniki badań oceniających stan płodu są prawidłowe, a jego rozwój przebiega prawidłowo.

#### KARMIENIE PIERSIĄ

Kobiety z przewlekłym nadciśnieniem, w tym również wymagające stosowania leków hipotensyjnych, należy zachęcać do karmienia piersią. Mimo że większość leków hipotensyjnych można wykryć w mleku kobiecym, ich stężenie jest na ogół mniejsze niż w osoczu matki.<sup>37</sup> Te stosunkowo małe stężenia oraz dane obserwacyjne uzyskane u kobiet przyjmujących te leki podczas karmienia piersią skłoniły American Academy of Pediatrics (AAP) do uznania większości leków hipotensyjnych, włącznie z inhibitorami ACE, za „zwykle dające się pogodzić” z karmieniem piersią.<sup>38</sup> Ponieważ w doniesieniach kazuistycznych opisywano apatię i bradykardię u noworodków karmionych piersią przez matki przyjmujące atenolol, AAP zaleca, aby preparat ten stosować ostrożnie. Nie sformułowano takich ostrzeżeń dla innych  $\beta$ -adrenolityków, takich jak np. metoprolol. Ponieważ nie ma danych odnoszących się do stosowania ARB podczas karmienia piersią, zaleca się, aby w leczeniu nadciśnienia u kobiet karmiących piersią rozważać stosowanie innych klas leków poza ARB. W zaleceniach wydanych przez Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada stwierdzono, że podczas karmienia piersią dopuszczalne jest stosowanie długo działających preparatów nifedypiny, a także labetalolu, metyldopy, kaptoprylu i enalaprylu.<sup>21</sup>

#### Kwestie nierozstrzygnięte

Dostępne są jedynie ograniczone dane z randomizowanych prób klinicznych, które mogłyby być źródłem informacji na temat leczenia ciężarnych z przewlekłym nadciśnieniem, w tym, czy kobiety z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem powinny otrzymywać leczenie hipotensyjne, jakie powinno być docelowe ciśnienie tętnicze podczas leczenia oraz które leki hipotensyjne są najlepsze w czasie ciąży. Obecnie trwa randomizowane badanie z udziałem kobiet z przewlekłym nadciśnieniem lub nadciśnieniem związanym z ciążą, Control of Hypertension in Pregnancy Study (CHIPS, numer badania w rejestrze prób klinicznych ClinicalTrials.gov: NCT01192412), w którym porównuje się matczyne, płodowe i noworodkowe wyniki leczenia w grupach mniej ścisłej kontroli ciśnienia tętniczego (docelowe ciśnienie rozkurczowe 100 mm Hg) oraz ścisłej kontroli ciśnienia (docelowe ciśnienie rozkurczowe 85 mm Hg).<sup>39</sup> Zakończenie tego badania przewidywane jest w 2013 roku. Potrzebne są dodatkowe prospektywne badania w celu oceny matczyńskich i płodowych wyników leczenia związanych ze stosowaniem różnych leków hipotensyjnych oraz przyjmowaniem różnych docelowych wartości ciśnienia tętniczego. Uzasadniona jest również długoterminowa obserwacja zarówno matek, jak i ich potomstwa, zwłaszcza wobec coraz liczniejszych danych wskazujących, że środowisko życia płodowego wpływa na późniejszy stan zdrowia.<sup>40</sup>

#### Wytyczne

Wytyczne dotyczące prowadzenia ciąży u kobiet z przewlekłym nadciśnieniem zostały opublikowane przez American College of Obstetricians and Gynecologists,<sup>18</sup> Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada,<sup>41</sup> Working Group of the National High Blood Pressure Education Program<sup>17</sup> oraz Australasian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy<sup>29</sup> (tab. 2). We wszystkich tych wytycznych podkreślono znaczenie planowania i leczenia przed zajściem w ciążę, zalecono unikanie stosowania inhibitorów ACE podczas ciąży oraz podkreślono długoletnie doświadczenie wskazujące na bezpieczeństwo metyldopy w czasie ciąży. W poszczególnych wytycznych zaproponowano jednak różne wartości progowe dla rozpoczynania leczenia hipotensyjnego i zawarto różne zalecenia dotyczące niektórych leków, w tym w kwestii stosowania atenololu.

#### Wnioski i zalecenia

Pacjentce z nadciśnieniem tętniczym opisanej na początku tego artykułu należy doradzić stosowanie antykoncepcji do czasu przeprowadzenia odpowiedniej oceny obejmującej: powikłania narządowe, diagnostykę w kierunku wtórnych postaci nadciśnienia, jeśli wskazywałyby na to dane z wywiadu, badanie przedmiotowe lub wyniki badań labora-

TABELA 2

Wytyczne dotyczące leczenia hipotensyjnego u ciężarnych z przewlekłym nadciśnieniem\*

Element postępowania	ACOG <sup>18</sup> (2001)	Grupa Robocza NHBPEP <sup>17</sup> (2000)	JNC 7 <sup>14</sup> (2003)	Wytyczne kanadyjskie <sup>41</sup> (2008)	Wytyczne australoazjatyckie <sup>29</sup> (2000)
Ocena przed ciążą	Rozważyć oznaczenie stężenia kreatyniny, azotu mocznika we krwi i kwasu moczowego, dobowego wydalania białka z moczem i klirensu kreatyniny, a także elektrokardiogram, echokardiografię, badanie okulistyczne oraz USG nerek Przeprowadzić diagnostykę w kierunku wtórnych postaci nadciśnienia w przypadku objawów podmiotowych lub przedmiotowych wskazujących na taką możliwość	U kobiet z nadciśnieniem w wywiadzie, od co najmniej kilku lat, ocenić występowanie powikłań narządowych, w tym przerostu lewej komory, retinopatii oraz uszkodzenia nerek	Ocenić występowanie wtórnych postaci nadciśnienia i powikłań narządowych	Nie wyszczególniono	Ocenić potencjalne przyczyny wtórnego nadciśnienia. Jeżeli w badaniu ogólnym moczu stwierdzono obecność białka, to ocenić dobowe wydalanie białka z moczem lub oznaczyć stosunek stężenia białka do stężenia kreatyniny w pojedynczej próbce moczu, określić stężenie glukozy we krwi, stężenie elektrolitów oraz czynność nerek (np. stężenie kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy)
Progowe i docelowe wartości ciśnienia tętniczego	Leczyć w celu uzyskania korzyści u matki, jeżeli ciśnienie skurczowe $\geq 180$ mm Hg lub rozkurczowe $\geq 110$ mm Hg Łagodne nadciśnienie (ciśnienie skurczowe 140-179 lub rozkurczowe 90-109 mm Hg) zwykle nie wymaga farmakoterapii Jeżeli odstawiono leki, powrócić do leczenia, jeżeli ciśnienie skurczowe $> 150-160$ lub rozkurczowe $> 100-110$ mm Hg	Rozważyć zmniejszenie dawek lub odstawienie leków hipotensyjnych oraz powrót do leczenia lub zwiększenie dawek, jeżeli ciśnienie skurczowe $> 150-160$ lub rozkurczowe $> 100-110$ mm Hg	Rozważyć farmakoterapię, jeżeli występują powikłania narządowe lub kontrola ciśnienia tętniczego wymagała wcześniej stosowania wielu leków hipotensyjnych Jeśli przerwano podawanie leków, powrócić do leczenia, jeżeli ciśnienie skurczowe wynosi 150-160 lub rozkurczowe 100-110 mm Hg	Leczyć w celu zmniejszenia ryzyka krwawienia śródmózgowego u matki, jeśli ciśnienie skurczowe $> 169$ lub rozkurczowe $> 109$ mm Hg, lub gdy ciśnienie skurczowe $> 139$ lub rozkurczowe $> 89$ mm Hg u pacjentek z powikłaniami narządowymi lub chorobami współistniejącymi	Leczyć, jeżeli ciśnienie skurczowe $> 170$ lub rozkurczowe $> 110$ mm Hg Proponowane docelowe ciśnienie skurczowe 110-140 mm Hg, a rozkurczowe 80-90 mm Hg, jeśli nie występują nadmierne działania niepożądane
Leki	Leki pierwszego rzutu: metyldopa lub labetalol. Unikać inhibitorów ACE w drugim i trzecim trymestrze <sup>†</sup>	Metyldopa jest preferowana przez wielu lekarzy, alternatywnym lekiem jest labetalol. Unikać inhibitorów ACE <sup>†</sup>	Metyldopa jest preferowana przez wielu lekarzy, ale labetalol jest coraz częściej przepisywany ze względu na łagodniejsze działania niepożądane Unikać inhibitorów ACE i ARB	Lek pierwszego rzutu: metyldopa, lek drugiego rzutu: labetalol, pindolol, oksprenolol lub nifedypina, lek trzeciego rzutu: klonidyna Unikać inhibitorów ACE i ARB	Nie wskazano kolejności wyboru, ale jako dopuszczalne wymieniono metyldopę, labetalol, klonidynę, hydralazynę, atenolol i oksprenolol Unikać inhibitorów ACE <sup>†</sup>

\*ACE – enzym konwertujący angiotensynę, ACOG – American College of Obstetricians and Gynecologists, ARB – antagonist receptoru angiotensynowego, JNC 7 – Siódme Zalecenia Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, NHBEP – National High Blood Pressure Education Program.

<sup>†</sup>Te zalecenia wydano, zanim powszechnie uznano, że ARB mają niekorzystny wpływ na płód.

toryjnych, a także modyfikację leczenia hipotensyjnego. Gdyby stwierdzono odwracalną przyczynę nadciśnienia tętniczego, adekwatne leczenie powinno zostać zastosowane przed ciążą. Przed próbą zajścia w ciążę należy u pacjentki zastąpić inhibitor ACE innym lekiem hipotensyjnym uważanym za bezpieczny w czasie ciąży (metyldopa, labetalol lub długo działający antagonistą wapnia), a także udzielić jej odpowiednich porad w kwestii redukcji masy ciała. Mimo że w niektórych wytycznych zaleca się metyldopę jako lek pierwszego rzutu ze względu na długoletnie dane potwierdzające jego bezpieczeństwo, zasadniczo jako lek pierwszego wyboru zastosowalibyśmy labetalol, ponieważ dostępne dane wskazują na bezpieczeństwo również i tego leku, a w praktyce uważamy go za skuteczniejszy i wywołujący mniej działań niepożądanych niż metyldopa.

Pacjentka powinna być dokładnie obserwowana podczas ciąży, a także zostać poinformowana o potencjalnych zagrożeniach związanych z przewlekłym nadciśnieniem w czasie ciąży. Ponieważ nadciśnienie występuje u niej od 5 lat, jest bardziej narażona na zwiększone ryzyko stanu przedrzucawkowego nałożonego na przewlekłe nadciśnienie.<sup>2</sup> Wobec braku jednoznacznych zaleceń dotyczących optymalnego docelowego ciśnienia tętniczego podczas ciąży dążylibyśmy do takich modyfikacji leczenia, aby u pacjentki utrzymywać ciśnienie tętnicze w przedziale 130/80-150/100 mm Hg. Ponieważ u kobiet w wieku rozrodczym chorych na przewlekłe nadciśnienie konieczne jest staranne planowanie przed ciążą oraz skoordynowana opieka podczas ciąży i po jej zakończeniu, zalecamy interdyscyplinarną opiekę z udziałem ginekologów i położników, a także specjalistów chorób wewnętrznych lub medycyny rodzinnej.

Dr Seely podała, że otrzymała od firmy Bayer Healthcare grant na badanie dotyczące kobiet w okresie pomenopauzalnym, o który wystąpiła z własnej inicjatywy. Nie zgłoszono żadnego innego potencjalnego konfliktu interesów związanego z tym artykułem.

Stosowne oświadczenia autorów są dostępne wraz z pełnym tekstem tego artykułu na stronie internetowej NEJM.org.

From the New England Journal of Medicine 2011;365:430-46. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2011 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

## PIŚMIENNICTWO

- Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002; 100:369-77.
- Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, et al. Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. *N Engl J Med* 1998;339:667-71.
- Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006;354:2443-51.
- Finer LB, Henshaw SK. Disparities in unintended pregnancy in the United States, 1994 and 2001. *Perspect Sex Reprod Health* 2006;38:90-6.
- Rey E, Couturier A. The prognosis of pregnancy in women with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:410-6.
- McCowan LM, Buist RG, North RA, Gamble G. Perinatal morbidity in chronic hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:123-9.
- Chappell LC, Enye S, Seed P, Briley AL, Postin L, Sherman AH. Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension. *Hypertension* 2008;51:1002-9.
- Catov JM, Nohr EA, Olsen J, Ness RB. Chronic hypertension related to risk for preterm and term small for gestational age births. *Obstet Gynecol* 2008;112:290-6.
- Ananth CV, Peltier MR, Kinzler WL, Smulian JC, Vintzileos AM. Chronic hypertension and risk of placental abruption: is the association modified by ischemic placental disease? *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(3):273.e1-273.e7.
- Reddy UM, Laughon SK, Sun L, Troendle J, Willinger M, Zhang J. Prepregnancy risk factors for antepartum stillbirth in the United States. *Obstet Gynecol* 2010;116:1119-26.
- Wilson M, Morganti AA, Zervoudakis I, et al. Blood pressure, the renin-aldosterone system and sex steroids throughout normal pregnancy. *Am J Med* 1980;68:97-104.
- August P, Lenz T, Ales KL, et al. Longitudinal study of renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive pregnant women: deviations related to superimposed preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1612-21.
- Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD002252.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72. [Erratum, *JAMA* 2003;290:197.]
- Woolcock J, Hennessy A, Xu B, et al. Soluble Flt-1 as a diagnostic marker of pre-eclampsia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008;48:64-70.
- Cockburn J, Moar VA, Ounsted M, Redman CW. Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children. *Lancet* 1982;1:647-9.
- 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.
- ACOG Committee on Practice Bulletins. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2001;98:Suppl:177-85.
- Rey E, LeLorier J, Burgess E, Lange IR, Leduc L. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference 3: pharmacologic treatment of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* 1997;157:1245-54.
- Tabacova S, Kimmel CA, Wall K, Hansen D. Atenolol development toxicity: animal- to-human comparisons. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003;67:181-92.
- Aleksandrov NA, Fraser W, Audibert F. Diagnosis, management, and evaluation of hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30:1000.
- Collins R, Yusuf S, Peto R. Overview of randomised trials of diuretics in pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:17-23.
- Barr M Jr. Teratogen update: angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Teratology* 1994;50:399-409.
- Brent RL, Beckman DA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, an embryopathic class of drugs with unique properties: information for clinical teratology counselors. *Teratology* 1991;43:543-6.
- Gersak K, Cvijic M, Cerar LK. Angiotensin II receptor blockers in pregnancy: a report of five cases. *Reprod Toxicol* 2009;28:109-12.
- Serreau R, Luton D, Macher MA, Delezoide AL, Garel C, Jacqz-Aigrain E. Developmental toxicity of the angiotensin II type 1 receptor antagonists during human pregnancy: a report of 10 cases. *BJOG* 2005;112:710-2.
- Bodnar LM, Ness RB, Markovic N, Roberts JM. The risk of preeclampsia rises with increasing prepregnancy body mass index. *Ann Epidemiol* 2005;15:475-82.
- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). ACOG Committee Opinion number 315: obesity in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;106:671-5.
- Brown MA, Hague WM, Higgins J, et al. The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy: full consensus statement. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000;40:139-55.
- von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, Logan AG, Koren G, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2000;355:87-92.
- Caritis S, Sibai B, Hauth J, et al. Lowdose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. *N Engl J Med* 1998; 338:701-5.
- Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, et al. Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med* 1997;337:69-76.
- Roberts JM, Myatt L, Spong CY, et al. Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. *N Engl J Med* 2010;362:1282-91.
- Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007;369:1791-8.
- Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(8):CD001059.

ciąg dalszy piśmiennictwa na str. 48