

Хипертония при бременност и прееклампсия: от диагнозата до терапията (част II)

Доц. Нина Гочева, г-р Вера Байчева, г-р Борислав Георгиев
Национална кардиологична болница

ТЕРАПИЯ НА ХИПЕРТОНИЯТА ПРИ БРЕМЕННОСТ И НА ПРЕЕКЛАМПСИЯТА

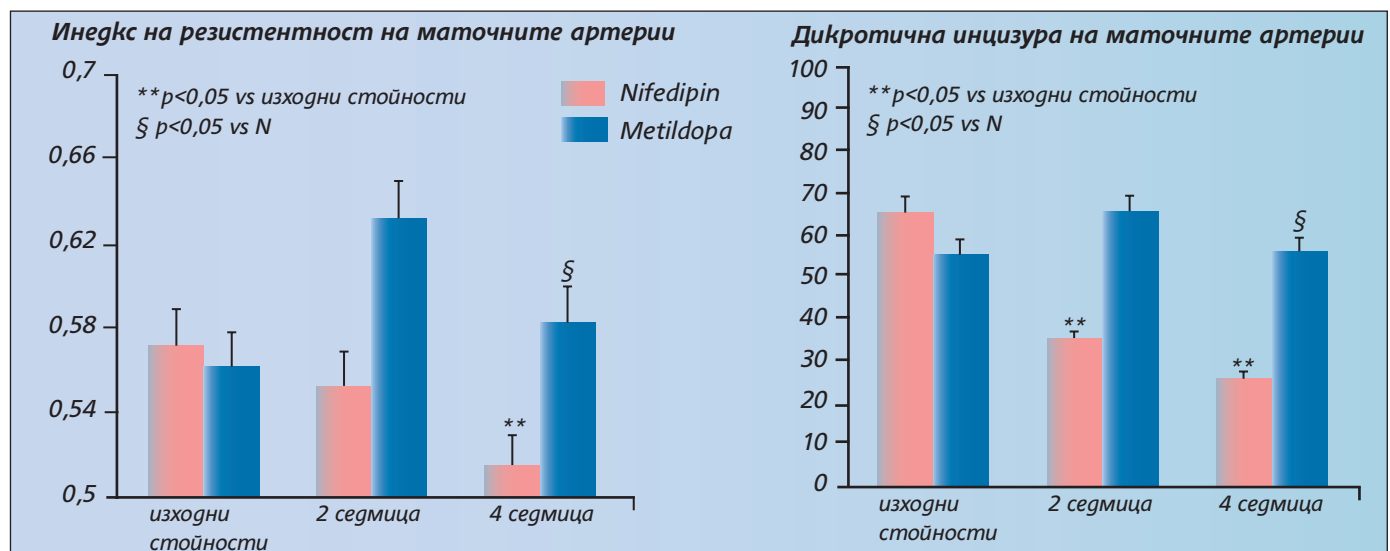
Не бива да се забравя, че основната цел на лечението на пациентките с каквато и да е форма на хипертония при бременност е не само превенцията на сърдечно-съдовия риск в дългосрочен план, както при пациентките с хипертония извън периода на бременността, но и удължаване на бременността и възможно понижаване на рисковете, свързани с преждевременното раждане, при същевременно протекция на майката от усложненията на една хипертония, които може да излезе извън контрол в рамките на кратко време. В този смисъл терапията на майката е отчасти насочена и към плода, чието нормално развитие зависи от хомеостазата на майчиния организъм.

Идеалният медикамент за терапия на хипертонията на бременността трябва да бъде 1) безопасен, както за майката, така и за плода, 2) лишен от сериозни странични ефекти и тератогенност, 3) ефективен по отношение на постепенното понижаване на артериалното налягане (внезапните промени в налягането могат да доведат до резки и потенциално вредни промени в кръвотока на плацентарната съдова), 4) с контролируем ефект, 5) с благоприятно влияние върху утеро-плацентарния кръвоток, 6) действащ върху

етиопатогенетичните механизми на подлежащото патологично състояние.

Що се отнася до наличните антихипертензивни медикаменти (табл. 9),¹⁷ използвани за терапия, както на прееклампсията, така и на хроничната хипертония по време на бременност, контраиндикации има за употребата на АСЕ-инхибиторите и ангиотензин II-рецепторните антагонисти. Инцидентната им употреба при бременност е сигнификантно асоциирана с олигохидрамниоза, забавяне на растежа, бъбречна недостатъчност и фатална интраутеринна смърт. Различни проучвания потвърждават ефективността и сигурността на methyldopa и labetalol като медикаменти на избор в терапията на хипертонията по време на бременност. В последните години е отбелязано значително нарастване на честотата на употреба на калциевите антагонисти и особено на nifedipine във формулата GITS, който се доказва като ефективен и сигурен медикамент, повлияващ благоприятно параметрите на феталния растеж и на утеро-плацентарния кръвоток при пациентките с прееклампсия, в сравнение с α -metyldopa (фиг. 3).¹⁸

По отношение на селективните бета-блокери, различни проучвания показват, че продължителната употреба на atenolol в хода на бременността е сигни-



Фиг. 3. Доплерово изследване на скоростта на утеро-плацентарния кръвоток при пациентки с прееклампсия, лекувани с nifedipin-GITS или methyldopa.¹⁸

| Медикамент | Дневна доза | Употреба при бременност |
|---|----------------|--|
| Methyldopa | 500-3000 mg | Добър профил на сигурност |
| β-Блокери | Вариабилна | Добър профил на сигурност |
| Labetalol | | Неонатална брадикардия, забавяне на интраутеринния растеж, понижено тегло спрямо нормата |
| Hydralazin | 50-300 mg | Добър профил на сигурност Малко налични данни |
| Nifedipine | 30-60 mg | Добра ефективност и сигурност |
| Clonidin | 0.150-0.900 mg | Ограничени данни, добра сигурност |
| Диуретици | Вариабилна | Няма индикация за приложението им при прееклампсия |
| АСЕ-инхибитори Ангиотензин II-рецепторни блокери | Вариабилна | Абсолютни контраиндикации |

Табл. 9. Препоръки за медикаментозна терапия на хипертонията при бременност¹⁷

фигантно асоциирано по дозозависим начин с повишен риск от забавяне на феталния растеж и ниско тегло при раждане. Този медикамент трябва да се използва за кратки периоди, ако е наложително, в рамките на комбинирана терапия. Да не забравяме, че по време на бременност често е наложително използване на комбинираната терапия, включваща два или повече медикамента, с цел постигане на ефективен контрол върху артериалното налягане.

Най-големите международни асоциации за изследване на хипертонията по време на бременност, в светлината на съвременната преоценка на наличните литературни данни, предлагат насоки относно стойностите на артериалното налягане, при които е необходимо провеждането на терапия, също така посочват прицелните стойности на налягането, независимо

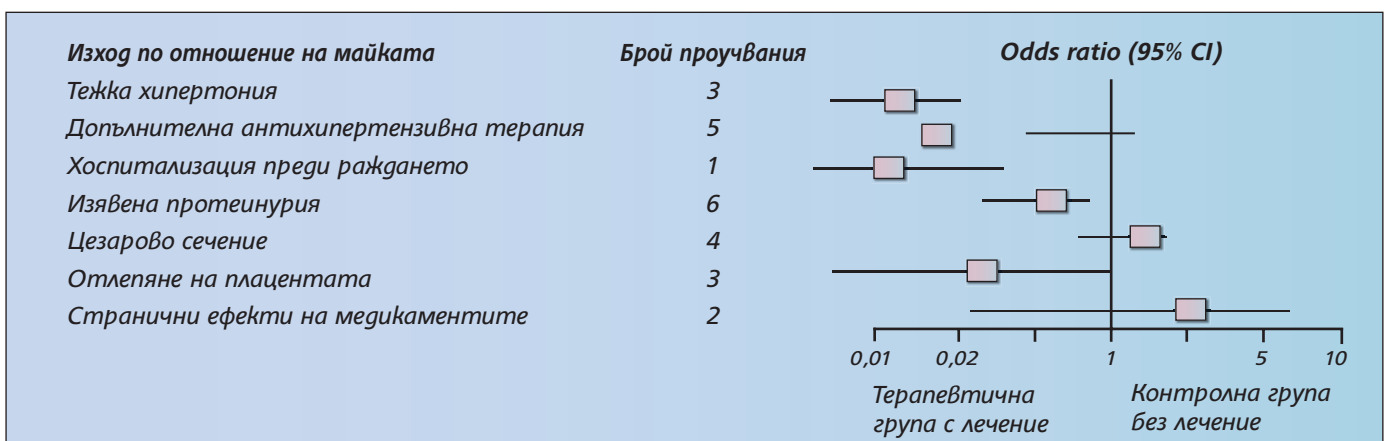
| | Артериално налягане, mmHg | Прицелни стойности на артериалното налягане, mmHg |
|---|---------------------------|---|
| National High Blood Pressure Education Program | ≥160/105 | 140-155/90-105 |
| Health & Safety Canada | 140-150/90-95 | <140/90 |
| Australian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy | ≥160/90 | 110-140/80-90 |

Табл. 10. Насоки за лечение на лека до умерена хипертония при бременност

дали се касае за прееклампсия, гестационна хипертония или хронична хипертония (табл. 10).

Съществува консенсус, че терапията на пациентките с тежка хронична хипертония и/или признаци на органични увреди трябва да започне още в началните фази на бременността, както и при първите диагностични белези на прееклампсия. Появява се реална необходимост от ранна медикаментозна антихипертензивна терапия при пациентки с хронична хипертония в лека степен (те представляват по-голямата част от жените с хипертония във фертилна възраст) (фиг. 5).¹⁹ Не трябва да забравяме, че физиологичното понижаване на нивата на артериалното налягане в началото на бременността при тези пациентки често позволява нормализиране на артериалното налягане в хода ѝ, при което е възможно преустановяването на антихипертензивната терапия, назначена преди бременността.

Свърменен мета-анализ на Magee²⁰ на популация, включваща повече от 600 бременни жени с лека хронична хипертония, доказва само редукция на прогресията към по-тежка степен на хипертонията в терапевтичната група (на терапия предимно с methyldopa и labetalol), без особени благоприятни ефекти по отношение на наслаждането на прееклампсията и/или феталния изход (основни референтни параметри: нисък индекс на Ардаг, степен на недоразвитие, ниско тегло при раждане, назначаване на интензивна терапия на новороденото) (фиг. 4).



Фиг. 4. Мета-анализ на ефектите на антихипертензивната терапия при 623 бременни пациентки с лека хронична хипертония (диастолично артериално налягане 90-99 mmHg)²⁰

Обратно, при бременни пациентки с тежка хипертония или тежка прееклампися съществува единодушно съгласие за ефективността на антихипертензивната терапия по отношение на понижението на острия риск за майката (особено церебро-вакуларния), свързано с редукция на общата и церебро-вакуларната смъртност, наблюдавана във Великобритания през последните години при пациентки с прееклампися (фиг. 6).²¹

По отношение на терапията на преекламписята подчертаваме, че терапевтичните препоръки включват на първа линия немедикаментозни мерки – почивка на легло, намаляване на физическата активност и др. в терапията на леките до умерени форми на хипертония. Все още обаче няма достатъчно доказателствен материал за оценка на този подход. Нормализирането на артериалното налягане също така не означава безусловно подобрене на клиничната картина, което остава в зависимост от прогресията на комплексното нарушение. Единствената далновидна терапия в случая е тази, която довежда бременността до физиологичния ѝ край. В този смисъл терапията може да варира значително в зависимост от фазата на бременността, в която възникват диагностични съмнения и/или симптоматика на еволюцията към усложняване на състоянието към тежки форми, опасни за здравето и живота на майката и плода.⁸ Днес съществува единно схващане, че при пациентките бременността трябва да бъде продължена поне до 34 г.с. с цел достигане на достатъчна зрялост на плода. При пациентките

| Майка | Плод |
|---|--|
| Артериално налягане >160/110 mmHg Еклампсия Тромбоцити <100 000 mm ³ Белодробен едем Бъбречна недостатъчност (креатинин <1.2 mg/dL; протеинурия > 2g/24 часа) Персистираща олигурия Повишение на нивата на трансаминазите (над 2 пъти) Признаци на хемолиза Цефалия, скотоми Епигастрална болка | Отлепяне на плацентата Заболяване на плода Тежък олигохидрамниос Тежко забавяне на растежа Инверсия на диастолния пълен кръвоток |

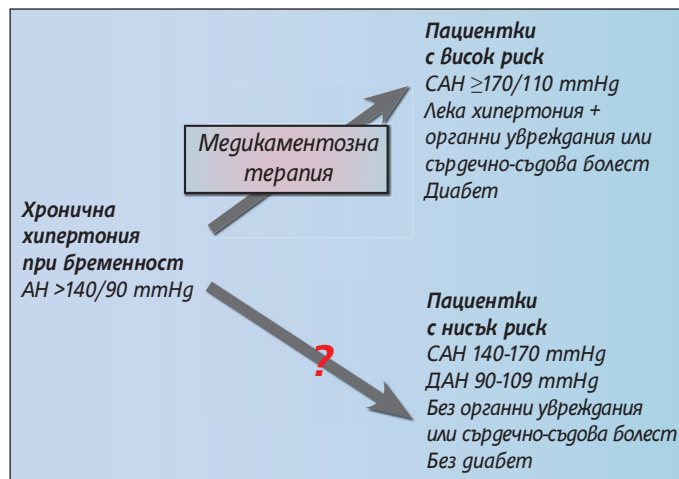
Табл. 10. Контраиндикации за консервативна терапия при ранна прееклампися

с ранни белези за прееклампися, но стабилен ход на бременността, е необходимо внимателно клинично и лабораторно проследяване и назначаване на антихипертензивна терапия (табл. 10).

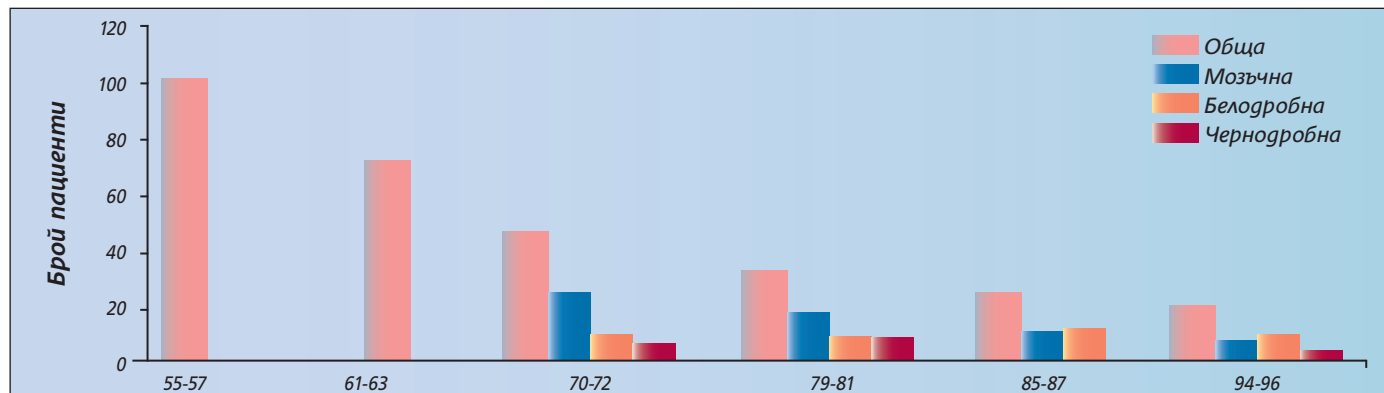
Не е необходимо да уточняваме, че при влошаване на състоянието на майката или плода и при наличие на неконтролируемо повишение на артериалното налягане се пристъпва към незабавно провокиране на раждането, независимо от гестационната фаза (табл. 11).

В случаите, в които е необходимо провеждането на лечение на тежка хипертония (персистиращо артериално налягане >170/110 mmHg, неповлияващо се от стандартната терапия), изявила се остро или непосредствено преди термина, се налага използването на медикаменти с цел бързо и прогресивно установяване на контрол за предотвратяване на компрометирането на сърдечната функция и утероплацентарния кръвоток по схемата, представена в табл. 12.^{21, 22}

По отношение на превенцията на рецидива или появата на конвулсии *de novo* при пациентките с еклампсия или тежка прееклампися, златен стандарт е приложението на магнезиев сулфат в начална доза 4-6 g i.v. и поддържаща доза 2 g/час до достигане на терапевтично ниво 4-6 mEq/L. По време на инфузията е важно пациентките да бъдат проследявани за наличие на пателарен рефлекс, диурезата и магнезиевото ниво в серума с цел предотвратяване настъпването на симптоми на токсичност. Особено внимание да се обръща на пациентките на терапия с калциеви антагонисти, при които е възможно настъпването на допълнителен хипотензивен ефект.



Фиг. 5. Терапевтичен подход за лечение на хроничната хипертония при бременност¹⁹



Фиг. 6. Майчина смъртност, асоциирана с преекламписята, наблюдавана във Великобритания за периода през '50-'90 години на миналия век²¹

СЪРДЕЧНО-СЪДОВ РИСК И ХИПЕРТОНИЯ ПРИ БРЕМЕННОСТ

Въпреки непрекъснатите проучвания по отношение на подхода към пациентките с хипертония по време на бременност, степента на засягане на таргетните органи при прееклампсия и ефективността на антихипертензивната терапия върху краткосрочната прогноза за майката и плода остава неизяснена. Още по-неясно е влиянието на транзиторно състояние като прееклампсията върху сърдечно-съдовия статус на майката в дългосрочен план, отчасти и поради факта, че в наличните проучвания диагнозата „прееклампсия“ не винаги е поставяна с необходимата акуратност. Jonsdottir et al. установяват трикратно повишен относителен риск за настъпване на смърт от остър миокарден инфаркт при жени на възраст 40-49 години с предходна прееклампсия в сравнение с жени на същата възраст без анамнеза за прееклампсия при еднакви групи големи сърдечно-съдови рискови фактори (фиг. 7).²³

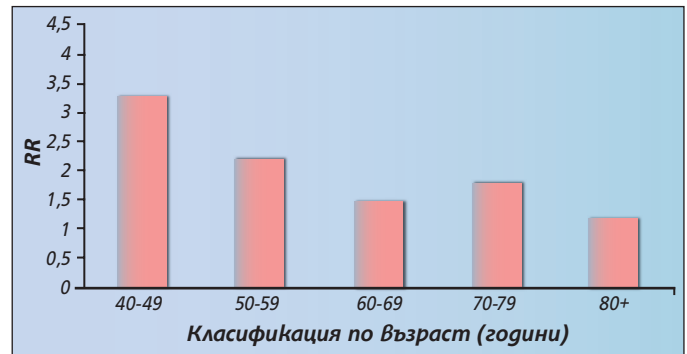
В норвежко проучване е установено сигнификантно повишение на сърдечно-съдовата смъртност при жени с прееклампсия и преждевременно раждане (предизвикано по необходимост при тежките форми на прееклампсия) в сравнение с жените с предходна прееклампсия, но с раждане на термина и жените без прееклампсия и преждевременно раждане (табл. 13).²⁴

В наскоро проведено ретроспективно проучване във Великобритания се доказва не само повишеният относителен риск от настъпване на мозъчно-съдова смърт при жени с предходна диагноза гестационна хипертония и прееклампсия (риск, ажустирани към възрастта в момента на раждането и социалната класа, съотв. 2.87 и 3.59 в сравнение с контролите), но и че тази разлика е сигнификантна само в групата на жените с предходна прееклампсия ($p < 0,005$).²⁵

Други проучвания показват, че при жените с прееклампсия в следващите няколко години се установява повишена честота на сърдечно-съдовите рискови фактори като дислипидемия, инсулинова резистентност и симптоми на ендотелна дисфункция. В този смисъл се предполага суперпониране на факторите, предразполагащи към развитие на прееклампсия и в дългосрочен план – на сърдечно-съдови заболявания.⁵ Има данни, че самата прееклампсия представлява рисков фактор за мозъчно- и сърдечно-съдови усложнения в дългосрочен план; някои автори смятат, че прееклампсията предизвиква перманентно и необратимо увреждане на

| Гестационна седмица | Тежест на патологичното състояние | Терапия |
|---------------------|-----------------------------------|--|
| ≥37 | Всички случаи | Раждане |
| 34-36 | Лека прееклампсия | Консервативен подход |
| | Тежка прееклампсия | Раждане |
| 28-34 | Прееклампсия без контраиндикации | Консервативен подход |
| | Прееклампсия с контраиндикации | Раждане |
| 18-28 | Всички случаи | Консервативен подход (?) Прекъсване (?) |
| <18 | Всички случаи | Прекъсване (?) |

Табл. 11. Индикации за раждане при прееклампсия или тежка хипертония



Фиг. 7. Относителен риск (RR) от смърт поради исхемична кардиопатия при пациентки с предходна прееклампсия²³

| Медикамент | Начална доза | Максимална доза |
|------------|-------------------------------------|-----------------|
| Hydralazin | 5-10 mg i.v. на всеки 20 минути | 30 mg |
| Labetalol | 20-40 mg i.v. на всеки 10-15 минути | 220 mg |
| Nifedipin | 10-20 mg p.o. на всеки 30 минути | 50 mg |

Табл. 12. Медикаменти на първа линия в спешната терапия на тежката хипертония по време на бременност²²

| | Гестационна фаза при раждане | Обща смъртност | Сърдечно-съдова смъртност | Смъртност поради инсулт | Смъртност поради рак |
|------------------|------------------------------|----------------|---------------------------|-------------------------|----------------------|
| Без прееклампсия | > 37 г.с. | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | 16-36 г.с. | 1,56 | 2,95 | 1,91 | 1,32 |
| Прееклампсия | > 37 г.с. | 1,04 | 1,65 | 0,98 | 0,90 |
| | 16-36 г.с. | 2,71 | 8,12 | 5,08 | 0,36 |

Фиг. 13. Майчина смъртност в дългосрочен план в зависимост от диагнозата прееклампсия и гестационната фаза (Норвегия, 1967-1992)²⁴

сърдечно-съдовата система. Други изследователи предполагат, че появата на прееклампсията представлява маркер на повишен сърдечно-съдов риск при индивиди с генетична предиспозиция. Натрупват се все повече данни, че при новородените с ниско тегло при раждане, родени от майка с гестоза, рискът от развитие на сърдечно-съдови заболявания, атеросклероза и диабет в хода на живота е сигнификантно повишен.²⁶

Все повече нараства необходимостта от провеждането на допълнителни проучвания, които да изяснят от една страна ролята на прееклампсията като сърдечно-съдов рисков фактор или като маркер на повишения сърдечно-съдов риск, а от друга – реалните възможности на антихипертензивната терапия в хода на прееклампсията с цел подобряване на сърдечно-съдовата прогноза за майката и плода както в краткосрочен, така и в дългосрочен план.

Книгопис

- Broughton Pipkin F.: The hypertensive disorders of pregnancy. *BMJ* 311:609, 1995.
- Brown MA, Lindheimer M.D., de Swiet M., Van Assche A., Moutquin J.M.: The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens. Pregnancy* 20: IX, 2001.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.