

EFFICACIA E SICUREZZA DEGLI ANTIPERTENSIVI IN GRAVIDANZA NELL'IPERTENSIONE CRONICA: UNA METANALISI

A cura del Dott. Gabriele Arena

TAKE HOME MESSAGES

- L'ipertensione in gravidanza è associata a esiti perinatali avversi
- Nessun trattamento antipertensivo di quelli presi in considerazione ha ridotto significativamente il rischio di preeclampsia
- L'atenololo è stato associato a un rischio significativamente più elevato di SGA rispetto al placebo
- L'incidenza di ipertensione grave è risultata significativamente più bassa in seguito a somministrazione di nifedipina e metildopa
- Studi futuri su larga scala dovranno fornire indicazioni sulla scelta del trattamento antiipertensivo più idoneo.

INTRODUZIONE

L'ipertensione complica il 3-5% delle gravidanze, mentre si stima che l'incidenza aumenti a causa dell'aumento dell'età materna e degli effetti dell'epidemia di obesità (1). È considerata fattore predisponente eventi avversi (ADRs) sia materni che neonatali, in quanto collegata a tassi più elevati di preeclampsia, diabete gestazionale, parto cesareo, parto pretermine e ricovero in terapia intensiva neonatale (2,3). Inoltre, le donne con ipertensione cronica hanno un rischio maggiore di sviluppare ipertensione non controllata che richiede il ricovero in ospedale (4) e sono inclini a complicanze postnatali come lesioni renali acute e attacchi ischemici transitori (TIA) (5). La diagnosi di ipertensione lieve preesistente può essere misconosciuta all'inizio della gravidanza a causa della fisiologica caduta della pressione sanguigna (6), pertanto è necessaria una consulenza pre-gravidanza per consentire un attento monitoraggio delle donne ipertese al fine di identificare un potenziale danno d'organo terminale e ottimizzare la gestione degli outcome del trattamento (7). Per le donne con ipertensione cronica è raccomandato un trattamento antipertensivo per ridurre un aggravamento della patologia (8) prestando attenzione al rischio di preeclampsia o ridotta crescita fetale (9). Non esiste consenso sui livelli pressori oltre i quali sia opportuno iniziare il trattamento antipertensivo né sugli obiettivi da raggiungere. L'esatto target dei valori di pressione arteriosa in gravidanza rimane un argomento di dibattito, poiché le prove attuali provengono principalmente dallo studio (CHIPS) condotto da Duley et al. (2015) sul controllo dell'ipertensione in gravidanza. Tale studio che propone uno stretto controllo, definito come pressione diastolica del sangue inferiore a 85

mmHg, è associato a una frequenza significativamente più bassa di ipertensione grave, senza compromissione della sicurezza del feto (**10**). Gli agenti antipertensivi disponibili per il trattamento dell'ipertensione in gravidanza sono i farmaci agonisti dei recettori alfa-2- adrenergici (metildopa), calcio antagonisti, β -bloccanti e diuretici. Gli ACE- inibitori e i sartani sono controindicati a causa dei loro stabiliti effetti teratogeni, soprattutto se somministrati dopo il 1° trimestre di gravidanza (**11**). Tuttavia, attualmente non esiste alcun consenso condiviso per guidare la scelta di specifici agenti antiipertensivi nelle donne in gravidanza con ipertensione cronica. Per approfondire le conoscenze sull'efficacia e la sicurezza dei farmaci antiipertensivi nelle donne in gravidanza con ipertensione cronica è stata condotta una meta-analisi.

MATERIALI E METODI

La presente metanalisi, (PRISMA-NMA) (**12**) ha esaminato e valutato studi randomizzati controllati (RCT) e studi di coorte osservazionali (prospettivi o retrospettivi). Sono stati inclusi studi che hanno valutato l'azione degli agenti antipertensivi orali e gli eventi avversi perinatali quali preeclampsia, ipertensione grave, distacco di placenta, parto cesareo, età gestazionale al parto, parto pretermine, feto piccolo per l'età gestazionale (small for gestational age: SGA) e morte perinatale nelle donne in gravidanza con ipertensione cronica. Il processo di selezione dello studio è stato rigoroso e ha escluso tutti i casi di ipertensione indotta dalla gravidanza, con l'obiettivo di includere solo le donne con ipertensione preesistente. L'incidenza di preeclampsia e SGA sono stati definiti come outcome primari. Gli outcome secondari sono stati i seguenti: ipertensione grave, distacco di placenta, parto cesareo, età gestazionale al momento del parto, parto pretermine e morte perinatale. La preeclampsia è stata definita come ipertensione di nuova insorgenza (pressione arteriosa sistolica > 140 mmHg e/o pressione arteriosa diastolica > 90 mmHg) dopo la 20^a settimana gestazionale combinata con la presenza di proteinuria o disfunzione d'organo terminale. L'ipertensione grave è stata definita come pressione arteriosa sistolica persistente ≥ 160 mmHg e/o pressione arteriosa diastolica ≥ 110 mmHg. La nascita pretermine è stata definita come parto prima della 37^a settimana gestazionale, mentre per SGA è stato definito il neonato con peso alla nascita inferiore al 10° percentile per l'età gestazionale e il sesso. La ricerca letteraria è stata eseguita principalmente utilizzando i database Medline, Scopus, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Web of Science e Clinicaltrials.gov.

RISULTATI

Complessivamente, sono stati identificati 36 studi clinici, di questi 14 sono stati esclusi per non aver soddisfatto i criteri di inclusione. I 22 studi (**13-34**) (14 studi randomizzati e 8 studi di coorte, 3 prospettivi e 5 retrospettivi) hanno arruolato 4.464 donne. Il campione di donne aveva un'età media di 31,3 anni

(intervallo interquartile IQR: da 29,05 a 33,8) e una pressione arteriosa sistolica al basale di 140 mmHg (IQR: da 136 a 143). La maggior parte degli studi (40,9%) ha reclutato pazienti provenienti da tutta Europa, 5 studi (22,7%) hanno reclutato pazienti provenienti dagli USA, 3 dall'Asia (13,6%), 2 dall'Africa (9,1%) e i restanti 3 studi da Panama, Brasile e Argentina. Per quanto riguarda la preeclampsia, gli studi controllati randomizzati (RCT) **(13–15,17,21–23,26–27)** (1.380 pazienti) hanno valutato e confrontato l'efficacia di 8 farmaci antiipertensivi vs placebo. Nessuna evidenza è stata dimostrata sull'uso di amlodipina, atenololo, furosemide, ketanserina, labetalolo, metildopa, nifedipina e pindololo nella prevenzione della preeclampsia. Gli effetti sull'SGA sono stati valutati in 7 studi **(15,18,21,23,25–27)** (1.120 pazienti) che hanno confrontato 8 farmaci antiipertensivi con placebo. Il rischio di SGA è risultato significativamente più alto in seguito all'utilizzo di atenololo (OR: 26,00, IC al 95%: da 2,61 a 259,29). L'incidenza di ipertensione severa è stata valutata in 8 RCT **(13,15,17–19,21,23,26)** (1.267 pazienti) che hanno confrontato 8 agenti antiipertensivi. In particolare, il rischio di ipertensione grave è stato significativamente ridotto dall'uso di nifedipina (OR: 0,27, IC al 95%: da 0,14 a 0,55), metildopa (OR: 0,31, IC al 95%: da 0,17 a 0,56), ketanserina (OR: 0,29, IC al 95%: da 0,09 a 0,90) e pindololo (OR: 251 0,17, IC al 95%: da 0,05 a 0,55) (Figura 2). Il rischio di distacco placentare, valutato in 5 RCT **(15,21,23,26,27)** (1.064 pazienti), è risultato minore dopo la somministrazione di nifedipina (OR: 0,29, IC al 95%: da 0,15 a 0,58) e metildopa (OR: 0,23, IC al 95%: da 0,11 a 0,46). Per quanto riguarda il taglio cesareo, 6 studi randomizzati **(15,19,21,23,26,27)** comprendenti 1.110 donne hanno confrontato gli effetti di 8 agenti antiipertensivi. Non sono state stimate differenze significative tra amlodipina, furosemide, ketanserina, labetalolo, metildopa, nifedipina, oxprenololo e placebo, mentre con atenololo il rischio è risultato significativamente aumentato. Il rischio di morte perinatale, valutato in 6 RCT **(15,16,19,21,23,27)** (1.258 pazienti) che hanno confrontato i farmaci ketanserina, labetalolo, metildopa, nifedipina e oxprenololo vs placebo, non è aumentato. Il rischio di parto pretermine è stato valutato in 4 studi randomizzati **(21,23,26,27)** (926 pazienti); non sono stati riscontrati cambiamenti significativi in seguito all'utilizzo di alcun farmaco antiipertensivo (amlodipina, furosemide, labetalolo, nifedipina, metildopa). Analogamente, per quanto riguarda l'età gestazionale al momento del parto (7 RCT, 1.318 pazienti) **(15,16,19,21,23,26,27)** non sono state osservate differenze significative tra amlodipina, atenololo furosemide, ketanserina, labetalolo, nifedipina, metildopa, oxprenololo e placebo.

EVIDENZE DAGLI STUDI SUL RISCHIO ASSOCIATO ALL'USO DI ANTIPERTENSIVI IN GRAVIDANZA

	PRE-ECLAMPSIA	SGA	IPERTENSIONE SEVERA	DISTACCO PLACENTA	TAGLIO CESAREO	MORTE PERINATALE	PARTO PRETERMINE
AMLODIPINA	=	=	↑	=	=		=
ATENOLOLO	=	↑↑↑			↑↑↑		=
FUROSEMIDE	=	=	↑	↑	=		=
LABELALOLO	=	↑	=	=	=	=	=
METILDOPA	=	(↑)	↓	↓	=	=	=
NIFEDIPINA	=	=	↓	↓	=	=	=
PINDOLOLO	=	=	↓				
KATANSERINA	=	=	↓	=	=	=	
OXPRENOLOLO			=		=	=	

Leggenda: = nessuna modifica del rischio; ↑ incremento del rischio; ↑↑↑ notevole incremento del rischio; ↓ riduzione del rischio; (↑) prove limitate e marginali di incremento del rischio.

DISCUSSIONE

La presente meta-analisi ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di alcuni antiipertensivi orali per il trattamento dell'ipertensione cronica in gravidanza. Molte prove hanno suggerito che la somministrazione di nifedipina e metildopa prevengono l'ipertensione grave, sebbene nessun farmaco antiipertensivo sia stato in grado di ridurre l'incidenza della preeclampsia. L'utilizzo di nifedipina e metildopa in gravidanza hanno determinato una riduzione dei tassi di distacco della placenta, sebbene i dati esistenti siano limitati. Sia l'atenololo che il labetalolo hanno aumentato significativamente il rischio di SGA e l'atenololo è stato associato ad un aumento dei tassi di parto cesareo. Inoltre, è stato suggerito che la metildopa può causare un aumento del rischio di SGA, sebbene il significato di questi esiti fosse marginale. La nifedipina ha presentato il miglior profilo terapeutico poiché ha efficacemente ridotto il rischio di ipertensione grave senza aumentare le probabilità di complicanze neonatali (35). I risultati di questa analisi sono in accordo con precedenti studi presenti in letteratura (36,37), riportando un aumento del rischio di SGA in seguito all'utilizzo di β-bloccanti. Sono stati ipotizzati diversi meccanismi per spiegare l'azione dei β-bloccanti sulla crescita fetale (38). La teratogenicità rappresenta un'altra importante preoccupazione sull'uso dei β-bloccanti in gravidanza. Una meta-analisi sull'argomento ha indicato che l'uso di β-bloccanti durante il 1° trimestre è associato a un rischio maggiore di difetti cardiovascolari e del tubo neurale, nonché a un aumento dei tassi di labio-palatoschisi (39).

CONCLUSIONI

La nifedipina può rappresentare una ragionevole opzione terapeutica per le donne in gravidanza con ipertensione poiché ha dimostrato una riduzione del rischio di ipertensione grave senza compromissione della sicurezza del feto. Al contrario, l'atenololo è legato a tassi più elevati di SGA, sollevando così preoccupazioni circa l'effetto dei β -bloccanti sullo sviluppo fetale. Sono necessari studi futuri ben progettati su larga scala per verificare questi risultati e fornire confronti diretti degli agenti antiipertensivi più comunemente prescritti al fine di chiarire la loro efficacia e sicurezza.

BIBLIOGRAFIA

1. Lawler J, Osman M, Shelton JA, Yeh J. Population-based analysis of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertens pregnancy*. 2007;26(1):67-76.
2. Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L, Chappell LC. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014;348:g2301.
3. Leon MG, Moussa HN, Longo M, et al. Rate of Gestational Diabetes Mellitus and Pregnancy Outcomes in Patients with Chronic Hypertension. *Am J Perinatol*. 2016;33(8):745-750.
4. Podymow T, August P. New Evidence in the Management of Chronic Hypertension in Pregnancy. *Semin Nephrol*. 2017;37(4):398-403.
5. Bateman BT, Bansil P, Hernandez-Diaz S, Mhyre JM, Callaghan WM, Kuklina E V. Prevalence, trends, and outcomes of chronic hypertension: a nationwide sample of delivery admissions. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(2):134.e1-134.e8.
6. Duvekot JJ, Cheriex EC, Pieters FA, Menheere PP, Peeters LH. Early pregnancy changes in hemodynamics and volume homeostasis are consecutive adjustments triggered by a primary fall in systemic vascular tone. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169(6):1382-1392.
7. ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2019;133(1):e26-e50.
8. Webster LM, Conti-Ramsden F, Seed PT, Webb AJ, Nelson-Piercy C, Chappell LC. Impact of Antihypertensive Treatment on Maternal and Perinatal Outcomes in Pregnancy Complicated by Chronic Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(5).
9. Panaitescu AM, Roberge S, Nicolaides KH. Chronic hypertension: effect of blood pressure control on pregnancy outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(5):857- 863.
10. Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, et al. Less-Tight versus Tight Control of Hypertension in Pregnancy. *N Engl J Med*. 2015;372(5):407-417.
11. Ankumah N-AE, Sibai BM. Chronic Hypertension in Pregnancy: Diagnosis, Management, and Outcomes. *Clin Obstet Gynecol*. 2017;60(1):206-214.
12. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med*. 2015;162(11):777-784.
13. Freire S, Franc_a L, Callou M, Oliveira J, Barbosa Filho J. Estudo comparativo com pindolol e metildopa em gestantes com hipertensao arterial cronica. *J Bras Ginecol*. 1988;98:157-160.
14. Voto LS, Quiroga CA, Lapidus AM, Catuzzi P, Imaz FU, Margulies M. Effectiveness of Antihypertensive Drugs in the Treatment of Hypertension in Pregnancy. *Clin Exp Hypertens Part B Hypertens Pregnancy*. 1990;9(3):339-348.
15. Steyn DW, Odendaal HJ. Randomised controlled trial of ketanserin 564 and aspirin in prevention of pre-eclampsia. *Lancet (London, England)*. 1997;350(9087):1267-1271.
16. Redman CW. Fetal outcome in trial of antihypertensive treatment in pregnancy. *Lancet (London, England)*. 1976;2(7989):753-756.
17. Mutch LM, Moar VA, Ounsted MK, Redman CW. Hypertension during pregnancy, with and without specific hypotensive treatment. I. Perinatal factors and neonatal morbidity. *Early Hum Dev*. 1977;1(1):47-57.

18. Hirsch M, Bar J, Bott-Kanner G, Kaplan B, Fuchs J, Ovadia J. Effect of the Beta-Adrenergic Blocker Pindolol on Platelet Function in Chronic Hypertensive Pregnancy. *Hypertens Pregnancy*. 1996;15(2):193-202.
19. Fidler J, Smith V, Fayers P, De Swiet M. Randomised controlled comparative study of methyldopa and oxprenolol in treatment of hypertension in pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;286(6382):1927-1930.
20. Magee LA, CHIPS Study Group von D, von Dadelszen P, 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.
21. Salama M, Rezk M, Gaber W, et al. Methyldopa versus nifedipine or no medication for treatment of chronic hypertension during pregnancy: A multicenter randomized clinical trial. *Pregnancy Hypertens*. 2019;17:54-58.
22. Weitz C, Khouzami V, Maxwell K, Johnson JW. Treatment of hypertension in pregnancy with methyldopa: a randomized double blind study. *Int J Gynaecol Obstet*. 1987;25(1):35-40.
23. Sibai BM, Mabie WC, Shamsa F, Villar MA, Anderson GD. A comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162(4):960-966; discussion 966-7.
24. Parazzini F. Nifedipine versus expectant management in mild to moderate 592 hypertension in pregnancy. Gruppo di Studio Ipertensione in Gravidanza. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998;105(7):718-722.
25. Butters L, Kennedy S, Rubin PC. Atenolol in essential hypertension during pregnancy. *BMJ*. 1990;301(6752):587-589.
26. Vigil-De Gracia P, Dominguez L, Solis A. Management of chronic hypertension during pregnancy with furosemide, amlodipine or aspirin: a pilot clinical trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27(13):1291-1294.
27. Webster LM, Myers JE, Nelson-Piercy C, et al. Labetalol Versus Nifedipine as Antihypertensive Treatment for Chronic Hypertension in Pregnancy: A Randomized Controlled Trial. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2017;70(5):915-922.
28. Lip GY, Beevers M, Churchill D, Shaffer LM, Beevers DG. Effect of atenolol on birth weight. *Am J Cardiol*. 1997;79(10):1436-1438.
29. Lydakos C, Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. *Am J Hypertens*. 1999;12(6):541-547.
30. Mabie WC, Pernoll ML, Biswas MK. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1986;67(2):197-205.
31. Mito A, Murashima A, Wada Y, et al. Safety of Amlodipine in Early Pregnancy. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(15):e012093.
32. Bayliss H, Churchill D, Beevers M, Beevers DG. Anti-hypertensive drugs in pregnancy and fetal growth: evidence for "pharmacological programming" in the first trimester? *Hypertens pregnancy*. 2002;21(2):161-174.
33. Orbach H, Matok I, Gorodischer R, et al. Hypertension and antihypertensive drugs in pregnancy and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(4):301.e1-6.
34. Xie R, Guo Y, Krewski D, et al. Association between labetalol use for 619 hypertension in pregnancy and adverse infant outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;175:124-128.
35. Shekhar S, Gupta N, Kirubakaran R, Pareek P. Oral nifedipine versus intravenous labetalol for severe hypertension during pregnancy: a systematic review and meta analysis. *BJOG*. 2016;123(1):40-47.
36. Basso T, Lehner C, Lamprecht A, et al. 396. 'Nadolol use in pregnancy and Small for Gestational Age (SGA) newborns at term: a case series'. *Pregnancy Hypertens*. 2018;13:S143-S144.
37. Tanaka K, Tanaka H, Kamiya C, et al. Beta-Blockers and Fetal Growth Restriction in Pregnant Women With Cardiovascular Disease. *Circ J*. 2016;80(10):2221-2226.

38. Arrowsmith S, Kendrick A, Wray S. Drugs acting on the pregnant uterus. *Obstet Gynaecol Reprod Med.* 2010;20(8):241-247.
39. Yakoob MY, Bateman BT, Ho E, et al. The risk of congenital malformations associated with exposure to β -blockers early in pregnancy: a meta-analysis. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* 2013;62(2):375-381.