

Tratamentul medicamentos în hipertensiunea arterială indusă de sarcină

Drug treatment in hypertension induced by pregnancy

Dr. ILEANA-MARIA CONEA, Dr. D. NANU

Clinica de Obstetrică-Ginecologie „Bucur”, Spitalul Clinic de Urgență „Sf. Ioan”, București

REZUMAT

Am inventariat mijloacele terapeutice moderne folosite pentru profilaxia și tratamentul de preeclampsie: acizi grași Omega 3, antitrombotice (doze mici de aspirină și heparină), sulfat de magneziu, medicamente hipotensive (hidralazina, metildopa, labetalol etc.). Indicațiile sunt, de asemenea, prezentate, precum și schemele de tratament folosite în prezent în preeclampsie.

Cuvinte cheie: preeclampsie, tratament, profilaxie

ABSTRACT

We inventoried modern therapeutic means used for prophylaxis and treatment of preeclampsia: Omega 3 fatty, antithrombotic agents (low-dose aspirin and heparin) magnesium sulfate, hypotensive drugs (hydralazine, methyldopa, labetalol, etc.). Indications are also presented, as well as drug treatment regimens in preeclampsia.

Key words: preeclampsia, treatment, prophylaxis

Preeclampsia netratată poate fi complicată de apariția eclampsiei. Eclampsia este caracterizată prin apariția convulsiilor la o pacientă preeclampțică, fără a putea fi asociate cu alte cauze.

Terapia anticonvulsivantă

Sulfatul de magneziu este folosit pentru prevenirea convulsiilor eclamptice, a recurenței acestora și reducerea mortalității și morbidității materne și fetale. Se recomandă administrarea

Adresă de corespondență:

Dr. Ileana-Maria Conea, Spitalul Clinic de Urgență „Sf. Ioan”, Șos. Vitan Bârzești Nr. 13, București

sulfatului de magneziu atât pe durata travaliului, cât și timp de 24-48 de ore după naștere. Deoarece incidența convulsiilor este mai redusă la femeile cu HTA fără proteinurie (aprox. 0,1%), la acest grup nu se recomandă terapie anticonvulsivantă profilactică (149).

Totuși, chiar sub terapie anticonvulsivantă, incidența eclampsiei este de 5-20%.

Lucas și colaboratorii au studiat efectele fenitoină și ale sulfatului de magneziu la femeile cu preeclampsie severă. Studiul a fost efectuat pe 2.138 de gravide cu hipertensiune indusă de sarcină. Din 1.049 de paciente cărora li s-a administrat sulfat de magneziu intramuscular, nici una nu a dezvoltat convulsii. Din grupul pacientelor tratate cu fenitoină per os sau intravenos, 1.089 paciente, 10 au dezvoltat eclampsie. (141)

De asemenea, Grupul American pentru Studiul Eclampsiei (ETCG 1995) a efectuat un studiu prin care a demonstrat că sulfatul de magneziu este mult mai eficient decât fenitoina și diazepamul, în tratamentul și prevenirea convulsiilor recurente (150).

Nu se cunoaște exact mecanismul prin care acționează sulfatul de magneziu. Se presupune însă că induce vasodilatație cerebrală cu diminuarea vasospasmului, protejând celulele endoteliale de efectele negative ale radicalilor liberi. Se mai presupune că previne pătrunderea ionilor de calciu în celulele ischemice, inhibând astfel activitatea unității contractile actină-miozină. (151)

Sulfatul de magneziu determină scăderea eliberării de acetilcolină la nivelul plăcii neuromotorii, blocând astfel transmiterea impulsurilor nervoase la musculatura netedă vasculară. (152)

Cotton D.B. este de părere că sulfatul de magneziu acționează ca un agonist competitiv la nivelul receptorilor pentru glutamat N-metil D-aspartat, care au efect epileptogen. (153)

Scheme terapeutice

MgSO₄ se administrează i.v. în „bolus“ sau în perfuzie endovenoasă.

- 4-6 g în bolus i.v. în 3-5 minute (numai în eclampsie)
- 4-6 g în 100 ml soluție glucozată 5%, în perfuzie într-un interval de 10-15 minute, urmate de
- doză de întreținere de 2-3 g/h (20 g MgSO₄ în 1.000 ml soluție glucozată 5%).
- MgSO₄ poate fi administrat și i.m.
- doza de atac este de 5-10 g (soluție 50% -5 g/fiolă). Se injectează profund, câte o fiolă de 5 g în fiecare fesă, urmată de
- doză de 5 g din 4 în 4 ore.

Această cale este utilizată mai rar, deoarece injecțiile i.m. sunt dureroase, deci greu acceptate de paciente.

În timpul tratamentului cu sulfat de magneziu se impune o monitorizare atentă a pacientei pentru prevenirea intoxicației cu magneziu. Se vor monitoriza diureza, frecvența respiratorie și reflexele osteotendinoase profunde. Reflexul rotulian dispare la valori ale magnezemiei de 8-10 mEq/l, detresa respiratorie apare la valori de 10-15 mEq/l, iar aritmiile cardiace la valori mai mari de 15 mEq/l. Dispariția reflexului rotulian permite depistarea clinică a hiper-magnezemiei. Ca antagonist se folosește gluconat de Ca – 1 g în trei minute – soluție 10%.

De asemenea, MgSO₄ poate să reducă variabilitatea de mică durată („bătaie cu bătaie“) a cordului fetal.

Terapia antihipertensivă

Tratamentul antihipertensiv în sarcină se folosește pentru prevenirea complicațiilor materne, a accidentului vascular cerebral și a hemoragiei intracraniene. Obiectivul în alegerea claselor de medicamente pentru acest tratament îl reprezintă prevenirea complicațiilor majore cu efecte secundare minime asupra fătului.

Tratamentul antihipertensiv se indică în sarcina hipertensivă cu valori ale TAS ≥ 150 mmHg () și ale TAD ≥ 90 mmHg. Unii autori recomandă ca prag al instituirii tratamentului hipotensor TAM mai mare 126 mmHg. Sub tratament valoarea TAD trebuie menținută între 90-100 mmHg, iar valoarea TAM între 100-125 mmHg. Reducerea drastică a valorilor tensiunii arteriale determină scăderea fluxului utero-placental având un efect nefavorabil asupra fătului.

Beneficiile tratamentului hipotensor asupra fătului sunt discutabile, terapia antihipertensivă putând fi o cauză a hipotrofiei fetale. Prin stabilizarea însă a valorilor tensionale, sarcina poate fi prelungită în medie cu cel mult 14 zile, în cazul apariției preeclampsiei, reducând astfel riscurile asociate prematurității.

Agoniști α_2 -adrenergici

Metildopa este reprezentantul acestei clase de hipotensoare. Acesta se metabolizează în α_2 -metilnorepinefrină, ce va înlocui norepinefrina în veziculele neurosecretoare din terminațiile nervoase. Este rezistent la monoaminoxidază, astfel că va avea efecte la nivelul receptorilor α_2 -adrenergici. Astfel, scăzând tonusul simpatic, scade rezistența vasculară sistemică, cu efecte minime asupra debitului cardiac.

Se folosește în doze de 0,5-3 g/zi per os divizate în 2-3 doze.

Scăderea tensiunii arteriale are loc treptat, prin mecanisme indirecte, în 6-8 ore. Se folosește în sarcină pentru cazurile ce nu necesită o scădere rapidă a tensiunii, în special pentru tratamentul de fond al hipertensiunii asociate sarcinii. Este bine tolerat și scade incidența hipertensiunii severe.

Vasodilatatori direcți

Hidralazina este cea mai utilizată în sarcină. Aceasta are efect vasodilatator direct, relaxând musculatura arterolară. Vasodilația va activa reflex sistemul nervos simpatic, determinând creșterea reninei plasmatică și retenție hidrică. Astfel, hidralazina scade rezistența vasculară periferică, crește debitul cardiac, fluxul renal și fi uterin. Se folosește în cazurile severe de hipertensiune sau în hipertensiunea ce nu a putut fi controlată cu metildopa.

Se administrează i.v., în bolus sau per os. Cel mai eficient mod de administrare este în bolus i.v. la intervale ajustate după răspunsul presor. Efectul maxim se obține după 20 de minute de la injectare, durata de acțiune fiind de 6-8 ore.

- se începe cu o doză de atac de 5 mg în bolus i.v., injectată într-un interval de 1-2 minute.
- dacă după 20 minute TAD nu scade la 100 mm Hg, se repetă o doză de 5-10 mg.
- drogul se administrează la nevoie (de obicei după 3 ore), dacă valorile TA se stabilizează (185R).
- absența efectului hipotensor după 20 mg de hidralazina impune alegerea unui alt agent antihipertensiv.

Ca efecte secundare asupra fătului au fost raportate cazuri de trombocitopenie neonatală.

Nitroprusiatul de sodiu este un donor direct de oxid nitric (ON). Oxidul nistric eliberat direct relaxează neselectiv atât musculatura venoasă, cât și pe cea arteriolară, prin activarea guanilil ciclazei și acumularea guanozin 3,5-monofosfatului.

Se recomandă doar în urgențele hipertensive din preeclampsie, rezistente la hidralazina, labetalol sau nifedipină. Se administrează în perfuzie, 0,25 μg/kg corp/minut, până la o doză maximă de 5 μg/kg corp/minut. Intoxicația fetală cu cianuri limitează utilizarea acestui drog în sarcină.

□-Blocanți

Labetalolul este un β-blocant neselectiv, care are capacitatea de a bloca și receptorii □1-vasculari. Receptorii □1-mediază activitatea crono-

tropică și inotropică a stimulării simpatice, iar cei de la nivelul rinichiului modulează sinteza reninei. Activarea receptorilor □2-duc la relaxarea musculaturii căilor respiratorii și determină, de asemenea, vasodilație periferică.

Este rezervat formelor severe ale preeclampsiei, rezistente la hidralazina sau în asociere cu hidralazina.

Doza de atac este de 20 mg în bolus i.v.

Dacă după 10 minute nu apare efectul hipotensor dorit, se injectează o altă doză de 40 mg.

Doza maximă este de 220 mg.

Este contraindicat la gravidele cu astm și insuficiență cardiacă congestivă.

Dozele mari de labetalol induc hipoglicemie fetală.

Antagoniștii canalelor de calciu

Aceștia acționează prin inhibarea influxului ionilor de calciu prin canalele de calciu, cu efecte asupra miocitelor cardiace, celulele musculare netede de la nivelul arteriolelor, cu efecte minime asupra circulației venoase.

Nifedipina este medicamentul din această clasă cel mai folosit în sarcini având complicații hipertensive. Efectul se instalează la 10-12 minute după administrarea sublinguală.

Suferința fetală acută, posibilă ca urmare a scăderii abrupte a TA (TAD sub 90 mmHg), contraindică nifedipina în sarcină și travaliu. Totuși, este indicată în postpartum, în doză de 10-20 mg/zi, administrate sublingual.

Asocierea nifedipinei cu MgSO₄ impune supravegherea atentă a gravidei, datorită incidenței crescute a hipotensiunii severe și blocajului neuromuscular, cu efecte nefavorabile asupra fătului.

Diureticele

Diureticele sunt printre cele mai folosite medicamente în tratamentul hipertensiunii arteriale la pacientele negravidă. Acestea scad tensiunea arterială prin creșterea excreției hidrosaline.

Conform studiilor, diureticele nu influențează incidența preeclampsiei sau a hipertensiunii severe. În preeclampsie, acestea determină o scădere suplimentară a volumului plasmatic, cu repercusiuni negative asupra fătului. Prin scăderea volumului plasmatic, crește concentrația acidului uric sangvin.

Astfel, diureticele nu sunt folosite în sarcină, decât în cazul preeclampsiei sau al eclampsiei complicate cu edem pulmonar acut sau IRA.

Modulatori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, determină scăderea AII și a aldosteronului, blocând vasoconstricția.

În sarcina normală, toate elementele sistemului renină-angiotensină-aldosteron sunt crescute. În preeclampsie, All este mai scăzută decât în sarcina normală, însă apar autoanticorpi ce activează receptorii angiotensinei.

Aceste medicamente nu sunt folosite în preeclampsie, din cauza efectelor negative asupra fătului manifestate prin oligoamnios, disgenezie sau hipoplazie renală. (2)

Indicațiile tratamentului medicamentos în preeclampsie

Tratamentul antihipertensiv în preeclampsie se recomandă a fi început de la valori ale TA 150/100 mm Hg. TA arterială sub tratamentul antihipertensiv nu trebuie să scadă sub valorile 140/90 mmHg.

Labetalolul este medicamentul de primă intenție în tratamentul preeclampsiei. În cazul în care acesta lipsește, se va institui tratament cu metildopa. În cazul în care aceste două medicamente nu pot fi administrate, se va recurge la tratamentul cu nifedipină sublingual.

Nu este indicată administrarea concomitentă a nifedipinei și a sulfatului de magneziu, deoarece există riscul unei scăderi bruște a tensiunii arteriale.

Alte medicamente ce pot fi utilizate în tratamentul antihipertensiv sunt verapamilul și diltiazemul, administrarea acestora fiind considerată sigură pe parcursul sarcinii.

Nu se folosesc pe parcursul sarcinii diureticele (au efect teratogen) și inhibitorii enzimei de conversie. De asemenea, se recomandă să nu se administreze atenolol, din cauza scăderii volumului plasmatic, ce poate duce la restricții de creștere intrauterine.

În formele acute de HTA, se administrează labetalol, iv bolus sau în perfuzie endovenoasă. În cazurile în care există contraindicații (ex. astm bronșic), se indică instituirea tratamentului cu hidralazină. Se poate folosi pentru tratamentul hipertensiunii acute și diazoxidul, un medicament sigur și eficient în puseul acut.

Pentru formele de HTA refractare la tratament se poate folosi nitroprusiatul de sodiu administrat iv. Datorită riscului de intoxicare cu cianuri, acesta nu trebuie folosit mai mult de patru ore.

Terapia anticonvulsivantă este reprezentată de sulfatul de magneziu. Acesta este folosit atât în criza eclamptică, pentru tratamentul convulsiilor, cât și pentru prevenirea apariției și a recurențelor acestora. Sulfatul de magneziu se administrează la debutul travaliului sau în inducția anestezică, în cazul operației cezariene.

Sulfatul de magneziu poate produce bradicardie fetală, aceasta fiind considerată normală dacă nu durează mai mult de 3-5 minute. Ca mecanism compensator, va apărea tahicardia fetală. Ritmul cardiac fetal trebuie să revină la normal în maximum 20-30 de minute de la administrarea sulfatului de magneziu. În caz contrar, trebuie luată în calcul existența unei alte patologii ce poate determina anomalii ale ritmului cardiac fetal.

De asemenea, pacientele cu formă severă de preeclampsie vor beneficia de tratament cu sulfat de magneziu încă 12-48 de ore post-partum.

Sulfatul de magneziu este contraindicat la pacientele cu miastenia gravis.

Pentru recurențele convulsive se indică tratamentul cu sulfatul de magneziu, maxim 2 bolusuri a 2 grame sulfat de magneziu 20%. În cazul eșecului tratamentului cu sulfat de magneziu, pot fi folosit diazepamul, amobarbitalul sau fenitoina.

Diazepamul deprimă centrul respirator, astfel că doza maximă nu trebuie să depășească 30 mg/oră. În cazul eșecului tratamentului medicamentos, ventilația asistată prin intubație orotraheală rămâne singura alternativă.

În cazul diminuării reflexelor osteotendinoase, a apariției modificărilor cardiace sau în prezența miocloniilor, se folosește ca antagonist pentru sulfatul de magneziu, calciu gluconic 10% în doză de 1g iv în 7 minute.

BIBLIOGRAFIE

1. **Hipertensiunea indusă de sarcină.** Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România, Colegiul Medicilor din România. Comisia de Obstetrică și Ginecologie, Ministerul Sănătății Publice. Comisia Consultativă de Obstetrică și Ginecologie - Buzău: Alpha MDN, 2007 ISBN 978-973-139-002-4
2. **Report of the National Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy.** *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:S1-S22
3. **Cunningham F.G., Gant N.F., Leveno K.L., et al** – Hypertensive disorders in pregnancy. *In Williams Obstetrics*, 21st ed. New York, McGraw-Hill, 2001, pp. 567-618
4. **Working group report on high blood pressure in pregnancy.** National Institute of Health, Washington, DC 2000. 390-396.
5. **Martin J.N. Jr, Thigpen B.D., Moore R.C., et al.** – Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol* 2005; 105:246.
6. **Sibai B.M.** – Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102:181.
7. **Magee L.A., Cham C., Waterman E.J., et al.** – Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ* 2003; 327:955.
8. **American College of Obstetricians and Gynecologists.** Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. ACOG practice bulletin #33. American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington, DC 2002. *Obstet Gynecol* 2002.
9. **Sibai B.M.** – Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:1520
10. **Koontz S.L., Friedman S.A., Schwartz M.L.** – Symptomatic hypocalcemia after tocolytic therapy with magnesium sulfate and nifedipine. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:1773.

Vizitați site-ul

SOCIETĂȚII ACADEMICE DE MEDICINĂ A FAMILIEI

www.samf.ro