

Treatment of hypertension in pregnancy: a 3-year retrospective study

Liečba hypertenzie v gravidite – trojročná retrospektívna štúdia

Pokorná V, Pázmanová T, Kalužay J, Bobocká K, Pontuch P

IV. interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice Bratislava, Nemocnica sv. Cyrila a Metoda, Bratislava, Slovenská republika

Pokorná V, Pázmanová T, Kalužay J, Bobocká K, Pontuch P. **Treatment of hypertension in pregnancy: a 3-year retrospective study.** Cardiology Lett. 2015;24(6):425–429

Abstract. *Aims:* The aim of this study was to assess 1. the treatment (type of drugs, their doses, adherence to current ESH/ESC guidelines) in patients with hypertension in pregnancy; 2. the relationship between studied parameters (age, diabetes mellitus (DM), quantitative proteinuria, uric acid) and the treatment.

Methods: 233 patients, median age 32 years (interquartile range 28–35), 16% with DM, admitted to the St. Cyril and Methodius Hospital due to hypertension in pregnancy from June 2011 to June 2014, were included. The treatment was evaluated until the day of delivery. In case of serial measurements of quantitative proteinuria and uric acid, the highest ante-partum value was used.

Results: The number of drugs needed to control hypertension increased with growing age ($p < 0.05$) and quantitative proteinuria ($p < 0.005$). DM and uric acid showed no relationship with the number of antihypertensive drugs used.

31% patients were treated with 1 drug, 40% with 2 drugs, 21% with 3 drugs, 8 % with 4 and only 1 patient with 5 drugs.

The most frequent antihypertensive drugs, their most frequent dose/day and maximum dose/day were: methyldopa (97%, 2000 mg, 2250 mg), isradipine (50%, 5 mg, 7.5 mg), intravenous (i.v.) urapidil (27%), oral urapidil (18%, 60 and 90 mg, 240 mg), metoprolol (10%, 100 mg, 125 mg), amlodipine (9%, 10 mg, 15 mg), verapamil (5%, 120 mg, 360 mg).

Conclusions: Current ESH/ESC guidelines (Management of Arterial Hypertension, 2013; Management of Cardiovascular Disease in Pregnancy, 2011) recommend the use of methyldopa, calcium antagonists and beta-blockers. In this study, the treatment was consistent with guidelines, except for urapidil. Urapidil was predominantly used in the i.v. form, as the guidelines recommended i.v. drugs for treatment of hypertension in pregnancy are not available in Slovakia.

The number of drugs needed to control hypertension in pregnancy showed a correlation with increasing quantitative proteinuria and age. Most patients were concomitantly treated with 2 antihypertensive drugs. Methyldopa, isradipine and urapidil were the most frequently used drugs. Fig. 1, Tab. 1, Ref. 10, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: hypertension in pregnancy – antihypertensive drugs – methyldopa – isradipine – urapidil

Pokorná V, Pázmanová T, Kalužay J, Bobocká K, Pontuch P. **Liečba hypertenzie v gravidite – trojročná retrospektívna štúdia.** Cardiology Lett. 2015;24(6):425–429

Abstrakt. *Ciele:* Cieľom práce bolo: 1. Zhodnotiť liečbu u pacientok s hypertenziou v gravidite – druh používaných liekov, ich dávky, dodržiavanie aktuálne platných smerníc Európskej hypertenziologickej spoločnosti (ESH) a Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC). 2. Zistiť vzťah medzi sledovanými parametrami (vek, diabetes mellitus (DM), kvantitatívna proteinúria, kyselina močová) a liečbou.

Metódy: Do štúdie bolo zahrnutých 233 pacientok, medián veku 32 rokov (interkvartilové rozpätie 28 – 35), 16 % s DM, ktoré boli hospitalizované od júna 2011 do júna 2014 v Nemocnici sv. Cyrila a Metoda z dôvodu hypertenzie v gravidite. Liečbu sme sledovali do dňa pôrodu. V prípade opakovaného stanovenia kvantitatívnej proteinúrie a hladiny kyseliny močovej boli na analýzu použité najvyššie predpôrodné hodnoty.

Výsledky: Počet liekov potrebných na dosiahnutie kontroly krvného tlaku stúpal s narastajúcim vekom ($p < 0,05$) a so stúpajúcou proteinúriou ($p < 0,005$). DM a hladina kyseliny močovej nemali žiaden vzťah k počtu použitých antihypertenzív.

31 % pacientok bolo liečených jedným prípravkom, 40 % užívalo dve antihypertenzíva, 21 % užívalo tri antihypertenzíva, 8 % užívalo štyri antihypertenzíva a len jedna pacientka dostávala päť antihypertenzív. Najčastejšie používané antihypertenzíva, ich najčastejšie podávaná denná dávka a maximálna denná dávka boli nasledovné: metyldopa (97 % pacientok, 2 000 mg, 2 250 mg), isradipín (50 %, 5 mg, 7,5 mg), intravenózne urapidil (27 %), perorálny urapidil (18 %, 60 a 90 mg, 240 mg), metoprolol (10 %, 100 mg, 125 mg), amlodipín (9 %, 10 mg, 15 mg), verapamil (5 %, 120 mg, 360 mg).

Záver: Súčasne platné smernice ESH/ESC (Management of Arterial Hypertension, 2013; Management of Cardiovascular Diseases in Pregnancy, 2011) odporúčajú používať v gravidite metyldopu, kalciové antagonisy, prípadne betablokátory. Liečba v našej štúdii bola v súlade so smernicami, okrem používania urapidilu. Urapidil sa podával prevažne v intravenózne forme ako náhrada za smernicami odporúčané i. v. preparáty na liečbu hypertenzie v gravidite, pretože tieto prípravky nie sú na Slovensku dostupné.

Počet preparátov potrebných na dosiahnutie kontroly krvného tlaku u pacientok s hypertenziou v gravidite súvisel so stúpajúcou kvantitatívnou proteinúriou a vekom. Väčšina pacientok bola liečená súčasne dvoma antihypertenzívmi. Metyldopa, isradipín a urapidil boli najčastejšie používané lieky. Obr. 1, Tab. 1, Lit. 10, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Kľúčové slová: hypertenzia v gravidite – antihypertenzíva – metyldopa – isradipín – urapidil

Hypertenzia v gravidite predstavuje závažný a častý medicínsky problém. Komplikuje až 15 % tehotenstiev a je príčinou takmer 25 % hospitalizácií pred pôrodom (1). Hypertenzia v gravidite je hlavnou príčinou materskej, fetálnej a novorodeneckej morbidita a mortality. Ženy s hypertenziou v gravidite majú vyššie riziko závažných komplikácií, ako sú abrupcia placenty, mozgová príhoda, diseminovaná intravaskulárna koagulácia, orgánové zlyhanie. Plod je ohrozený intrauterinnou retardáciou rastu, nezrelosťou a intrauterinným odumretím (2).

Hypertenzia v gravidite je definovaná ako hodnoty systolického tlaku krvi (TK) ≥ 140 mmHg alebo diastolického TK ≥ 90 mmHg. Podľa hodnôt TK sa rozdeľuje na miernu (140 – 159/90 – 109 mmHg) a závažnú hypertenziu ($\geq 160/110$ mmHg). V závislosti od začiatku výskytu hypertenzných hodnôt sa hypertenzia v gravidite rozdeľuje na:

- preexistujúcu (prítomnú už pred graviditou),
- gestačnú (začína po 20. týždni gravidity a ustupuje do 42 dní po pôrode; v prípade súčasne prítomnej proteinúrie ≥ 300 mg/deň sa označuje ako preeklampsia),
- preexistujúcu s nasadajúcou gestačnou hypertenziou s proteinúriou
- antenatálne neklasifikovateľnú

U žien s hypertenziou v gravidite sa odporúča sledovať prítomnosť proteinúrie, hodnotu kvantitatívnej proteinúrie a hladinu kyseliny močovej (2).

Odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) pre manažment kardiovaskulárnych ochorení v tehotenstve

vo farmakologickej liečbe hypertenzie v gravidite odporúčajú použitie metyldopy, labetalolu (per os/i.v.), metoprololu, nifedipínu a isradipínu; pri hypertenzných emergenciách sa odporúča použitie i. v. nitroprusidu sodného, i. v. nitroglycerínu, pripúšťa sa aj podanie i. v. urapidilu. Magnézium sulfát i. v. je liekom voľby na prevenciu eklampsie (2). Odporúčania ESC a Európskej hypertenziologickej spoločnosti (ESH) pre manažment artériovej hypertenzie (3) sa odvolávajú na uvedené odporúčania pre manažment kardiovaskulárnych ochorení v tehotenstve.

Metódy

Ide o jednocentrovú retrospektívnu štúdiu. Do štúdie bolo zahrnutých 233 pacientok, ktoré boli hospitalizované od júna 2011 do júna 2014 v Nemocnici sv. Cyrila a Metoda z dôvodu hypertenzie v gravidite a ktoré mali v rámci hospitalizácie zrealizované interné konzílium. Údaje sme zbierali retrospektívne zo zdravotnej dokumentácie. Sledovali sme vek, prítomnosť diabetes mellitus, kvantitatívnu proteinúriu, hladinu kyseliny močovej, ďalej zastúpenie a počet antihypertenzív potrebných na dosiahnutie kontroly hypertenzie. V prípade opakovaného stanovenia kvantitatívnej proteinúrie a hladiny kyseliny močovej sme na analýzu použili najvyššie predpôrodné hodnoty. Liečbu sme zaznamenávali do dňa pôrodu. Na štatistickú analýzu sme použili program JMP 7.0 firmy SAS. Keďže sledované parametre nemali normálne rozloženie, vyjadrili sme ich formou mediánu a interkvartilového rozmedzia (IQR). Na

zistenie vzťahu medzi sledovanými parametrami a počtom antihypertenzív potrebných na dosiahnutie kontroly hypertenzie sme použili regresnú analýzu. Za štatisticky významné sme považovali hodnoty $p < 0,05$.

Výsledky

Do štúdie bolo zahrnutých 233 pacientok s hypertenziou v gravidite. 87 % pacientok malo gestačnú hypertenziu, 9 % preexistujúcu s nasadajúcou gestačnou hypertenziou a 4 % preexistujúcu hypertenziu. Medián veku bol 32 rokov (interkvartilové rozmedzie IQR 28 – 35). 37 pacientok (16 %) malo DM, z toho 46 % DM 1. typ, 11 % DM 2. typu a 43 % gestačný DM. V skupine pacientok s DM 2. typu nemala žiadna pacientka preexistujúcu hypertenziu, v skupine s DM 1. typu mali tri pacientky preexistujúcu hypertenziu s nasadajúcou gestačnou hypertenziou.

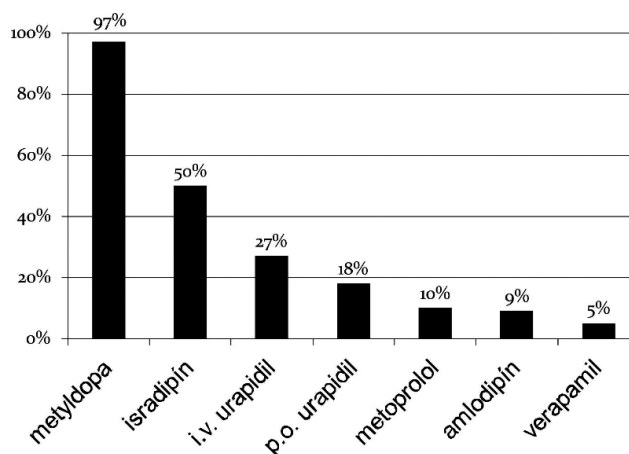
Proteinúria bola prítomná u 69 % pacientok. Kvantitatívna proteinúria v súbore vykazovala medián 580 (IQR 210 – 2 040) mg/24 h. Medián hladín kyseliny močovej bol 342,7 (IQR 283,6 – 404,8) $\mu\text{mol/l}$ (horná hranica normy podľa lokálneho laboratória 420 $\mu\text{mol/l}$).

Na dosiahnutie kontroly hypertenzie bolo v našom súbore 31 % pacientok liečených jedným prípravkom, 40 % užívalo dve antihypertenzíva, 21 % užívalo tri antihypertenzíva, 8 % užívalo štyri antihypertenzíva a len jedna pacientka päť antihypertenzív.

Pri analýze podľa podskupín sme zistili, že pacientky s čisto preexistujúcou hypertenziou vyžadovali na kontrolu hypertenzie v gravidite v priemere dve antihypertenzíva, ale pacientky, ktoré mali preexistujúcu artériovú hypertenziu s nasadajúcou gestačnou hypertenziou už vyžadovali v priemere tri antihypertenzíva.

Počet antihypertenzív potrebných na dosiahnutie kontroly hypertenzie súvisel s vekom ($p < 0,05$) a so stúpajúcou proteinúriou ($p < 0,005$). DM a hladina kyseliny močovej nevykazovali štatisticky významný vzťah s počtom použitých antihypertenzív.

Najčastejšie používané antihypertenzíva, ich najčastejšie podávaná denná dávka a maximálna denná dávka boli nasledovné: metyldopa (97 % pacientok, 2 000 mg, 2 250 mg), isradipín (50 %, 5 mg, 7,5 mg), intravenózný urapidil (27 %), perorálny urapidil (18 %, 60 a 90 mg, 240 mg), metoprolol (10 %, 100 mg, 125 mg), amlodipín (9 %, 10 mg, 15 mg), verapamil (5 %, 120 mg, 360 mg) (obrázok 1, tabuľka 1). Pri intravenóznom urapidile neuvádzame najčastejšie denné a maximálne dávky, pretože pri jeho kontinuálnom intravenóznom podávaní dochádzalo v priebehu dňa k opakovaným zmenám dávkovania a retrospektívne presné stanovenie sledovaných dávok nie je možné. Sporadicky sa použili ďalšie antihypertenzíva, a to izosorbidinitrát (intravenózne, štyri pacientky), bisoprolol (dve pacientky),



Obrázok 1 Zastúpenie najčastejšie používaných antihypertenzív
Figure 1 Distribution of the most frequently used antihypertensive drugs

nitrendipín (dve pacientky), atenolol (jedna pacientka), felodipín (jedna pacientka).

Magnézium sulfát dostávalo intravenózne v prevencii eklampsie 66 % pacientok.

Diskusia

Liečba hypertenzie v gravidite predstavuje závažný medicínsky problém. Voľba antihypertenzív v gravidite je výrazne limitovaná ich potenciálnym dosahom na plod, bezpečnosť jednotlivých preparátov z etických dôvodov nie je možné testovať, a preto aj odporúčania ESC a ESH pre liečbu hypertenzie v gravidite sa zakladajú na dohode odborníkov. Metyldopa je jediný preparát, ktorého bezpečnosť v gravidite bola dostatočne preukázaná v klinickej štúdii v 70-tych rokoch minulého storočia. Štúdia sledovala vývin detí matiek s hypertenziou v gravidite od narodenia až do dosiahnutia 7,5 roka života (4, 5).

Tabuľka 1 Najčastejšia denná dávka a maximálna denná dávka najčastejšie používaných antihypertenzív

Table 1 The most frequent antihypertensive drugs, their most frequent dose/day and maximum dose/day

	Najčastejšia denná dávka (mg) [Most frequent dose/day (mg)]	Maximálna denná dávka (mg) [Maximum dose/day (mg)]
metyldopa (<i>metyldopa</i>)	2 000	2 250
isradipín (<i>isradipine</i>)	5	7,5
urapidil (i.v.)	–	–
urapidil (per os) (<i>oral</i>)	60/90	240
metoprolol	100	125
amlodipín (<i>amlodipine</i>)	10	15
verapamil	120	360

ESC smernice pre manažment kardiovaskulárnych ochorení v tehotenstve z roku 2011 vo farmakologickej liečbe hypertenzie v gravidite odporúčajú použitie metyldopy, labetalolu (per os/i. v.), metoprololu, nifedipínu a isradipínu; pri hypertenzných emergenciách sa odporúča použitie i. v. nitroprusidu sodného, i. v. nitroglycerínu, pripúšťa sa aj podanie i. v. urapidilu (2). Smernice zároveň hovoria, že v naliehavých prípadoch by tehotnej žene nemali byť odopreté lieky, ktoré ich výrobcovia neodporúčajú podávať v gravidite (2). Novšie odporúčania ESC a ESH pre manažment artériovej hypertenzie z roku 2013 sa síce odvolávajú na uvedené smernice pre manažment kardiovaskulárnych ochorení v gravidite, ale pri konkretizácii odporúčaných preparátov sa od vyššie uvedených smerníc čiastočne odlišujú (3). Zhodne uvádzajú metyldopu, labetalol a nifedipín, bez zmienky o isradipíne. Použitie betablokátorov a dokonca aj diuretik odporúčajú s opatrnosťou, bez uvedenia konkrétnych preparátov. Pri i. v. preparátoch jestvuje zhoda, ako liek voľby sa odporúča labetalol, nasledovaný nitroprusidom sodným a i. v. nitroglycerínom; urapidil sa vôbec neuvádza.

V našej práci dominovalo zastúpenie metyldopy, ktorú užívalo až 97 % pacientok. Zvyšné 3 % neboli metyldopou liečené kvôli elevovaným hepatálnym testom alebo pre anamnestický údaj intolerancie metyldopy. Nifedipín nebol použitý u žiadnej pacientky. Vysvetľujeme si to tým, že nifedipín nepatrí na našom pracovisku k zaužívaným liekom, naše skúsenosti s ním (dávkovanie, nežiaduce účinky) sú aj v kontexte mimo graviditu limitované, preto má väčšina lekárov nášho pracoviska rešpekt pred jeho použitím v tehotenstve. Z týchto dôvodov bol druhým najčastejším liekom (50 % pacientok) isradipín.

Tretím najčastejším liekom bol prekvapivo urapidil, v i. v. forme ho dostávalo 27 % pacientok a v perorálnej forme 18 %. Súvisí to pravdepodobne s dlhodobou nedostupnosťou viacerých smernicami odporúčaných preparátov, a to labetalolu (perorálnej aj i. v. formy), i. v. nitroprusidu a i. v. nitroglycerínu. Túto domnienku podporuje skutočnosť, že urapidil sa viac podávaal v i. v. forme než v perorálnej podobe, čiže ako náhrada absentujúcich i. v. preparátov na liečbu hypertenzie v gravidite. Relatívne vysoké zastúpenie perorálneho urapidilu súvisí so zvyklosťou nášho pracoviska v súvislosti s podávaním urapidilu. Keďže kontinuálna i. v. aplikácia urapidilu je pre tehotnú ženu nekomfortná a často vnímaná ako stresujúca (čo interferuje s dosiahnutím kontroly krvného tlaku) a spája sa aj s rizikom infekcie, snažíme sa maximálne oddialiť kontinuálne i. v. podávanie antihypertenzíva. Preto u pacientok podávame najskôr perorálnu formu urapidilu (ak to hodnoty tlaku krvi dovoľujú) a až pri neúspechu prechádzame na i. v. formu.

Antihypertenzívny účinok urapidilu sa odlišuje od iných centrálnych antihypertenzív. Okrem centrálne podmieneného antihypertenzívneho účinku je urapidil súčasne účinným selektívnym alfa-1 antagonistom znižujúcim periférnu vaskulárnu

rezistenciu a slabým antagonistom beta-1 receptorov. Vývoj a prvé klinické skúšania lieku sa uskutočnili v 70-tych až 80-tych rokoch 20. storočia, teda ešte v období pred zavedením prísnych požiadaviek na spoľahlivé preukázanie účinnosti a zároveň vysokej bezpečnosti pri použití lieku v tehotenstve. Existuje iba niekoľko menších až stredne veľkých štúdií, ktoré potvrdzujú vysokú účinnosť liečby u pacientok s hypertenziou v gravidite (6 – 9), pričom bezpečnosť liečby bola porovnateľná s dihydralazínom (7, 8). (Dihydralazín bol desaťročia odporúčaný preparát na liečbu hypertenzie v gravidite – súčasné smernice jeho použitie vzhľadom na narastajúci výskyt nežiaducich účinkov v gravidite neodporúčajú – a v čase jeho frekventného používania sa uskutočnila aj komparatívna štúdia s urapidilom). Publikovaný bol izolovaný klinický prípad predpokladaného nežiaduceho účinku prechodného novorodeneckého respiračného útlmu po infúzii urapidilu matke (10).

Urapidil je dnes na rozdiel od USA v Európe všeobecne akceptovaný a viacerými autormi odporúčaný liek u pacientok s hypertenziou v gravidite. Treba zdôrazniť, že napriek častým klinickým skúsenostiam s liečbou v gravidite bezpečnostný profil lieku stále nepoznáme dostatočne. V súhrne charakteristických vlastností lieku sa podanie urapidilu v gravidite neodporúča, respektíve je nevyhnutné zvážiť pomer prínosu a rizika pre matku a plod. Potrebná je preto obozretnosť a aktívne hlásenie všetkých podozrení na možný nežiaduci účinok, čo je osobitne dôležité u všetkých liekov používaných v gravidite. Zodpovedný prístup k hláseniu možných nežiaducich účinkov liečby v gravidite zároveň prispieje k potvrdeniu dnes predpokladaného dobrého bezpečnostného profilu urapidilu v gravidite v prípade, že sa nežiaduce udalosti u pacientok, ktorým bol urapidil predpísaný, nebudú špecificky vyskytovať.

Záver

Počet preparátov potrebných na dosiahnutie kontroly krvného tlaku u pacientok s hypertenziou v gravidite v našej trojročnej retrospektívnej štúdii súvisel so stúpajúcou kvantitatívnou proteinúriou a vekom. Väčšina pacientok bola liečená súčasne dvoma antihypertenzívami. Metyldopa, isradipín a urapidil boli najčastejšie používané preparáty. Liečba bola v súlade so smernicami okrem vysokého zastúpenia perorálneho a intravenózneho urapidilu, ktorý bol použitý v kombinovanej terapii spolu s inými antihypertenzívami prevažne ako náhrada smernicami odporúčaných, ale na Slovensku absentujúcich, i. v. preparátov. Doterajšie používanie urapidilu v klinickej praxi u pacientok s hypertenziou v gravidite naznačuje, že ide o účinný liek, pravdepodobne s vyhovujúcim bezpečnostným profilom v gravidite.

Literatúra

1. James PR, Nelson-Piercy C. Management of hypertension before, during, and after pregnancy. *Heart*. 2004;90(12):1499-1504.
2. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, et al. 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). *Eur Heart J*. 2011;32(24):3147-3197.
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press*. 2014;23(1):3-16.
4. 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(8273):647-649.
5. Redman CW. Fetal outcome in trial of antihypertensive treatment in pregnancy. *Lancet*. 1976;2(7989):753-756.
6. Carles G, Helou J, Dallah F, Ibrahim N, Alassas N, Youssef M. (Use of injectable urapidil in pregnancy-induced hypertension and pre-eclampsia). *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2012;41(7):645-649.
7. Wacker JR, Wagner BK, Briesse V, Schauf B, Heilmann L, Bartz C, et al. Antihypertensive therapy in patients with pre-eclampsia: A prospective randomised multicentre study comparing dihydralazine with urapidil. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;127(2):160-165.
8. Schulz M, Wacker J, Bastert G. (Effect of Urapidil in antihypertensive therapy of pre-eclampsia on newborns). *Zentralbl Gynakol*. 2001;123(9):529-533.
9. Wacker J, Werner P, Walter-Sack I, Bastert G. Treatment of hypertension in patients with pre-eclampsia: a prospective parallel-group study comparing dihydralazine with urapidil. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(2):318-235.
10. Vanhaesebrouck S, Hanssens M, Allegaert K. Neonatal transient respiratory depression after maternal urapidil infusion for hypertension. *Eur J Pediatr*. 2009;168(2):221-223.