



1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA
UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE



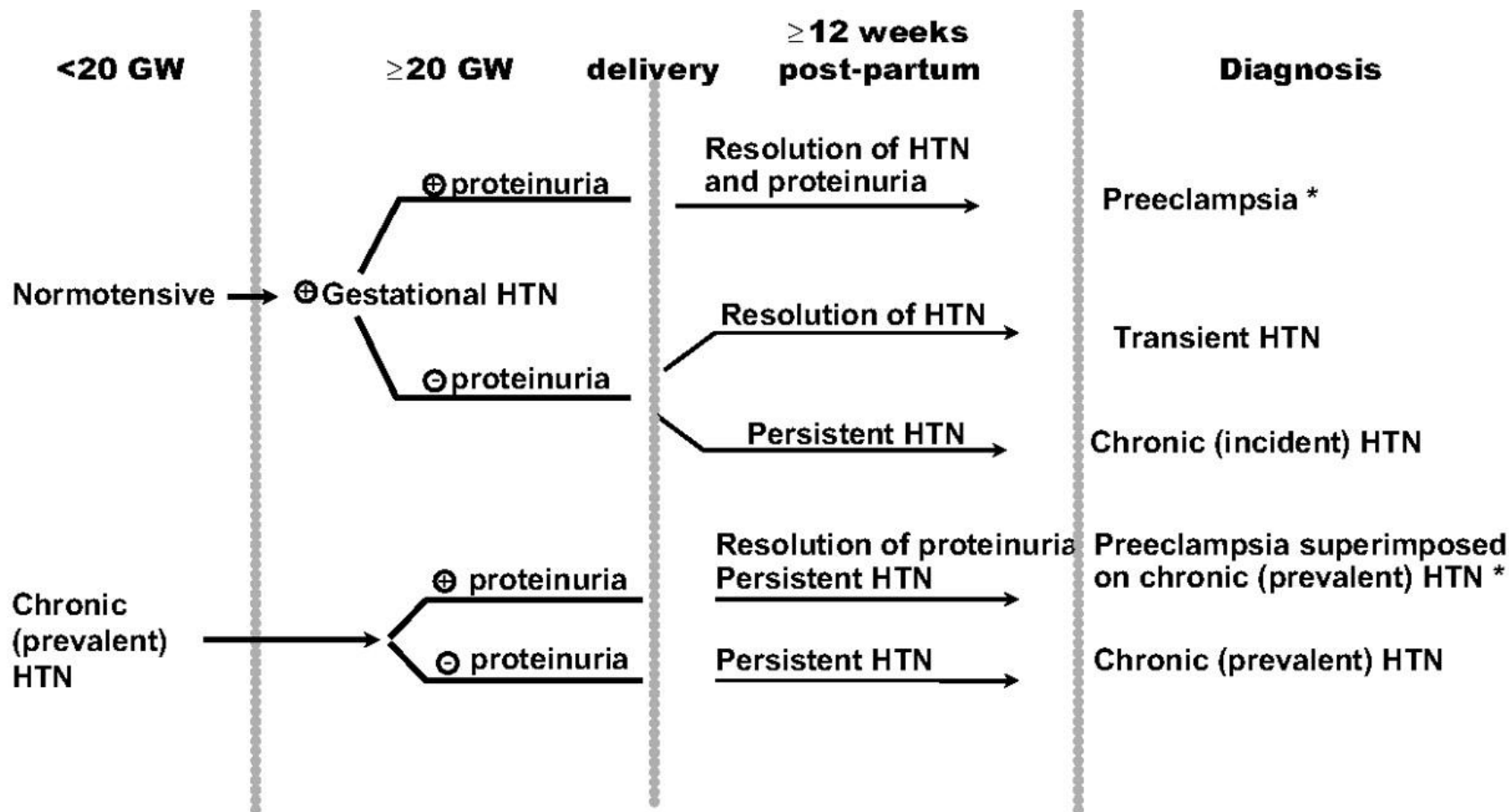
Léčba hypertenze v těhotenství

Zelinka Tomáš

III. interní klinika - klinika endokrinologie a metabolismu, 1. LF UK a VFN, Praha
Centrum pro výzkum, diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze
Komplexní kardiovaskulární centrum



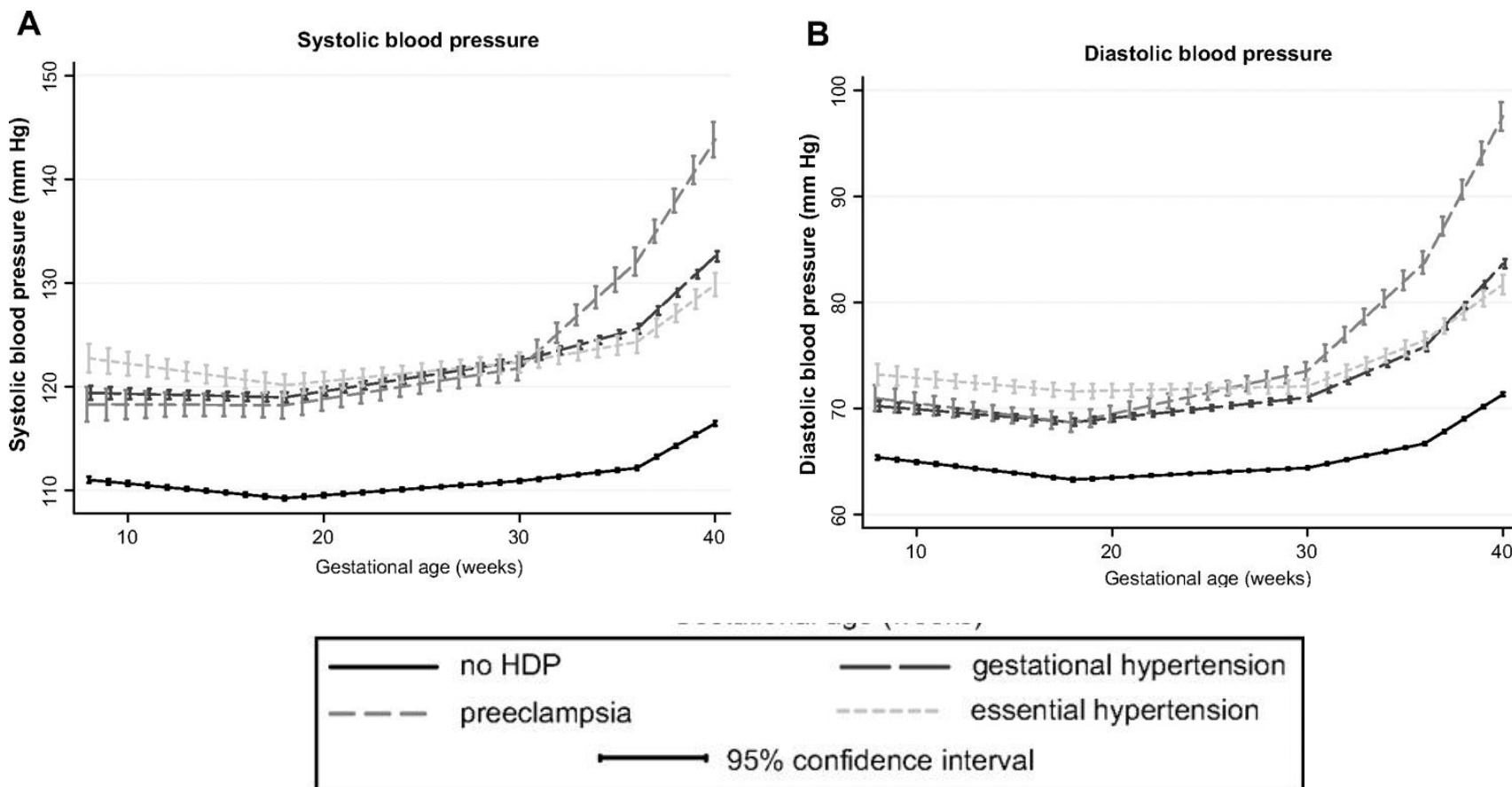
Rozdělení hypertenze v graviditě



* The diagnosis of eclampsia, a convulsive form of preeclampsia, is based on new-onset seizures, in the absence of a previous history of a seizure disorder. GW=gestational weeks; HTN=hypertension



Průběh TK v graviditě



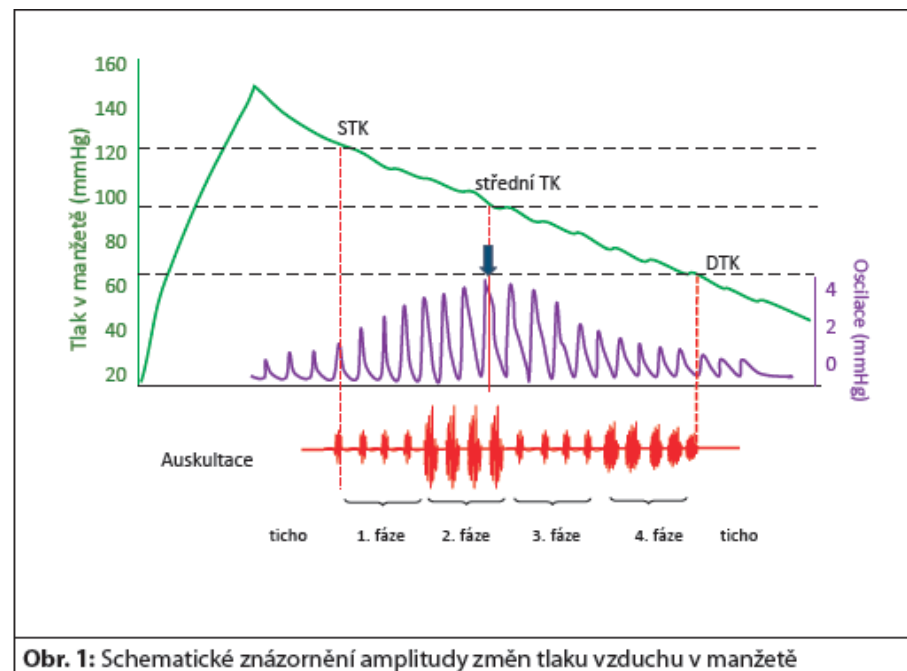
Jak měřit TK ?

Ruční měření:

- V. Korotkovova ozva
(diastolický TK)

Automatické měření nebo
24 hod. monitorování
krevního tlaku:

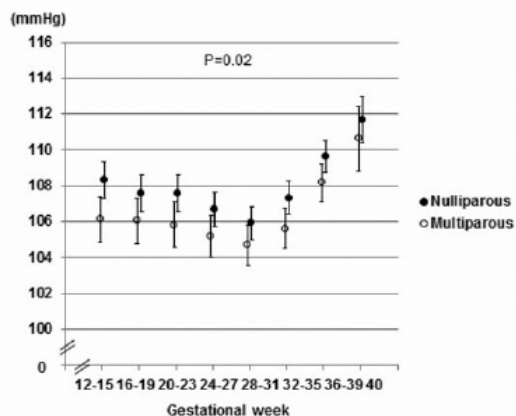
- velmi málo přístrojů je
validováno pro použití v
graviditě/preeklampsii
(www.dableeducational.org)



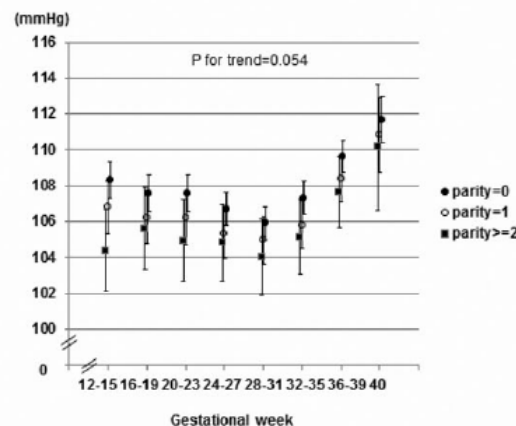


Vyšší pravděpodobnost hypertenze bílého pláště u primigravidních

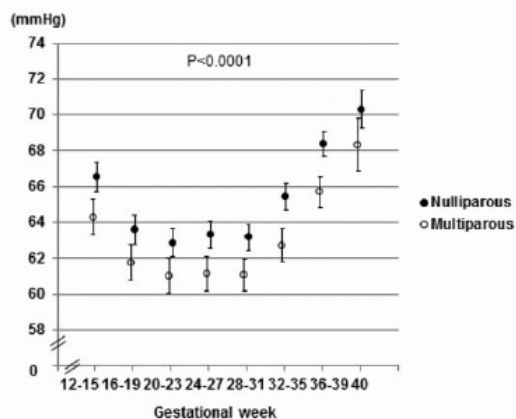
a. SBP



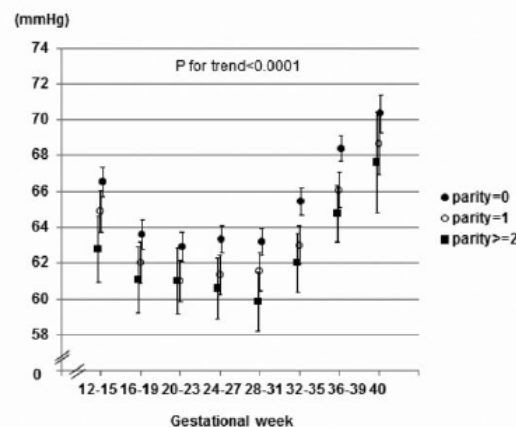
a. SBP



b. DBP



b. DBP



Domáci TK bez rozdílu

Figure 2. Time trend of CBP during pregnancy between parity SBP and DBP values of nulliparous and multiparous women's CBP and their 95% confidence intervals for each period of gestational week are shown. P value represents the difference between nulliparous and multiparous BP throughout pregnancy. Abbreviations: CBP, clinic blood pressure; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure.



Léčba

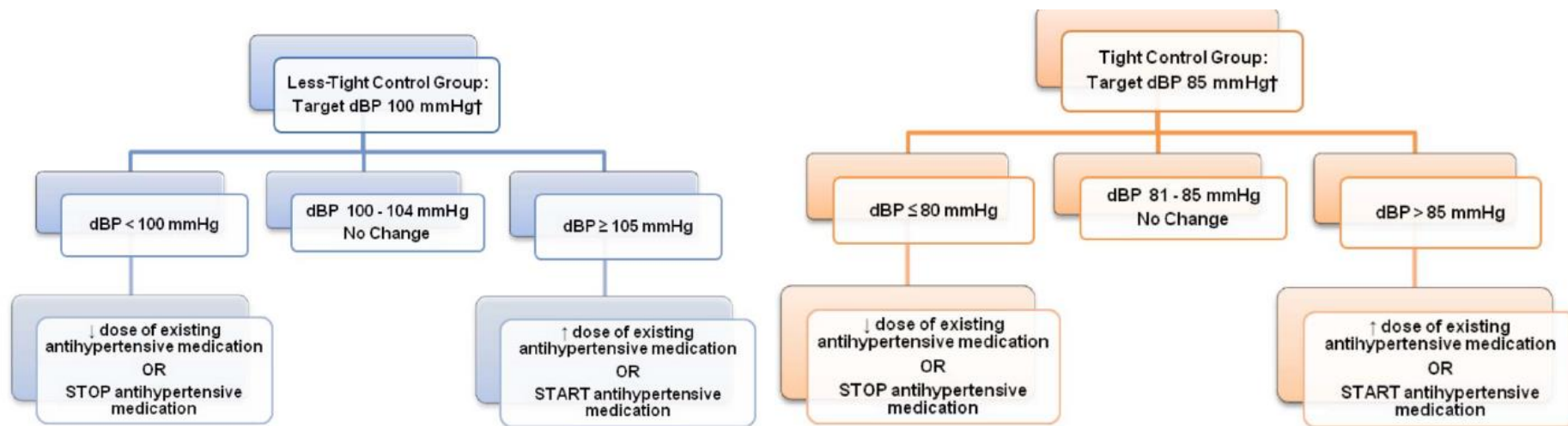
Zásadní problém – nedostatek randomizovaných studií, ve srovnání s minulou přednáškou je však k dispozici studie CHIPS

- 1) zatím jako nejbezpečnější je považována metyldopa (kategorie B dle FDA, CAVE: riziko deprese po porodu)
- 2) v našich podmínkách pak není k dispozici perorální labetalol, nejvíce dat v písemnictví i pro nifedipin (kategorie C dle FDA)
- 3) metoprolol patří také do kategorie C dle FDA
- 4) diuretika (jen thiazidová) jen v případě pacientek léčených před otěhotněním

Studie CHIPS I

(Control of Hypertension in Pregnancy Study)

- přísná vs. mírná kontrola TK těhotných s gestační či preexistující arteriální hypertenzí (skoro 500 pacientek v každé větvi)
- délka studie 12,1 týdne
- rozdíl systolického TK 5,8 mmHg (138,8 vs. 133,1 mmHg)
- rozdíl diastolického TK 4,6 mmHg (89,9 vs. 85,3 mmHg)
- podíl léčených 73,4 vs. 92,6 %



Studie CHIPS II

- vyšší četnost mateřských komplikací u méně intenzivní léčby – 3,7 vs. 2,0%

Table 3. Secondary and Other Maternal Outcomes.*

Variable	Less-Tight Control (N = 493)	Tight Control (N = 488)	Adjusted Odds Ratio (95% CI)†
Serious maternal complications — no. (%)‡	18 (3.7)	10 (2.0)	1.74 (0.79–3.84)
Uncontrolled hypertension	0	0	
Transient ischemic attack or stroke	0	1 (0.2)	
Pulmonary edema	2 (0.4)	1 (0.2)	
Renal failure	0	1 (0.2)	
Transfusion§	16 (3.2)	8 (1.6)	
Placental abruption — no. (%)	11 (2.2)	11 (2.3)	0.94 (0.40–2.21)
Severe hypertension — no. (%)	200 (40.6)	134 (27.5)	1.80 (1.34–2.38)
Preeclampsia — no./total no. (%)	241/493 (48.9)	223/488 (45.7)	1.14 (0.88–1.47)
Defined only by new proteinuria¶	148/493 (30.0)	132/488 (27.0)	1.08 (0.74–1.59)
At least one symptom of preeclampsia	171/493 (34.7)	156/488 (32.0)	1.11 (0.84–1.46)
Abnormal laboratory test results			
Platelet count <100×10 ⁹ /liter	21/493 (4.3)	8/488 (1.6)	2.63 (1.15–6.05)
Elevated AST or ALT level, with symptoms	21/492 (4.3)	9/488 (1.8)	2.33 (1.05–5.16)
Elevated LDH level, with symptoms	16/491 (3.3)	9/488 (1.8)	1.78 (0.77–4.11)
HELLP syndrome**	9/493 (1.8)	2/488 (0.4)	4.35 (0.93–20.35)
Serum creatinine level >2.3 mg/dl	0	1/488 (0.2)	

Studie CHIPS III

- ale intenzivnější léčba TK je spojena s narozením menších dětí

Variable	Less-Tight Control (N=493)	Tight Control (N=488)	Adjusted Odds Ratio (95% CI) [†]
Primary outcome — no. (%)	155 (31.4)	150 (30.7)	1.02 (0.77–1.35)
Pregnancy loss — no. (%)	15 (3.0)	13 (2.7)	1.14 (0.53–2.45)
Miscarriage	0	1 (0.2)	
Ectopic pregnancy	0	0	
Elective termination [‡]	1 (0.2)	1 (0.2)	
Perinatal death	14 (2.8)	11 (2.3)	1.25 (0.56–2.81)
Stillbirth	12 (2.4)	7 (1.4)	
Neonatal death	2 (0.4)	4 (0.8)	
High-level neonatal care for >48 hr — no./total no. (%) [§]	141/480 (29.4)	139/479 (29.0)	1.00 (0.75–1.33)
Gestational age at delivery — wk	36.8±3.4	37.2±3.1	
Small-for-gestational-age newborns — no./total no. (%)[¶]			
Birth weight <10th percentile	79/491 (16.1)	96/488 (19.7)	0.78 (0.56–1.08)
Birth weight <3rd percentile	23/491 (4.7)	26/488 (5.3)	0.92 (0.51–1.63)

Other perinatal outcomes of liveborn infants

Respiratory complications — no./total no. (%)			
Clinical respiratory problem	82/480 (17.1)	67/479 (14.0)	1.19 (0.83–1.71)
Administration of oxygen beyond the first 10 min of life	34/479 (7.1)	25/477 (5.2)	1.24 (0.72–2.14)
Ventilatory support (with or without intubation) beyond the first 10 min of life	35/478 (7.3)	38/479 (7.9)	0.86 (0.53–1.40)
Use of surfactant	28/480 (5.8)	26/479 (5.4)	0.97 (0.55–1.69)
At least one serious neonatal complication — no./total no. (%)	40/480 (8.3)	40/479 (8.4)	0.96 (0.60–1.52)

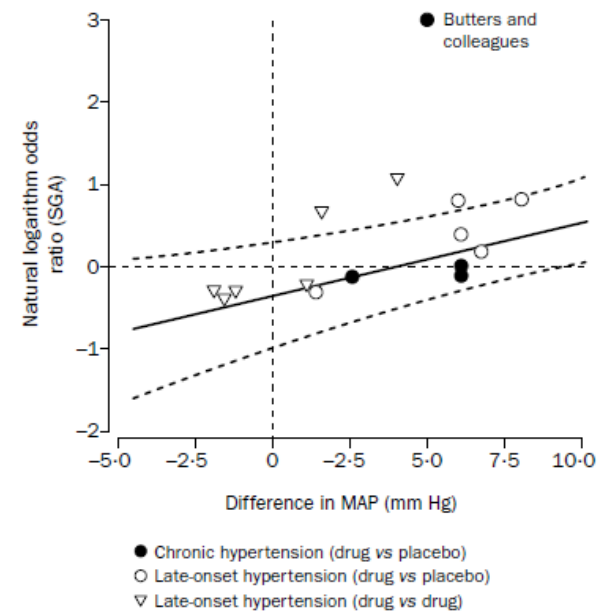


Figure 1: Relation between fall in MAP and proportion of SGA infants

Spearman's $\rho=0.69$ ($p=0.007$) without Butters and colleagues' trial,^a $\rho=0.64$ ($p=0.01$) with that trial.

von Dadelszen P et al. Lancet 2000;355:87-92.



Studie CHIPS IV

Service and Ward Cost	Province	Less Tight Group n=493 Women/Infants		Tight Group n=488 Women/Infants		Difference Between Less Tight and Tight Mean Costs*	95% Confidence Interval	SE (Difference in Means)	P Value
		Mean	SE (Mean)	Mean	SE (Mean)				
Total cost of all services and wards	Ontario	\$30 191.62	\$2703.18	\$24 469.06	\$1646.23	\$5723	−\$296, \$12 272	\$3184.89	0.0725
	B.C.	\$30 593.69	\$2756.47	\$24 776.51	\$1668.60	\$5817	−\$385, \$12 349	\$3227.88	0.0725
	Alberta	\$31 510.72	\$2821.73	\$25 510.49	\$1705.26	\$6000	−\$154, \$12 781	\$3308.47	0.0637
Total cost of all services	Ontario	\$3323.27	\$137.19	\$3060.41	\$105.75	\$263	−\$62, \$606	\$170.74	0.1351
	B.C.	\$3725.34	\$187.12	\$3367.85	\$128.02	\$357	−\$80, \$826	\$230.30	0.1197
	Alberta	\$4642.37	\$255.44	\$4101.83	\$168.68	\$541	−\$42, \$1170	\$305.50	0.0784
Total cost of all wards	All Provinces	\$26 868.35	\$2573.40	\$21 408.65	\$1546.70	\$5460	−\$202, \$11 560	\$3015.76	0.0694

SE indicates standard error. *Positive value favors less costly tight group.

- přísnější kontrola TK je spojena s nižšími náklady



Studie CHIPS VI – methyldopa vs. labetalol (1.volba)

	Antihypertensive therapy postrandomisation–before delivery					
	MD (n = 278)**	LB (n = 452)***	Unadjusted		Adjusted*	
			OR (95% CI)****	P	OR (95% CI)****	P
Primary outcome	79/278 (28.4%)	172/452 (38.1%)	0.65 (0.47–0.89)	0.008	0.67 (0.44–1.02)	0.06
Secondary outcome	7/278 (2.5%)	17/452 (3.8%)	0.66 (0.27–1.62)	0.36	0.66 (0.23–1.88)	0.43
Birthweight <10th centile	41/277 (14.8%)	95/449 (21.2%)	0.65 (0.43–0.97)	0.03	0.60 (0.37–0.97)	0.04
Severe hypertension	91/278 (32.7%)	173/452 (38.3%)	0.79 (0.57–1.08)	0.13	0.67 (0.44–1.03)	0.07
Pre-eclampsia	131/278 (47.1%)	236/450 (52.4%)	0.81 (0.60–1.09)	0.16	0.76 (0.51–1.12)	0.17
Delivery <34 weeks	36/277 (13.0%)	84/451 (18.6%)	0.65 (0.43–1.00)	0.05	0.69 (0.41–1.17)	0.17
Delivery <37 weeks	82/277 (29.6%)	187/451 (41.5%)	0.59 (0.43–0.82)	0.001	0.60 (0.40–0.90)	0.01



Studie CHIPS VII – těžká hypertenze je spojena s (TK $\geq 160/110$ mmHg u 34,1% matek)

- porodní váha <10. percentil
- preeklampsie ($P < 0,001$)
- předčasný porod ($P < 0,001$)
- zvýšení jaterních testů ($P < 0,001$)
- snížení počtu trombocytů ($P = 0,006$)
- delší hospitalizace ($P = 0,03$)
- vztah mezi těžkou hypertenzí a méně intenzivní léčbou ($P = 0,02$)



Léčba 2 – těžká hypertenze

Main results

Thirty-five trials (3573 women) with 15 comparisons were included. Women allocated calcium channel blockers were less likely to have persistent high blood pressure compared to those allocated hydralazine (six trials, 313 women; 8% versus 22%; risk ratio (RR) 0.37, 95% confidence interval (CI) 0.21 to 0.66). Ketanserin was associated with more persistent high blood pressure than hydralazine (three trials, 180 women; 27% versus 6%; RR 4.79, 95% CI 1.95 to 11.73), but fewer side-effects (three trials, 120 women; RR 0.32, 95% CI 0.19 to 0.53) and a lower risk of HELLP (haemolysis, elevated liver enzymes and lowered platelets) syndrome (one trial, 44 women; RR 0.20, 95% CI 0.05 to 0.81).

Labetalol was associated with a lower risk of hypotension compared to diazoxide (one trial 90 women; RR 0.06, 95% CI 0.00 to 0.99) and a lower risk of caesarean section (RR 0.43, 95% CI 0.18 to 1.02), although both were borderline for statistical significance.

Both nimodipine and magnesium sulphate were associated with a high incidence of persistent high blood pressure, but this risk was lower for nimodipine compared to magnesium sulphate (one trial, 1650 women; 47% versus 65%; RR 0.84, 95% CI 0.76 to 0.93). Nimodipine was associated with a lower risk of respiratory difficulties (RR 0.28, 95% CI 0.08 to 0.99), fewer side-effects (RR 0.68, 95% CI 0.55 to 0.85) and less postpartum haemorrhage (RR 0.41, 95% CI 0.18 to 0.92) than magnesium sulphate. Stillbirths and neonatal deaths were not reported.

There are insufficient data for reliable conclusions about the comparative effects of any other drugs.

Authors' conclusions

Until better evidence is available the choice of antihypertensive should depend on the clinician's experience and familiarity with a particular drug; on what is known about adverse effects; and on women's preferences. Exceptions are nimodipine, magnesium sulphate (although this is indicated for women who require an anticonvulsant for prevention or treatment of eclampsia), diazoxide and ketanserin, which are probably best avoided.



Léčba těžké hypertenze v ČR

- Regulace krevního tlaku:
 - doporučuje se udržovat diastolický TK v rozmezí 90-110 mmHg
- Medikamentózní léčba:
 - labetalol iv. bolus 20-40 mg během 1 minuty, dále v kontinuální infúzi 1-2 mg/min
 - blokátory Ca kanálu mají velmi příznivé účinky; pokud se současně podává MgSO_4 v infúzi, který potencuje jejich účinky, může vyústit v těžkou hypotenzi
 - metyldopa p.o.



Léčba těžké hypertenze v ČR II

- Hypertenzní krize:
 - nitroprusid sodný (i.v. 0,25-0,5 $\mu\text{g/kg/min}$, nesmí se však pro riziko otravy kyanidem podávat protrahovaně
- Preeklampsie doprovázená plicním edémem:
 - nitroglycerin i.v. (zpočátku 5 $\mu\text{g/min}$, dle stavu a TK postupná úprava dávky)
- Prevence křečí:
 - magnézium sulfát, podává se 12-24 hod. po porodu, protože 1/3 žen s eklampsií má křeče právě v této době
- Léčba křečí:
 - magnézium sulfát, při neúspěchu benzodiazepin i.v.

Hypertenze a kojení (mírné zvýšení TK po porodu)

Table 4. Maternal Antihypertensive Medications Usually Compatible With Breastfeeding

Captopril	Die: American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. <i>Pediatrics</i>. 2001;108: 776–789.
Diltiazem	
Enalapril	
Hydralazine	
Hydrochlorothiazide	
Labetalol	
Methyldopa	
Minoxidil	
Nadolol	
Nifedipine	
Oxprenolol	
Propranolol	
Spironolactone	
Timolol	
Verapamil	

Data are from Reference 104. Diuretics (furosemide, hydrochlorothiazide, and spironolactone) may reduce milk production. Metoprolol is classified as compatible with breastfeeding, although it is concentrated in human milk. Acebutolol and atenolol should not be used in nursing mothers.

Hypertenze a kojení

Table 4. Maternal Antihypertensive Medications Usually Compatible With Breastfeeding

Captopril

Diltiazem

Enalapril

Hydralazine

Hydrochlorothiazide

Labetalol

Methyldopa

Dle: American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics*. 2001;108: 776–789.

SPC: Dopegyt:

4.3. Kontraindikace

- přecitlivělost na účinnou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku v přípravku obsaženou;
- aktivní hepatitida a/nebo jaterní nedostatečnost;
- autoimunní hemolytická anémie;
- feochromocytom;
- hyperprolaktinémie;
- porfyrie;

- kojící ženy musí přerušit kojení;

- současná terapie MAO-inhibitory

4.6. Těhotenství a kojení

Přerušení léčby methyldopou při těhotenství není nutné u těch hypertenzivních žen, které již byly methyldopou v minulosti léčeny. Methyldopu lze však užívat pouze po pečlivém zvážení, zda prospěch z léčby převáží nad možnými riziky.

Methyldopa je vylučována do mateřského mléka, proto je třeba po dobu podávání přípravku kojícím ženám přerušit kojení..



Závěr

- Léčba arteriální hypertenze v graviditě skýtá několik problémů:
 - vlastní měření TK
 - častý výskyt hypertenze bílého pláště
 - málo dat z randomizovaných studií
 - **zdá se, že intenzivnější léčba arteriální hypertenze je spojena s nižším počtem mateřských komplikací a nižšími náklady**
 - způsob léčby u kojících žen.



1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA
UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE



Děkuji Vám za pozornost