

## EFFICACIA E TOLLERABILITÀ DEGLI ANTIPERTENSIVI IN GRAVIDANZA

*A cura del Dott. Raffaele Gaetano*

La prevalenza dell'ipertensione essenziale così come di quella in gravidanza (preeclampsia) è in continuo aumento; basti pensare che negli ultimi 20 anni la sua frequenza è aumentata del 25% **(1)**; tanto da rappresentare un fattore che complica circa il 6-10 % delle gravidanze nella popolazione generale **(2)**. È definita da valori di pressione sistolica (SBP) >140 mmHg e diastolica (DBP) >90 mmHg e viene classificata in lieve, moderata e severa secondo i rispettivi parametri pressori di riferimento: (SBP 140-149 e DBP 90-99 mmHg), (SBP 150-159 e DBP 100-109 mmHg), (SBP ≥160 e DBP ≥110 mmHg) **(3)**. Il corretto inquadramento clinico e di gestione farmacologica rivestono un ruolo importante se si pensa che negli USA i disturbi correlati alla preeclampsia rappresentano la causa di circa il 16% dei decessi nelle gestanti **(4)**. L'ipertensione secondaria a gravidanza viene classificata come illustrato nella seguente tabella.

<b>Ipertensione preesistente</b>	<20 settimane gestazionali, persiste più di 42 giorni nel postpartum,+/- proteinuria
<b>Ipertensione gestazionale e preeclampsia</b>	> 20a settimana di gestazione, si risolve entro 42 giorni postpartum, +/- significativa proteinuria, insufficiente perfusione dell'organo
<b>Ipertensione preesistente sovrapposta ad ipertensione gestazionale</b>	> 20a settimana di gestazione, ulteriore peggioramento della pressione arteriosa e proteinuria fino a 3 g / 24 h
<b>Ipertensione non classificabile</b>	> 20a settimana gestazionale, +/- manifestazioni sistemiche. Necessità di rivalutazione dopo 42 giorni di postpartum

### TRATTAMENTO FARMACOLOGICO: EFFICACIA E TOLLERABILITÀ IN GRAVIDANZA

#### **β-bloccanti**

I farmaci β-bloccanti si differenziano principalmente per la selettività del blocco adrenergico β1 e β2. I primi determinano una riduzione dell'output renale e della gittata cardiaca, i secondi attraverso una riduzione delle resistenze vascolari periferiche hanno effetti sul rilasciamento della muscolatura liscia bronchiale,

gastroenterica, genito-urinaria. Il labetalolo appartiene a questa classe, ha inoltre un'azione  $\alpha$ -bloccante, rappresenta un trattamento di prima linea dell'ipertensione arteriosa in gravidanza **(8, 9)**. Confrontato, infatti, con placebo e metildopa non ha mostrato differenze significative negli esiti perinatali **(1)**. Sebbene ampi studi retrospettivi abbiano confermato una buona tollerabilità dei  $\beta$ -bloccanti in gravidanza non mostrando aumento di anomalie congenite in feti esposti, la presenza di un rischio 3 volte maggiore di ipoglicemie e 2 volte maggiore di disturbi alimentari nel neonato ne limitano in parte l'impiego **(9)**. L'uso di labetalolo in gravidanza, invece, sebbene sia stato associato ad un ritardo di crescita intrauterina fetale se confrontato con nifedipina e metildopa, non ha mostrato incremento di frequenza di malformazioni neonatali **(10)**. Un dato significativo invece è la presenza di un aumento di frequenza di ospedalizzazione per sepsi e convulsioni febbrili in neonati esposti durante la vita intrauterina a labetalolo rispetto a nifedipina **(11)**. Due studi hanno, inoltre, dimostrato l'efficacia di labetalolo nel controllo dei valori pressori ma anche la necessità di un adeguamento del dosaggio in relazione a due parametri: età gestazionale e peso corporeo **(12, 13)**.

### **Calcio-antagonisti**

I farmaci calcio-antagonisti vengono frequentemente utilizzati in ostetricia, non solo per il controllo della pressione arteriosa ma anche per la tocolisi. Tra questi, quello supportato da maggiore livello di evidenza (livello C) per efficacia e tollerabilità in gravidanza è la nifedipina **(8)**. La nifedipina è considerato un trattamento di prima scelta nell'ipertensione in gravidanza per la scarsa teratogenicità e non influenza il flusso ematico placentare **(1, 14)**. Un ampio trial randomizzato ha mostrato una significativa riduzione dei valori pressori in pazienti con preeclampsia, prevenendo lo sviluppo di ipertensione severa **(14)**. Anche i dati provenienti da un ampio studio retrospettivo sulla tollerabilità di nifedipina in gravidanza ha evidenziato buoni risultati in termini di mancato aumento nella frequenza delle malformazioni fetali nei soggetti esposti. Tuttavia esistono dati in letteratura che evidenziano un maggior rischio di crisi convulsive neonatali in nati esposti a nifedipina nel terzo trimestre di gravidanza presumibilmente legate ad ipocalcemia neonatale **(9)**. Da sottolineare che la nifedipina short-acting (formulazione sublinguale), è controindicata dalla Food and Drug Administration, dalla RCOG e dall'AIPE in gravidanza per il rischio di crisi ipotensive gravi con possibili effetti collaterali negativi per il feto **(15)**.

### **Metildopa**

Metildopa è un farmaco ad azione agonista centrale  $\alpha_2$  adrenergico impiegato da sempre nel trattamento dell'ipertensione arteriosa. Una recente revisione sistematica della letteratura che ha valutato 27 lavori su

efficacia di metildopa confrontandola con  $\beta$  bloccanti e calcio antagonisti ha evidenziato minore efficacia del farmaco nella prevenzione dell'ipertensione severa in gravidanza **(16)**. Tuttavia i dati su eventi avversi perinatali, peso inferiore al 10 percentile e morte intrauterina fetale suggeriscono un profilo di sicurezza che ne consigliano l'impiego nella pratica clinica **(17)**. Metildopa è associato ad un rischio di sviluppare quadri di insufficienza epatica acuta non dose-correlata nelle donne in gravidanza, tuttavia tale rischio non sembra maggiore rispetto alla popolazione generale **(18)**. Nonostante esistano prove contrastanti tra efficacia e tollerabilità, metildopa resta l'unico farmaco di categoria B per il trattamento dell'ipertensione in gravidanza.

### **Ace-inibitori, Sartani e Diuretici tiazidici**

Queste classi di farmaci sono controindicate in maniera assoluta nel trattamento dell'ipertensione in gravidanza per la frequenza elevata di reazioni avverse materne e fetali tra cui: ipotensione fetale, oligoidramnios, ridotta crescita fetale, ipoplasia polmonare, displasia tubulo-renale **(19)**.

### **KEY POINTS**

In gravidanza, gli obiettivi di trattamento farmacologico dell'ipertensione arteriosa devono essere rivolti alla prevenzione delle complicanze acute ed al benessere fetale

- La maggior parte delle pazienti con ipertensione gestazionale lieve può essere gestita in regime extra-ospedaliero
- Si raccomanda di iniziare il trattamento quando la pressione sistolica è maggiore o uguale 150 mmHg o diastolica maggiore o uguale 100 mm Hg; l'ipotensione può comportare una riduzione del flusso ematico placentare con rischi importanti per il feto
- Non vi sono evidenze che un farmaco sia migliore di un altro nel ridurre i valori pressori
- NIFEDIPINA a lento rilascio: 20 mg 1-2 volte/die per os fino ad un massimo di 120 mg/die
- METILDOPA: 250-500 mg 2-4 volte/die per os fino ad un massimo di 2000 mg/die
- LABETALOLO: 100-400 mg 2-4 volte/die per os fino a un massimo di 2400 mg/die

*Linee guida AIPE 2013*

## **Bibliografia**

1. American College of Obstetricians and Gynecologists and Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' task force on hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122 (5):1122–1131
2. World Health Organization, 2011 WHO Recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia
3. Visintin C, Mugglestone MA, Almerie MQ, Nherera LM, James D, Walkinshaw S, 2010 Management of hypertensive disorders during pregnancy: summary of NICE guidance. *BMJ* 341: c2207.
4. Clark SL, Belfort MA, Dildy GA, Herbst MA, Meyers JA, Hankins GD. Maternal death in the 21st century: causes, prevention, and relationship to cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(1):36e31–36e3135
5. Helewa ME, Burrows RF, Smith J, Williams K, Brain P, Rabkin SW, 1997 Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* 157: 715-725.
6. Sibai BM, 2002 Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 100: 369-377.
7. Telang MA, Bhutkar SP, Hirwani RR, 2013 Analysis of patents on preeclampsia detection and diagnosis: a perspective. *Placenta* 34: 2-8.
8. Clark SM, Dunn HE, Hankins GD. A review of oral labetalol and nifedipine in mild to moderate hypertension in pregnancy. *Semin Perinatol.* 2015;39(7):548–555.
9. Davis RL, Andrade S, Platt R. Risk of congenital malformations among infants exposed to antidepressants during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008;17(4):423.
10. Giannubilo SR, Bezzeccheri V, Cecchi S, et al. Nifedipine versus labetalol in the treatment of hypertensive disorders of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;286(3):637–64
11. Magee LA, Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3): CD002863
12. Xie RH, Guo Y, Krewski D, et al. Association between labetalol use for hypertension in pregnancy and adverse infant outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 175:124–128.
13. Fischer JH, Sarto GE, Hardman J, et al. Influence of gestational age and body weight on the pharmacokinetics of labetalol in pregnancy. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53(4):373–383.
14. Saotome T, Minoura S, Terashi KEA. Labetalol in hypertension during the third trimester of pregnancy: its antihypertensive effect and pharmacokinetic-dynamic analysis. *J Clin Pharmacol.* 1993;33 (10):979–988.
15. <http://www.farmaciegravidanza.gov.it/content/nifedipina>
16. Sibai BM, Barton JR, Akl S, et al. A randomized prospective comparison of nifedipine and bed rest versus bed rest alone in the management of preeclampsia remote from term. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167(4 Pt 1):879–884.
17. Abalos E, Duley L, Steyn DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2:CD002252.

18. Magee LA, Von Dadelszen P, Singer J, et al. Do labetalol and methyldopa have different effects on pregnancy outcome? Analysis of data from the Control of Hypertension in Pregnancy Study (CHIPS) trial. *BJOG*. 2016;123(7):1143–1151.
19. Slim R, Ben Salem C, Hmouda H, et al. Hepatotoxicity of alphas-methyldopa in pregnancy. *J Clin Pharm Ther*. 2010;35(3):361–363.
20. Pryde PG, Sedman AB, Nugent CE, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor fetopathy. *J Am Soc Nephrol*. 1993;3(9):1575– 1582.