



# Антихипертензивни средства, бременност, лактация

Доц. Славина Сурчева, чл. кор. проф. Мила Власковска

*Катедра по фармакология и токсикология, Медицински факултет,  
Медицински университет, София*

Хипертонията е най-често срещаният медицински проблем по време на бременността и остава съществен фактор за майчината и/или феталната заболеваемост и смъртност. Усложненията, свързани с хипертонията, засягат около 7–15% от бременностите (Khedun et al., 2000; Magee, 2001).

В началото на първия триместър кръвното налягане се снижава в резултат на вазодилатация, опосредствана от локални медиатори, като Pgs и NO. Това понижаване на кръвното налягане засяга предимно диастолното, което около 13–20 гестационна седмица обикновено спада с 10 mmHg, а надирът на това понижение е 22–24 седмица. Постепенно налягането се повишава и около термина на раждането стойностите са подобни на тези преди забременяването. Непосредствено след раждането кръвното налягане също се понижава, а около 5 постнатален ден се повишава (James and Nelson-Piercy, 2004).

National High Blood Pressure Education Programme (NHBPEP, САЩ) приема, че при бременни жени стойности на систолното налягане  $\leq 140$  mmHg и диастолно  $\leq 90$  mmHg са нормални; лека хипертония се определя при стойности на систолното налягане 140–150 mmHg и диастолно 90–109 mmHg, а тежка при  $\geq 160$  mmHg систолно налягане и  $\geq 110$  mmHg диастолно (Rodríguez and August, 2008).

Съществува разграничаването на следните хипертензивни състояния при бременни (Magee, 2001):

- ✦ Преeklampсия (след 20 гестационна седмица с протеинурия) – eklampсия.
- ✦ Хронична хипертония (диагностицирана преди или до 20 гестационна седмица).
- ✦ Преeklampсия, насложена върху хронична хипертония.
- ✦ Гестационна хипертония (след 20 гестационна седмица, без протеинурия).

Предизвикателство пред лекаря в тези случаи е

решението за започване (или продължаване) на антихипертензивна терапия и избора на подходящ медикамент.

Талидомидовата трагедия в края на 50-те години на XX век постави пред фармацевтичната промишленост и лекуващите лекари необходимостта от съблюдаването на строги критерии и изисквания при създаването на лекарства и прилагането им при бременни жени. В по-малка или в по-голяма степен почти всички лекарства преминават плацентарната бариера и крият риск от увреждане на плода. Основен механизъм за преминаване на лекарствата е пасивната дифузия. Дифундират вещества с ниска молекулна маса, липидоразтворими и нейонизирани. За лекарствата слаби киселини или основи рК е в зависимост от рН на средата. Феталната рН е по-ниска от майчината, но разликата е пренебрежимо малка (0.1 рН) при нормални условия. В случаи, когато феталната рН се понижава, е възможно да се повиши количеството на базични вещества (Syme et al., 2004). Лекарственият транспорт, а и техният ефект се повлияват от свързването с плазмените протеини – с нарастването на гестационната възраст количеството на  $\alpha 1$ -киселия гликопротеин се повишава, което предразполага повишени нива на базични лекарства в плода. Трябва да се отчита, че някои състояния (пreeklampсия, хидратация) понижават свързването с плазмените протеини у майката, което улеснява преминаването на лекарството в плода, но може и да засили неговия ефект върху майката.

Лекарствата, прилагани през 0–17 гестационен ден (през фертилизацията и имплантацията) или в периода на 18–55 ден (органогенеза), могат да прекъснат структурното развитие и да доведат или до пренатална смърт или до тежки морфологични нарушения в периода на органогенезата. След 55 ден развиващият се фетус е по-резистентен за увреждания, но въпреки това могат да се получат фетални



деформации, свързани с по-малки морфологични дефекти или физиологични нарушения (Khedun et al., 2000).

През 1979 г. в Съединените щати Food and Drug Administration (FDA) въвежда т. нар. Pregnancy Risk Factor и обособява 5 категории за лекарствените средства за системна употреба, които улесняват систематизирането и решението за избор на лекарствено средство при бременни (табл. 1). Независимо от това, в редица случаи пред лекарите е не леката дилема за избор на медикамент, особено когато той е от рискова категория С, към която се причисляват голяма част от по-новите лекарствени средства (в това число и тези с антихипертензивно действие).

С риск от майчини и перинатални усложнения са прееклампсията (независимо от кръвното налягане)

и тежката хипертония (независимо от типа). За майката основният риск е свързан с отлепване на плацентата или влошаваща се хипертония, която води до хоспитализация, органна увреда и съгвозъчни инциденти. За плода рискът е най-вече свързан с изоставане в растежа и преждевременно раждане, предизвикано от влошеното състояние на майката (Brown and Buddle, 1996).

Клиничните наблюдения не показват преимущество на антихипертензивната терапия при лека и умерена хипертония (в някои случаи при лека хронична хипертония физиологичното понижаване на кръвното налягане налага прекъсване на антихипертензивната терапия). Терапията действително предпазва от развитие на тежка хипертония, но няма убедителни данни, че тя предотвратява наслагването на прееклампсия, неонатална смърт и преждевременно раждане на деца от третирани майки (Abalos et al., 2007). Употребата на антихипертензивни средства се определя от диагнозата – прееклампсия, хронична хипертония; от гестационната възраст, от стойностите на кръвното налягане. При подбор на медикаменти при възможност се предпочитат такива с доказана безопасност при дългогодишна употреба, да се търси информация от последната лекарствена характеристика на препарата, да се избягват лекарства в първите гестационни седмици.

### Антихипертензивни средства

Най-широко използваните антихипертензивни средства при бременни са  $\alpha$ -methyldopa, nifedipine, labetalol и hydralazine. Благодарение на дългогодишната им употреба за тези средства има натрупани данни, документиращи тяхната степен на безопасност.

Метилдопа е средство на първи избор при лека и умерена хипертония по време на бременността. Това е централно действащ  $\alpha 2$ -рецепторен агонист с адренолитичен ефект. Дългогодишната употреба на препарата е натрупала достоверна информация за неговата безопасност – в наблюденията са включени деца на 4.5–7.5 години, които не показват значими отклонения в развитието в сравнение с плацебо (Podurow and August, 2008). Феталните серумни концентрации са близки до тези на майката и независимо от това няма данни за тератогенност през първия триместър и сериозни нежелани реакции. Не повлиява утероплацентарната и феталната хемодинамика. Възможни нежелани реакции, свързани с централното действие, са умора, нарушен сън, депресия. Желателно е метилдопа да се избягва при пациентки, предразположени или развили депресивна симптоматика (бета-блокери или калциев антагонисти като алтернатива). Възможно е повишаването на чернодробните ензими, развитие на хепатит и позитивен тест на Coomb, който се асоциира с хемолитична анемия. Наблюдаван е транзитно-

<i>Рискова категория А</i>	<i>Добре контролирани и адекватни клинични проучвания не са доказали съществуването на риск за плода по време на цялата бременност.</i>
<i>Рискова категория В</i>	<i>Експерименти върху животни не са доказали съществуването на риск за плода, но все още няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени.</i>
<i>Рискова категория С</i>	<i>При експерименти с животни са наблюдавани тератогенни увреждания, но липсват адекватни и добре контролирани проучвания при хора. Очакваната полза може да оправдае използването на лекарството при бременни.</i>
<i>Рискова категория D</i>	<i>Има клинични данни за тератогенна активност на лекарството при хора. При животозастрашаващо заболяване на бременната очакваната полза може да оправдае използването на лекарството независимо от съществуващия тератогенен риск за плода.</i>
<i>Рискова категория X</i>	<i>Експериментални проучвания при животни и клинични изследвания при хора са доказали, че тератогенният риск при използване на лекарството от бременни жени значително превишава потенциалната полза. Лекарството е противопоказано при жени, които са бременни или имат намерение да забременеят.</i>

Табл. 1. Рискови категории при бременни според FDA (Pregnancy Risk Factor Categories)



рен тремор, повишена гразнимост и леко снижаване на кръвното налягане при новородени, чиито майки са приемали хронично или в последните месеци метилдопа. Клонидинът е с подобен на метилдопа ефект – централен  $\alpha_2$ -рецепторен агонист, който се прилага като трета линия препарат при рефрактерна хипертония. Опитът при бременни е много малък и има данни за неговата безопасност, но и такива за нарушения на съня у новородените, чиито майки са приемали клонидин (Podunow and August, 2008).

От периферно действащите адреноблокери лабеталол е широко прилаган при бременни като алтернатива на метилдопа. Неселективен бета-блоккер с алфа<sub>1</sub>-блокираща активност, лабеталол при перорално приложение е подходящ при хронична хипертония, а парентерално приложен е ефективен при тежка хипертония. Във високи дози орално приложен може да предизвика неонатална хипогликемия (Podunow and August, 2008). Нежеланите ефекти за бременната са свързани с неселективната бета-блокираща активност. Бета-блоккерите са разнообразна група лекарствени средства (atenolol, bisoprolol, labetalol, metoprolol, oxprenolol, pindolol, propranolol, sotalol), прилагани основно като антихипертензивни и антиаритмични средства. Тяхното фармакокинетично разнообразие и селективност по отношение на адренергичните рецептори определя в голяма степен индивидуалните им особености и различия, но това при избора им при бременни не е задълбочено проучвано. Предпочитани са кардиоселективните или тези с ISA (Acebutolol, Pindolol), но реално най-голям опит има с приложението на labetalol, metoprolol, propranolol. Бета-блоккерите преминават плацентата, повечето от тях са в рискова категория C, но употребата им не се свързва с тератогенност. Наблюдавано е дозозависимо забавяне на интраутеринното развитие, статистически значимо за атенолол (RPC D), което налага избягването му бременни и ограничаване на употребата на бета-блокери през първия триместър. Оралната употреба на бета-блокери се свързва с риск от неонатална брадикардия (Khalil and O'Brien, 2008). Някои изследвания ги сочат като безопасни през третия триместър, но се препоръчва спиране на лечението 2–3 дни преди очаквания термин с оглед избягване на риска от неонатална хипогликемия, брадикардия, хипотония и дихателен дистрес. В тези случаи се препоръчва наблюдение на новороденото.

Спорег ISSHP (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy) не се препоръчва употребата на бета-блокери при лека хипертония, но са по-ефективни от метилдопа за избягване на епизоди на тежка хипертония.

Калциевите антагонисти са лекарствени средства, които блокират волтаж-зависимия калциев поток, в резултат на което настъпва артериална

вазодилатация. Прилагат се при хронична хипертония, прееклампсия и тежки хипертензивни състояния. От тази група при бременни най-добре са охарактеризирани нифедипин и верапамил. Няма данни за тератогенност при бременни жени, но, поради важната роля на калция в периода на ембриогенезата, съществува потенциален риск от увреждане и това ограничава употребата им през първия триместър. През втория и третия триместър данните са за добър антихипертензивен ефект с малко нежелани лекарствени реакции. Сублингвалното приложение на нифедипин се избягва поради риск от хипотензия на майката и фетален дистрес поради плацентарна хипоперфузия. При антихипертензивната терапия се предпочитат формите със забавено освобождаване на нифедипин и верапамил. Възможен е синергизъм между nifedipine и magnesium sulphate (при прееклампсия), който може да доведе до тежка хипотензия у майката и хипоксия у плода.

Периферни вазодилататори – независимо, че у нас в момента не е регистриран (подобно на лабеталол), хидралазин е сочен най-често като средство за контролиране на хипертонията при бременни – като орална апликация или венозно при остра хипертензивна криза. За този селективен артериолен вазодилататор се счита, че има добър профил на безопасност при бременни. Употребата му не се свързва с тератогенност, независимо че може да предизвика фетална тромбоцитопения и лупусоподобен синдром. Опитът с донори на NO – Isosorbide dinitrate и Sodium nitroprusside, е осъден, но тези средства също се разглеждат като възможност за овладяване на тежка хипертония.

АСЕ-инхибиторите (инхибитори на ангиотензин I-конвертиращия ензим; captopril, enalapril, lisinopril, ramipril и др.) и АТ1-рецепторните блокери (Valsartan, Losartan) са лекарствени средства, противопоказани при бременни, а употребата им се свързва с тежки аномалии и дори смърт на плода. Данните за ефектите при бременни са въз основа на употребата на captopril и enalapril. Независимо че в някои случаи е допустима употребата на АСЕ-инхибитори през първия триместър (RPC C), рискът от тератогенност е висок (малформации на ЦНС и сърдечно-съдовата система). Неадекватната им употреба през първия триместър не е индикация за прекъсване на бременността или инвазивни процедури. През втория и третия триместър употребата на АСЕ-инхибитори се свързва с бъбречна дисгенезия, олигохидрамнион като резултат на фетална олигурия, хипокалвария и белодробна хипоплазия, забавено интраутеринно развитие, неонатална анурия. Токсичността на АСЕ-инхибиторите се свързва с потискане на функцията на бъбреците и продукцията на фетална урина (края на първия триместър). След 16 седмица феталната урина е основен източник за амниотична течност и това води до олигохидрамнион (Oakley and Warnes, 2007).



Поради сходния си механизъм на действие, АТ1-рецепторните блокери могат да предизвикат сходни фетални усложнения.

Диуретиците при бременни са относително противопоказани и употребата им е оправдана при белодробен оток и сърдечна недостатъчност. Те не променят хода на токсемията и днес се счита, че прееклампсията и хипертонията не са показания за приложението им. Редуцирайки обема на циркулиращата кръв, те биха могли да влошат утероплацентарната перфузия. Тиазидните салуретици нямат доказан тератогенен ефект през първия триместър при хора, но предизвикват метаболитни и електролитни нарушения у майката и плода; могат да удължат раждането. Диабетогенният им ефект у майката предизвиква компенсаторна хипогликемия у фетуса и новороденото, за която трябва да бъде наблюдавано. Съществува риск от хипонатриемия и хипокалиемия, а при hydrochlorothiazide (PRC D) – тромбоцитопения. Вродени аномалии не се наблюдават и при употребата на мощния диуретик фуросемид, но продължителният прием може да забави вътреутробното развитие, без значимо повлияване на амниотичната течност. Възможно е забавено затваряне на f. ovale, влошаване на токсемията поради повишени серумни нива на пикочна киселина; описани са случаи на ототоксичност (с аминокликозиди и др.). За разлика от тиазидните диуретици няма данни за неонатална тромбоцитопения. Опитът с употребата на Spironolactone е ограничен, счита се противопоказан. Съществува риск поради антиандрогенните му ефекти (алдостеронов антагонист) и теоретично може да предизвика феминизация на мъжки фетус.

Антихипертензивни средства, прилагани пост партум и по време на лактацията – methylodora се избягва post partum поради риск от провокиране на послеродова депресия. Като първи избор се сочат atenolol плюс nifedipine или ACE-инхибитор (James and Nelson-Piercy, 2004). Жените с гестационна хипертония и прееклампсия обикновено приключват антихипертензивната терапия около 6 седмици от раждането, а тези с хронична хипертония преминават на обичайната си терапия.

По време на кърмене отново се поставя въпросът за избор на ефективно антихипертензивно средство и безопасността за кърмачето. Количеството на екскретираното лекарство зависи от редица фактори като: липидоразтворимост на лекарствените молекули, връзка с плазмените протеини, степен на йонизация, молекулно тегло, състав на кърмата (мазнини, протеини спрямо водно съдържание).

Според консулум на СЗО (2003) повечето антихипертензивни средства в обичайни дозировки могат да

се прилагат продължително време при кърмене, но изискват наблюдение на бебето. Задължителна е справката за всеки конкретен препарат, без да се екстраполират данни за цялата група, но и в тези случаи най-често се налага преценка за конкретния момент. Напр. тиазидните диуретици потискат лактацията и СЗО препоръчва да се избягва приложението на amiloride, furosemide и hydrochlorothiazide. Американските педиатри считат хидрохлортиазид и хлорталидон за съвместими с кърменето. Спиринолактон е съвместим с кърменето.

Данните за продължителна употреба на калциеви антагонисти при кърмене са оскъдни. Излъчваните количества нифедипин, верапамил и дилтиазем са много ниски и тези препарати се считат за относително безопасни и съвместими с кърменето.

Съвместими с кърменето са labetalol, propranolol, metoprolol. При необходимост от приложението на бета-блокери се предпочитат липидоразтворимите средства (определящо за свързването с плазмените протеини и по-трудното преминаване на кръвно-млечната бариера) и се избягват водоразтворимите блокери (atenolol, celiprolol, nadolol). Съвместим с кърменето е и метилдопа поради много малкото количество, което се открива в кърмата.

Количествата на каптоприл и еналаприл (и енаприлат) в кърмата са незначителни, което ги прави относително безопасни при кърмене, независимо от това често се предпочита да се избегне употребата им, както и тази на АТ1-блокери.

## Литература

1. Abalos E., Duley L., Steyn D., Henderson-Smart D. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; CD002252.
2. Brown M.A., Buddle M.L. Hypertension in pregnancy: maternal and fetal outcomes according to laboratory and clinical features. *Med J Aust* 1996; 165:360–365.
3. James P.R. and C. Nelson-Piercy. Management of hypertension before, during, and after pregnancy. *Heart* 2004; 90:1499–1504.
4. Khalil A., PO'Brien Treatment of cardiovascular diseases. In *Prescribing in Pregnancy*, Fourth Ed., Blackwell Publishing, Oxford, 2008; 77–85.
5. Khedun SM, Maharaj B, Moodley J. Effects of antihypertensive drugs on the unborn child. What is known, and how should this influence prescribing? *Paediatr Drugs* 2000; 2 (6):419–36.
6. Magee LA. Treating hypertension in women of child-bearing age and during pregnancy. *Drug Safety* 2001; 24 (6):457–74.
7. Oakley C., CA Warnes. *Heart Disease in Pregnancy*. Second Ed. Blackwell Publishing, Oxford, 2007.
8. Podymow T. and P. August Update on the Use of Antihypertensive Drugs in Pregnancy Hypertension 2008; 51:960–969.
9. Recommendations for drugs in the Eleventh WHO Model List of Essential Drugs Breastfeeding and maternal medication World Health Organization, 2003.
10. Syme M.R., Paxton J.W., J.A. Keelan Drug transfer and metabolism by the human placenta. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43 (8):487–514.