




DERLEME/REVIEW

Antihipertansif İlaçlar ve Teratojenite Alanında Güncel Araştırmalar

Current Research in the Field of Antihypertensive Drugs and Teratogenicity

Duygun Altıntaş Aykan¹ 

¹Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

ABSTRACT

Hypertensive disorders in pregnancy are among the most common medical complications of pregnancies worldwide. The decision to treat hypertension during pregnancy should be made considering the risks and benefits for both mother and fetus. Although the goal of hypertension treatment is to reduce the maternal risk, the agents chosen should be safe for the fetus. Long-term prognosis, estimated maternal risk, and expected fetal outcomes should be shared with the patient by a multidisciplinary management plan. In this study, the guidelines for the treatment of hypertension during pregnancy, the animal studies involving exposure to the antihypertensive drugs during pregnancy, and human pregnancy reports were examined. The safety and potential teratogenic effects of antihypertensive drugs during pregnancy have been reviewed.

Keywords: Teratogenicity, hypertension, antihypertensive agents, pregnancy.

ÖZET

Gebelikte hipertansif bozukluklar, dünya çapında gebeliklerin en yaygın tıbbi komplikasyonlarından. Gebelik sırasında hipertansiyonu tedavi etme kararı, hem anne hem de fetus için riskleri ve yararları göz önünde bulundurularak alınmalıdır. Hipertansiyon tedavisinin amacı maternal riski azaltmak olsa da, seçilen ajanlar fetus için güvenli olmalıdır. Uzun vadeli prognoz, tahmini maternal risk ve beklenen fetal sonuçlar multidisipliner bir yönetim planı oluşturularak hasta ile paylaşılmalıdır. Bu çalışmada, gebelik sırasında hipertansiyon tedavisine ilişkin kılavuzlar, antihipertansif ilaçların gebelikte maruziyeti ile ilgili hayvan çalışmaları ve insan gebelik raporları incelenmiştir. Antihipertansif ilaçların gebelikte kullanımının güvenliliği ve oluşabilecek potansiyel teratojenik etkileri derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Teratojenite, hipertansiyon, antihipertansif ajanlar, gebelik.

Giriş

Gebelikte hipertansif bozukluklar dünya çapında gebeliklerin %5-10'unu etkileyen tıbbi komplikasyonlardır. Maternal, fetal ve neonatal morbidite ve mortalitenin ana nedeni olmaya devam etmektedirler. Hipertansif annenin fetusu, intrauterin büyüme geriliği (preeklampsi vakalarının %25'i), prematürite (preeklampsi vakalarının %27'si) ve intrauterin ölüm (preeklampsi vakalarının %4'ü) açısından yüksek risk altındadır¹.

Hipertansiyon tedavisinin amacı maternal riski azaltmak olsa da, seçilen ajanlar fetus için etkili ve güvenli olmalıdır. Tüm antihipertansif ilaçlar plasentayı geçer. Bir ilacın değerine göre kullanılmasına yönelik iyi tasarlanmış randomize çalışmalardan elde edilen veriler sınırlıdır. Gebelikte yapılmış karşılaştırmalı etkinlik ve fetal güvenlik ile ilgili veriler birçok antihipertansif ilaç için yetersizdir. Gebelik sırasında antihipertansif ilaçlara maternal maruziyet sonrası olumsuz fetal ve neonatal sonuçlar bildirilmiş olsa da, mevcut çalışmaların önemli metodolojik zayıflıkları olması ve istatistiksel güçlerinin olmaması nedeniyle bu ilaçların gebelik ve fetus üzerindeki etkileri hakkında net sonuçlar çıkarmak çoğu kez mümkün olamamaktadır^{2,3}.

Bu alandaki karışıklığa ek olarak, tedavi edilmiş veya edilmemiş kronik hipertansiyonu olan annelerden doğan çocukların, normotansif annelerden doğan çocuklarla karşılaştırıldığında, konjenital malformasyonlar, özellikle kardiyak malformasyonlar için yüksek risk altında olduğunu öne süren çalışmalar bulunmaktadır⁴.

Bu çalışmada, gebelik sırasında hipertansiyon tedavisine ilişkin Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (European Society of Cardiology- ESC) Kılavuz İlkeleri, Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health) veri



tabanındaki (PubMed) literatürler ve Amerikan Kalp Derneği (American Heart Association- AHA) en son yayınları incelenmiştir. Antihipertansif ilaçların gebelikte kullanımının güvenliliği ve oluşabilecek potansiyel teratojenik etkileri derlenmiştir.

İlaç Sınıfına Göre Seçim ve Güvenlilik

Aşağıdaki ilaçlar, gebelikte kabul edilebilir bir güvenlik profiline sahip etkili antihipertansif ajanlar olarak sınıflandırılmaktadır. İlaç seçimi, maternal hipertansiyonun ciddiyetine, parenteral veya oral tedavinin uygun olup olmadığına, yan etkilere ve komorbiditelerin (örn. astım) varlığına bağlı olarak şekillenebilir. Ek faktörler, ülkeye göre değişebilen yerel uygulama, ilaç mevcudiyeti, lisans durumu (ilacın gebelikte endikasyon dışı olup olmadığı) ve maliyeti içerir. Antihipertansif ilaçlara yanıtın değişken olması, gebelik gibi spesifik popülasyonlarda karşılaştırmalı etkinlik hakkında genellemeler yapmayı zorlaştırmaktadır.

Beta Adrenerjik Bloker Ajanlar

Beta adrenerjik bloker ajanlar, resptörleri katekolaminler ile kompetitif bir mekanizma ile kapatarak bloke ederler. Böylece arteriyeldamar direncini düşürmek suretiyle antihipertansif etkilerini meydana getirirler. Ayrıca, miyokard üzerinde yaptıkları (-) inotrop etki sonucu kalp kontraktilesini azaltarak kalp hızını ve debisini azaltırlar.

Beta adrenerjik bloker ajanlar, gebelikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Bronkospazm yan etkisi sebebiyle astım yaygın bir kontrendikasyondur⁵. Maternal bradikardi ve birinci dereceden kalp bloğu diğer kontrendikasyonlardır.

- Labetalol (alfa ve beta adrenerjik bloker) bu sınıfta tercih edilen ilaçtır, çünkü deneysel modellerde yapılan çalışmalar, alfa bloke edici ajanların, uteroplasental kan akışını selektif olmayan veya beta-1 selektif blokerlerden daha fazla koruyabileceğini göstermiştir. Labetalol, nadir de olsa, maternal hepatotoksisite ile ilişkilendirilmiştir⁶.
- Karvedilol, alfa bloke edici aktiviteye sahip başka bir beta blokerdir, ancak gebelikte kullanımının sonuçları hakkında daha az bilgi vardır⁷.
- Metoprolol (beta-1 selektif bloker) ve pindolol (intrinsik sempatomimetik aktiviteye sahip beta bloker), hamile hastalardaki sınırlı verilere dayanarak labetalol için kabul edilebilir alternatifler olarak belirtilmektedir⁸.
- Atenolol ve propranololden genellikle kaçınıldığı görülmektedir.

Gebelikte labetalolün yaygın kullanımına rağmen, beta blokerlerin güvenliği, preterm doğum, fetal büyüme geriliği/gebelik yaşına göre küçük bebek, perinatal mortalite, neonatal apne, bradikardi ve hipoglisemi komplikasyonlarının yanı sıra^{2,9}, konjenital malformasyon riskinin arttığına dair tutarsız raporlar nedeniyle biraz tartışmalıdır^{4,10-13}. Verilerin beta bloker türüne göre analiz edilememesi dahil olmak üzere, ilk trimesterde maruz kalma zamanlamasındaki değişkenlik, kullanım süresi, endikasyonlardaki farklılıklar göz önüne alındığında sonuçların daha fazla araştırma ile desteklenmesi gerekmektedir.

On üç popülasyona dayalı vaka kontrol ve kohort çalışmasının birinci trimester oral beta-bloker maruziyetiyle ilişkili konjenital malformasyon riskini, hiç maruz kalmamaya karşılaştırmalı olarak inceleyen bir meta-analizde, majör konjenital malformasyonlarda genel bir artış olmadığı bildirilmektedir¹⁴. Bazı çalışmalarda, kardiyovasküler anomaliler, yarı dudak/damak, nöral tüp defektleri gibi organa özgü malformasyonlarla ilişkiler gözlemlendiği bildirilmektedir. Özellikle tedavi edilen ve tedavi edilmeyen maternal hipertansiyon ile ilişkili konjenital kalp anomalileri riskini inceleyen sistematik bir incelemede, beta-bloker tedavisi, tedavi uygulanmamasına kıyasla daha yüksek risk ile ilişkilendirilmiştir⁴.

Sonraki çalışmalar çelişkili sonuçlar bildirmiştir, ancak genel malformasyonlar veya kardiyak malformasyonlar riski, karıştırıcı faktörlerden (örn., hipertansiyon, obezite, diyabet) bağımsız, büyük bir göreceli veya mutlak risk artışı olmadığı konusunda güven verici olduğu bildirilmektedir¹⁰⁻¹³.

Kalsiyum Kanal Blokerleri

Kalsiyum kanal blokerleri, damar düz kası ve miyokard hücre membranında adrenerjik (α_1 , β_1) ve angiotensin II tip 1 reseptörlerin uyarılması ile çalışan, voltaja bağımlı L-Tipi yavaş kalsiyum kanallarını inhibe ederler. Damar düz kası ve miyokard hücrelerine Ca^{2+} girişini azaltır ve böylece sitosolik Ca^{2+} düzeyini düşürerek eksitasyon kontraksiyon ikili ilişkisini bozarlar, sonuçta vasodilatasyon meydana gelir.

Kalsiyum kanal blokerleri, gebeliğin ikinci yarısında tokoliz ve akut kan basıncını düşürmek için yaygın olarak kullanılmaktadır, ancak erken gebelikte fetal etkiler hakkında çok az bilgi mevcuttur. Yan etkiler arasında baş ağrısı, baş dönmesi, kızarma ve doza bağlı periferik ödem yer alır.

- Nifedipin, 1,4-dihidropiridin türevi bir kalsiyum antagonisti olup, özellikle miyokard hücreleri, koroner arterlerin düz kas hücreleri ve periferik damarlar üzerinde etkili olmaktadır. Nifedipin, gebelikte bu sınıfta en sık kullanılan ilaçtır. Anında salımlı hızlı etkili ve uzun salımlı formülasyonlarda yaygın olarak bulunur. Bazı ülkelerde orta etkili tablet formu (nifedipin geciktirici) da mevcuttur¹⁵.

- Nikardipin, dihidropiridin türevi bir kalsiyum antagonisti olup, iyi bir maternal ve fetal güvenlik profili ile gebelikte hipertansiyonun etkili bir tedavisidir¹⁶⁻¹⁸. Şiddetli hipertansiyonun acil tedavisi gerekiyorsa, devamlı intravenöz infüzyon olarak verilebilir. Orta derecede hipertansiyonu olan hastalarda veya şiddetli hipertansiyonun akut tedavisinden sonra oral tedaviye başlanabilir.

- Amlodipin, dihidropiridin türevi bir kalsiyum antagonisti olup, gebe olmayan hipertansiyonlu bireylerde yaygın olarak kullanılmasına rağmen, gebelikte kullanımına ilişkin çok az veri vardır¹⁹. Doğum sonuçlarıyla ilgili bir rapor, 231 gebeyi içeren bir Japon çalışmasında, 48'i birinci trimesterde amlodipine maruz kalan, 54'ü diğer antihipertansiflere maruz kalan ve 129'u hipertansiyonu olmasına rağmen herhangi bir ilaca maruz kalmayan gebeleri içermektedir. Fetal morfolojik anomalilerin oranı üç grupta benzer (yüzde 4.2-5.6 aralığında) bulunduğu, amlodipinin artan malformasyon riski ile ilişkili olmayabileceği bildirilmektedir¹⁹. Diğer dihidropiridinler (felodipin, nisoldipin, isradipin) hakkında daha az bilgi vardır.

- Verapamil ve diltiazem gibi nondihidropiridin türevi kalsiyum antagonistlerinin gebelikte maruziyeti ile ilgili raporlar az sayıda gebeyi içermektedir. Kalp atış hızını yavaşlatırlar ve atriyoventriküler iletimi yavaşlatabilirler ve bu nedenle aynı zamanda bir beta bloker alan hastalarda dikkatle kullanılmaları gerekir.

Santral Etkili Antiadrenejikler

Metildopa

Metildopa, bir aromatik aminoasit dekarboksilaz inhibitörüdür. Etki mekanizması henüz kesin olarak açıklanmamış olmasına rağmen, metildopa muhtemelen alfa-metilnorepinefrine metabolize olması sonucu alfa-adrenerjik reseptörlerin merkezi inhibitör etkilerini uyarak ve/veya plazma renin aktivitesinin azalmasıyla arteriyel basıncı düşürmektedir.

Fetüs için uzun vadeli güvenliği, diğer antihipertansif ajanlardan daha kapsamlı bir şekilde belgelenmiştir²⁰. Bununla birlikte, hafif etkili bir antihipertansif ajandır ve yavaş etki başlangıcına sahiptir (üç-altı saat). Birçok hasta bu oral ajanla kan basıncı hedeflerine ulaşamayabilmektedir veya yüksek dozlarda sedatif etkisinden rahatsız olabilmektedir.

Metildopa, hamilelik dışında yaygın olarak kullanılmasa da, özellikle yan etkiler gelişen veya diğer ilaçlara tolerans göstermeyen hastalarda yararlı olmaya devam etmektedir. Metildopa içeren bir klinik çalışma, bu ilaçla tedavi edilen gebe hastaların, labetalol ile tedavi edilenlere kıyasla daha iyi sonuçlara sahip olabileceğini göstermiştir²⁰.

Damar Düz Kasını Doğrudan Gevşetici İlaçlar

Hidralazin

Direkt arteriyolar vazodilatatör olan intravenöz hidralazin, gebelikte akut şiddetli hipertansiyonun tedavisinde uzun yıllardır yaygın olarak kullanılmaktadır. Hidralazin oral olarak alınabilmesine rağmen refleks

taşikardi ve sıvı retansiyonuna neden olabilmesi, beta bloker ile kombine edilmediği takdirde gebelikte kullanımını sınırlar.

Bir meta-analiz, labetalol ile karşılaştırıldığında hidralazinin yan etki oranlarında hafif bir artış olduğunu göstermiştir, ancak kanıtlar bir ilaca diğerine karşı kesin bir öneride bulunmak için yeterli değildir²¹.

Diüretikler

- Tiazid benzeri diüretikler (klortalidon veya indapamid), distal tubulus kıvrımlarının başlangıç bölgesinde “Na⁺, Cl⁻ transport”unu inhibe ederek Na⁺ geri emilimini bozarlar. Tiazidler, artmış fetal anomali riski ile ilişkilendirilmemiştir, ancak gebeliğin fizyolojik plazma volümü genişlemesini azaltıcı etkileri, kullanımlarını sınırlamıştır. Diüretiklere gebelikte hipertansiyon tedavisi için yalnızca, klinik olarak aşırı hacim yüklenmesi (kronik böbrek hastalığı veya kalp yetmezliği) ile ilişkili hipertansiyon için endike olduğunda veya diğer ajanlar kan basıncı hedeflerine ulaşmada başarılı olmadığında başlanmalıdır. Plazma hacmi, ilaç dozu ve diyet sodyum alımının nispeten sabit olduğu varsayılarak, tedaviye başlandıktan sonraki ilk iki hafta içinde değişken derecelerde azalır. İlk iki haftadan sonra, renin anjiyotensin sisteminin telafi edici uyarımı meydana gelir ve plazma hacmi artar, ancak genellikle başlangıca geri dönmez. Diüretik kullanımına ilişkin sınırlayıcı faktör, plazma hacmindeki bu düşüşün uteroplasental perfüzyonu azaltabileceğidir.

- Loop diüretikleri, henle kulpunun kalın çıkan kolunda etkilidirler. Hamilelik sırasında pulmoner konjesyon ile kalp yetmezliğinin tedavisinde tercih edilen yaklaşımdır. Hacim tek başına loop diüretiği ile yeterince kontrol edilemiyorsa bir tiazid diüretik eklenebilir. Loop diüretikleri, hipertansiyona ödem eşlik ettiğinde doğum sonrası da etkili olabilir.

Selektif Alfa-2 Adenoreseptör Agonisti

Klonidin

Klonidin, metildopa ile benzer bir etki mekanizmasına sahiptir ve gebelikte ciddi olmayan hipertansiyonun tedavisi için etkili bir ilaç olabilir²². Ancak rahatsız edici yan etkileri olduğu ve aniden kesildiğinde hipertansiyonun rebound olasılığı olduğu için diğer ajanlar tercih edilmektedir. Klonidin, transdermal bir yama olarak bulunduğundan, oral antihipertansif ilaç alamayan hastalar için özellikle yararlıdır.

Gebelikte Kaçınılması Gereken Antihipertansif İlaçlar

Selektif Beta Blokerler: Atenolol ve Propranolol

- Atenolol (beta-1 selektif bloker), hamileliğin erken döneminde kullanıldığında doğumda plasental ve fetal ağırlık azalması ile ilişkilendirilmiştir ve daha iyi güvenlik profiline sahip etkili bir ilaç mevcutsa genellikle bundan kaçınılır²³.

- Propranolol ve diğer selektif olmayan beta blokerlerden de genellikle kaçınılır. Gebe uterusun miyometrial gevşemesi beta-2-adrenerjik reseptör aracılı bir süreç olduğundan (tokoliz için beta-adrenerjik reseptör agonistleri kullanılır) uterus kasılmasını artırabilirler.

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (ACEİ), Anjiyotensin Reseptör Blokerleri (ARB), Direkt Renin İnhibitörleri

ACEİ, bir dekapeptid olan angiotensin I'nin bir oktapeptid olan angiotensin II (AII) ye dönüşümü katalize eden ACE'yi inhibe ederek güçlü bir vazokonstriktör olan AII'nin oluşumunu engellemek suretiyle etki ederler. Bu ilaçlar, aynı zamanda bir kininaz olan ve bradikinini parçalayarak inaktive eden ACE'yi inhibe ederek vazodilatör bir peptid olan bradikinini düzeylerini yükseltirler. Böylece, vazokonstriksiyon önlenir ve vazodilatasyon sonucu periferik damar direnci düşer.

ARB'lerin etki mekanizmasında ise AT1 reseptörlerinin blokajı bulunur. Angiotensin II hipertansif ve diğer olumsuz etkilerinin çoğunu AT1 reseptörleri aracılığıyla gösterirler. ARB'ler, AT1 reseptörlerini selektif olarak bloke eden güçlü ve uzun etkili nonpeptid ajanlardır.

Gebelikte ACEİ, ARB'ler veya doğrudan renin inhibitörleri tedavisi başlatılmaz ve gebelik planlayan kadınlarda bunları kesip başka bir ajana geçilir²⁴. Bu ilaçların, gebeliğin ikinci yarısında fetal maruziyet durumunda önemli fetal renal anormallikler ile ilişkili olduğu belirtilmektedir.

Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri (MRA)

MRA'ların (örn. spironolakton, eplerenon) gebelikte hipertansiyon tedavisi için kullanılması genellikle önerilmez. MRA'lar aldosteron'un mineralokortikoid reseptörüne bağlanmasını kompetitif bir şekilde inhibe eder. Distal tübüle ve toplayıcı tübüllerin kortikal bölümlerine etki yaparak transepitelial elektriksel potansiyel farkını azaltır. Sonuçta sodyum reabsorpsiyonu ve potasyum salgılanmasını azaltır. Bu ilaçlar diüretik özellikte olup, tuza duyarlı hipertansiyon ve hiperaldosteronizmi olan hastalarda kan basıncını düşürür.

•Spironolakton, birinci kuşak MRA olup, mineralokortikoid reseptörü (MR) üzerinde çok güçlü bir antagonistik etkiye sahiptir, ancak androjen ve progesteron reseptörleri gibi diğer steroid reseptörlerine de bağlanarak jinekomasti gibi yan etkilere yol açar. İkinci nesil bir MRA olan eplerenon, bu istenmeyen hormonal yan etkileri sınırlar ve MR için daha fazla seçiciliğe sahiptir. Her iki ilaç da böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda hiperkalemi ile ilişkilidir. Spironolakton plasentayı geçer ve hamilelikte güvenli olduğu hiçbir zaman kanıtlanmamıştır. Spironolaktonun anti-androjenik aktivitesi, özellikle erkek fetüsler üzerinde bir endişe kaynağı olmaktadır. Hayvan çalışmalarında, gebe ratların yüksek dozlarda spironolaktonla tedavi edilmesinden sonra erkek fetüslerde feminizasyon bildirilmiştir²⁵.

•Eplerenon, yaklaşık 20 yıl önce piyasaya sürülen ve anti-androjenik özelliklere sahip olmayan bir MRA'dır. Eplerenonun insan gebeliği için güvenli olup olmayacağı bilinmemektedir, çünkü bu ilaçla ilgili deneyimler az sayıda gebe çalışmasıyla sınırlıdır²⁶. Epiteyal sodyum kanalı inhibitörü amilorid, hiperaldosteronizm veya Liddle sendromu olan gebe hastaları tedavi etmek için nadiren kullanılmıştır ve olumlu sonuçlara sahip vaka raporları olduğu bildirilmektedir²⁷.

Nitroprussid

Sodyum nitroprussid, antihipertansif etkilerini doğrudan arteriyoller düz kas gevşemesi yaparak periferik damar direncini düşürmek suretiyle gösterir. Sınırlı sayıda klinik deneyim ve fetal siyanür zehirlenmesi olasılığı, nitroprussidin gebelikte kullanımını kısıtlamıştır. Nitroprussid, refrakter şiddetli hipertansiyonun acil kontrolü için son çare ajan olarak belirtilmektedir; acil durumda kullanımı kısa bir süre ile sınırlandırılmalıdır²⁸.

Hipertansiyonun Önlenmesi ve Preeklampsi

Yüksek veya orta preeklampsi riski taşıyan kadınlara 12. haftadan 36-37.haftalara kadar günde 100-150 mg aspirin almaları önerilmektedir²⁹. Düşük kalsiyumlu diyet alımı olan kadınlarda preeklampsinin önlenmesi için kalsiyum takviyesi önerilmektedir³⁰. Vitamin C ve E takviyesinin ise preeklampsi riskini azaltmadığı, 2,5 kg'ın altındaki doğum ağırlığı ve olumsuz perinatal sonuçlarla daha sık ilişkili olduğu bildirilmektedir³¹.

Şiddetli Hipertansiyon Tedavisi

Şiddetli hipertansiyonun akut tedavisi için birinci basamak ajan olarak intravenöz olarak labetalol veya hidralazin verilmesi önerilmektedir. Kan basıncında hızlı ve büyük bir düşüş meydana gelebileceğinden, akut şiddetli hipertansiyonun acil tedavisi için birinci basamak seçenekler olarak labetalol, hidralazin veya anında salınan hızlı etkili nifedipin benzer şekilde güvenli ve etkili olarak kabul edilmektedir³². Sodyum nitroprussid sadece son tercih edilen ilaç olarak kullanılmalıdır, çünkü uzun süreli tedavinin fetal siyanür zehirlenmesi riskini artırdığı bildirilmektedir³³. ACE inhibitörleri, ARB'ler ve direkt renin inhibitörleri ise kesinlikle kontrendike olarak belirtilmektedir.

Hafif-Orta Şiddette Hipertansiyon Tedavisi

Metildopa, beta-blokerler (labetalol) ve kalsiyum antagonistleri (nifedipin) tercih edilen ilaçlardır³⁴. Beta-blokerler, kalsiyum antagonistlerinden daha az etkili görünmektedir ve fetal bradikardi, büyüme geriliği ve

hipoglisemiye neden olabilmektedir. Dolayısıyla, atenololden kaçınılmak üzere, bunların türü ve dozu dikkatli bir şekilde seçilmelidir.

Gebelik öncesinde hipertansiyonu olan kadınlar, olumsuz fetal ve neonatal sonuçlar nedeniyle kontrendike olan ACE inhibitörleri, ARB'ler ve direkt renin inhibitörleri dışındaki mevcut tedavilerine devam edebilecekleri belirtilmektedir. Plazma hacmi preeklampside azalır, bu nedenle, düşük doz furosemidin kullanılabilmesi oligüri durumları olmadığı sürece, diüretik tedavisinden kaçınılmalıdır. Eklampsinin önlenmesi ve nöbetlerin tedavisi için magnezyum sülfat önerilir, ancak kalsiyum kanal blokerleriyle beraber sinerjistik etki yaparak hipotansiyon riski oluşturması kullanımını sınırlamaktadır³⁵.

Hipertansiyon ve Emzirme

Emzirme, emziren annede kan basıncını artırmaz. Emziren anne tarafından alınan tüm antihipertansif ilaçlar anne sütüne geçer³⁶. Antihipertansif ilaçların çoğunun anne sütündeki konsantrasyonları, anne plazmasındakine benzer olan propranolol ve nifedipin dışında çok düşük konsantrasyonlarda bulunur.

Sonuç

Gebede hipertansiyon tanısı konduğunda, tedavinin başlanacağı kan basıncına ve hedef kan basıncına karar verilmesi ve fetüsü olumsuz etkileyebilecek ilaçlardan kaçınılması önemlidir. Labetalol veya orta etkili/uzatılmış salımlı nifedipin ilk tercih olarak belirtilmektedir. Hedef kan basıncını elde etmek ve sürdürmek için gerekirse oral hidralazin eklenebilmektedir. Metildopa en güvenilir ajan olarak kabul edilebilir, ancak hedef kan basıncına ulaşmadaki yavaşlık kullanımını sınırlamaktadır. ACE inhibitörleri, ARB'ler ve direkt renin inhibitörleri, teratojenite potansiyelleri nedeniyle gebeliğin her aşamasında kontrendikedir. Uzun vadeli prognoz, tahmini maternal risk ve beklenen fetal sonuçlar multidisipliner bir yönetim planı oluşturularak hasta ile paylaşılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková R, De Bonis M et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018;39:3165-241.
2. Fitton CA, Steiner MFC, Aucott L, Pell JP, Mackay DF, Fleming M et al. In-utero exposure to antihypertensive medication and neonatal and child health outcomes: a systematic review. *J Hypertens* 2017;35:2123.
3. Boesen EI. Consequences of in-utero exposure to antihypertensive medication: the search for definitive answers continues. *J Hypertens* 2017; 35:2161.
4. Ramakrishnan A, Lee LJ, Mitchell LE, Agopian AJ. Maternal Hypertension During Pregnancy and the Risk of Congenital Heart Defects in Offspring: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatr Cardiol* 2015;36:1442.
5. Booker WA, Siddiq Z, Huang Y, Ananth CV, Wright JD, Cleary KL et al. Use of Antihypertensive Medications and Uterotronics During Delivery Hospitalizations in Women With Asthma. *Obstet Gynecol* 2018;132:185-92.
6. Clark JA, Zimmerman HJ, Tanner LA. Labetalol hepatotoxicity. *Ann Intern Med* 1990;113:210.
7. Tanaka K, Tanaka H, Kamiya C, Katsuragi S, Sawada M, Tsuritani M et al. Beta-Blockers and Fetal Growth Restriction in Pregnant Women With Cardiovascular Disease. *Circ J* 2016;80:2221.
8. Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100:369.
9. Kayser A, Beck E, Hoeltzenbein M, Zinke S, Meister R, Weber-Schoendorfer C et al. Neonatal effects of intrauterine metoprolol/bisoprolol exposure during the second and third trimester: a cohort study with two comparison groups. *J Hypertens*. 2020;38:354-61.
10. Fisher SC, Van Zutphen AR, Werler MM, Lin AE, Romitti PA, Druschel CM et al. Maternal Antihypertensive Medication Use and Congenital Heart Defects: Updated Results from the National Birth Defects Prevention Study. *Hypertension*. 2017;69:798.
11. Duan L, Ng A, Chen W, Nguyen J, Shen AY, Lee MS. β -Blocker Exposure in Pregnancy and Risk of Fetal Cardiac Anomalies. *JAMA Intern Med*. 2017;177:885.
12. Bateman BT, Heide-Jørgensen U, Einarsdóttir K, Engeland A, Furu K, Gissler M et al. β -Blocker Use in Pregnancy and the Risk for Congenital Malformations: An International Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2018;169:665.
13. Bergman JEH, Lutke LR, Gans ROB, Addor MC, Barisic I, Caverro-Carbonell C et al. Beta-Blocker Use in Pregnancy and Risk of Specific Congenital Anomalies: A European Case-Malformed Control Study. *Drug Saf*. 2018;41:415.
14. Yakoub MY, Bateman BT, Ho E, Hernandez-Diaz S, Franklin JM, Goodman JE et al. The risk of congenital malformations associated with exposure to β -blockers early in pregnancy: a meta-analysis. *Hypertension*. 2013;62:375.
15. Easterling T, Mundle S, Bracken H, Parvekar S, Mool S, Magee LA, von Dadelszen P et al. Oral antihypertensive regimens (nifedipine retard, labetalol, and methyldopa) for management of severe hypertension in pregnancy: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394:1011.
16. Sridharan K, Sequeira RP. Drugs for treating severe hypertension in pregnancy: a network meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84:1906.

17. Qi H, Qin J, Ren L, Li L, Lan L, Yan Y et al. Efficacy of low-dose nifedipine for emergent treatment of severe postpartum hypertension in maternal intensive care units: An observational study. *Pregnancy Hypertens*. 2020;21:43.
18. Nij Bijvank SW, Hengst M, Cornette JC, Huigen S, Winkelen AV, Edens MA et al. Nifedipine for treating severe antepartum hypertension during pregnancy: Nine years of experience in more than 800 women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022;101:1017.
19. Mito A, Murashima A, Wada Y, Miyasato-Isoda M, Kamiya CA, Waguri M et al. Safety of Amlodipine in Early Pregnancy. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e012093.
20. Magee LA, CHIPS Study Group, von Dadelszen P, Singer J, Lee T, Rey E 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;123:1143.
21. Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ*. 2003;327:955.
22. Rothberger S, Carr D, Brateng D, Hebert M, Easterling TR. Pharmacodynamics of clonidine therapy in pregnancy: a heterogeneous maternal response impacts fetal growth. *Am J Hypertens* 2010;23:1234.
23. Lydakis C, Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. *Am J Hypertens*. 1999;12:541.
24. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med*. 2006;354:2443.
25. Hecker A, Hasan SH, Neumann F. Disturbances in sexual differentiation of rat fetuses following spironolactone treatment. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1980;95:540.
26. Morton A, Laurie J. Eplerenone in the management of resistant hypertension with obstructive sleep apnoea in pregnancy. *Pregnancy Hypertens* 2017;7:54.
27. Caretto A, Primerano L, Novara F, Zuffardi O, Genovese S, Rondinelli M. A Therapeutic Challenge: Liddle's Syndrome Managed with Amiloride during Pregnancy. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2014;2014:156250.
28. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P; Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36:416.
29. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high-risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017;377:613–22.
30. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6:CD001059.
31. Xu H, Perez-Cuevas R, Xiong X, Reyes H, Roy C, Julien P et al. An international trial of antioxidants in the prevention of preeclampsia (INTAPP). *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202:239.e1–239.e10.
32. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol*. 2020;135:e237.
33. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. ASH position paper: Hypertension in pregnancy. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009;11:214–25.
34. 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;123:40–7.
35. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;359:1877–90.
36. Beardmore KS, Morris JM, Gallery ED. Excretion of antihypertensive medication into human breast milk: A systematic review. *Hypertens Pregnancy* 2002;21:85–95.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Duygun Altıntaş Aykan
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı
Kahramanmaraş, Türkiye
e-mail: altintasduygun_dr@yahoo.com

Geliş tarihi/ Received: 17.01.2023**Kabul tarihi/Accepted:** 28.04.2023