

## **IPERTENSIONE IN GRAVIDANZA**

### **OBIETTIVI DELLA TERAPIA ANTIPERTENSIVA IN GRAVIDANZA**

L'obiettivo della terapia antipertensiva in gravidanza è rappresentato dal prolungamento della gestazione, necessario per ridurre i rischi connessi alla prematurità fetale.

Tuttavia non sempre è opportuno far proseguire la gravidanza; anzi alcune volte l'unica cura risolutiva consiste nell'espletamento del parto: rimuovere la gravidanza significa eliminare la causa che genera l'ipertensione ed allontanare il feto da un ambiente a lui ostile. Il Timing del parto rappresenta il punto cardine dell'assistenza dell'ipertesa, e si basa sulla valutazione delle condizioni materne, fetali, neonatali.

All'atto della decisione terapeutica, i rischi materni assumono una sorta di priorità: l'eclampsia, l'insufficienza renale acuta, il distacco di placenta, le poussees ipertensive, ed altre patologie secondarie all'ipertensione, rappresentano indicazioni assolute al taglio cesareo; l'espletamento del parto viene ad essere l'unico intervento terapeutico possibile. Se le condizioni materne permettono di proseguire la gravidanza, si passa alla valutazione dei rischi fetali: indicazione assoluta all'espletamento del parto è rappresentata dalla sofferenza fetale acuta. In caso di sofferenza fetale subacuta, IUGR, CTG poco reattivo, flussi alterati/centralizzazione del circolo, indicazioni relative al taglio cesareo, la scelta terapeutica dovrà considerare i rischi neonatali, primi fra tutti la prematurità polmonare, le possibilità di assistenza intensiva neonatale, la risposta alla terapia medica.

Tuttavia questa distinzione non è sempre così netta, ma molto spesso i due livelli di valutazione, rischi materni e fetali, si embricano e progrediscono di pari passo.

In effetti, le cattive condizioni materne costringono il feto in un ambiente sfavorevole che, portando ad alterazioni fetali, aggravano una situazione già di per se drammatica.

Nell' IPERTENSIONE IN GRAVIDANZA qualora si decida di procrastinare l'espletamento del parto, si dovrà adottare un trattamento medico atto a prolungare la gravidanza, fin al raggiungimento di un'epoca gestazionale che garantisca la maturità fetale.

Il farmaco di prima scelta nella terapia antipertensiva in gravidanza deve mostrarsi capace di ridurre la pressione arteriosa in modo efficace e graduale, evitando repentini cambiamenti pressori che potrebbero determinare variazioni del flusso placentare.

Deve altresì raggiungere precocemente il controllo della pressione arteriosa: la tempestività consente di ridurre di molto l'incidenza di patologie materno-fetali (1).

Oltre alla maneggevolezza, e quindi alla possibilità di somministrazione orale che ne garantisce l'uso domiciliare, un'altra caratteristica che deve accomunare queste sostanze è l'affidabilità a lungo termine, per evitare il più possibile l'ospedalizzazione.

Pur essendo indispensabili, questi sopra menzionati non sono gli unici requisiti richiesti: in effetti il farmaco antipertensivo utilizzato in gravidanza deve, soprattutto, essere sicuro per la madre e per il feto-neonato, con scarsi effetti collaterali, e deve prevenire la patologia secondaria dell'ipertensione, incluse le *pulseés* ipertensive, per le quali si richiede molto spesso la somministrazione endovenosa.

## **FARMACI IMPIEGATI PER L' IPERTENSIONE IN GRAVIDANZA**

Poiché il meccanismo patogenetico alla base dell'ipertensione gestazionale è rappresentato dalla mantenuta reattività vascolare materna allo stimolo adrenergico, nella terapia vengono utilizzati tre gruppi principali di farmaci: ad azione simpaticolitica centrale; ad azione periferica competitiva con i recettori alfa e beta adrenergici; ad azione vasodilatatrice diretta. In quest'ultimo gruppo si collocano marginalmente anche il solfato di magnesio ed i calcio antagonisti.

### **Agenti centrali**

Tra gli agenti simpaticolitici centrali utilizzati in gravidanza si annoverano l'alfa-metil-Dopa e la Clonidina.

### **Alfa-metil-Dopa**

Presente sul mercato fin dal 1964, è stato il primo agente antipertensivo impiegato in gravidanza. L'Alfa-metil-Dopa è un agonista alfa<sub>2</sub>-adrenergico che, attraverso un'azione simpaticolitica centrale, riduce le resistenze vascolari periferiche, e quindi la pressione sanguigna, pur non variando significativamente la frequenza e la gittata cardiaca, né il flusso plasmatico renale. Nonostante gli effetti cardiovascolari vantaggiosi, questa sostanza possiede una efficacia terapeutica modesta: si ottiene il

controllo totale della pressione arteriosa soltanto in ortostatismo e a dosaggi elevati, tali da implicare pesanti effetti collaterali materni (alla dose di 1-3g/die contro i 150-200mg/die utilizzati nell'ipertensione al di fuori della gravidanza). Perciò se da un lato l'alfa-metil-Dopa viene utilizzata nella terapia dell'ipertensione lieve e moderatamente grave, dall'altro non può essere impiegato durante le crisi ipertensive, situazioni nelle quali assume una maggiore indicazione la somministrazione endovenosa di Clonidina (2). Quantunque abbia determinato alcuni casi di ipotensione fetale, l'alfa-metil-Dopa è considerato sicuro per la madre e per il feto, e quindi come tale, farmaco da poter utilizzare nella ipertensione cronica in gravidanza. Somministrato preferibilmente per via orale, è ben assorbito nel tratto gastroenterico, ma subisce un effetto di primo passaggio a livello epatico, per cui la sua biodisponibilità è solo del 25%. Una dose orale di alfa-metil-Dopa produce un effetto massimo antipertensivo in 4-6 ore, che persiste per 24 ore. Possiede una emivita di circa 2 ore, ed è escreto per via renale. Nonostante la sicurezza dell'alfa-metil-Dopa in gravidanza sia stata recentemente dimostrata, un trattamento prolungato può comportare effetti collaterali materni anche a bassi dosaggi: sedazione, depressione, ipotensione posturale, secchezza delle fauci, positività del test di Coombs diretto nel 10-20% delle pazienti; tra gli effetti che intervengono raramente, vanno menzionati l'anemia emolitica, che compare in meno del 5% delle pazienti e che richiede la sospensione della terapia, accanto a febbre, alterazione della funzionalità epatica, granulocitopenia e trombocitopenia (4-6). Dosaggio: 750-4000mg/die per os, suddivisi in tre-quattro somministrazioni.

### **Clonidina**

La Clonidina è un farmaco agonista alfa<sub>2</sub>-adrenergico, che esplica i suoi effetti a livello cardiocircolatorio: inducendo una vasodilatazione sistemica ed una bradicardia, determina la diminuzione del ritorno venoso e della gittata cardiaca, mentre non variano il flusso plasmatico renale e la filtrazione glomerulare. Ne deriva una riduzione della pressione arteriosa, che raggiunge l'effetto massimo in due ore, e che persiste per circa sei ore. Ben tollerata dopo somministrazione orale, presenta stessa efficacia clinica, stessi dosaggi terapeutici ed effetti collaterali della alfa-metil-Dopa, ma a differenza di questa, viene impiegata per via endovenosa nel trattamento delle crisi ipertensive (3). Dosaggio: 150-1200 microgrammi/die per os, in due tre somministrazioni. 150-300 microgrammi ev. fino a quattro volte al giorno.

### **Beta-Bloccanti**

Fin dal 1964 i beta-bloccanti sono stati utilizzati in gravidanza per il trattamento di patologie cardiovascolari e tiroidee (7). Agendo sui recettori beta-presinaptici,

questi farmaci riducono il rilascio dei neurotrasmettitori (8): ciò determina una diminuzione dell'attività simpatica cardiaca con inotropismo e cronotropismo negativi e riduzione della gittata cardiaca e della pressione arteriosa. Nell'ambito dei beta-bloccanti, si ritrovano meccanismi d'azione differenti: Atenololo e Metoprololo, sono considerati "bloccanti specifici beta1 o cardioselettivi", poiché capaci di bloccare i recettori beta1 a basse dosi, mentre agiscono sui recettori beta2 solo a dosaggi elevati. Per contro il Pindololo, Oxprenololo e Acetabulolo, esplicano una attività simpaticomimetica, e quindi a differenza di altri, non riducono significativamente né la frequenza, né la gittata cardiaca. Dati i loro scarsi effetti collaterali, i beta-bloccanti sono considerati sicuri per la madre e per il feto (9), e quindi impiegati nel trattamento dell'ipertensione in gravidanza. Oltre ad essere terapeuticamente efficaci, determinano una graduale riduzione della pressione arteriosa, pur non inducendo ipotensione posturale, ed attenuano anche gli aumenti pressori che si verificano durante l'esercizio fisico. Inoltre esplicano un effetto preventivo nei confronti della nefropatia, oltreché antiaggregante piastrinico nella preeclampsia. I beta-bloccanti sono poco indicati in presenza di malattie polmonari ostruttive croniche, ed in caso di diabete mellito; per i loro effetti cardiodepressivi non devono essere somministrati in pazienti con insufficienza cardiaca e renale.

## **Labetalolo**

Nell'ambito dei beta-bloccanti, merita una attenzione particolare il Labetalolo, in grado di bloccare tanto i recettori beta1, quanto quelli alfa; possiede altresì una modica azione beta2-agonista, per la quale riduce il tono della muscolatura uterina. L'effetto antipertensivo di questo farmaco si esplica attraverso il blocco dei recettori beta1, con vasodilatazione arteriolare e riduzione delle resistenze periferiche vascolari, senza variazioni della frequenza e della gittata cardiaca (10). Come gli altri beta bloccanti, il Labetalolo è terapeuticamente efficace, non determina ipotensione posturale, neanche in caso di ipovolemia, e possiede un effetto antiaggregante piastrinico; tuttavia rispetto all'alfa-metil-Dopa non presenta grossi vantaggi. **Poiché implica scarsi effetti collaterali, viene ritenuto sicuro per la madre e per il feto e quindi utilizzato nel trattamento dell'ipertensione in gravidanza.** Il Labetalolo è somministrato preferibilmente per os, ma può essere utilizzato anche per via endovenosa, soprattutto in caso di crisi ipertensive (11), grazie alla sua rapida, ma breve azione. Ben assorbito attraverso il tratto gastroenterico, subisce un metabolismo di primo passaggio a livello epatico, tale da accreditargli una biodisponibilità di appena il 25%; ha una emivita di 6 ore.

Dosaggio: 600-2400mg/die per os in 2-3 somministrazioni (10). Per via endovenosa richiede dosi crescenti di 20, 40, 60, 80mg ogni 10 minuti, fino ad un massimo di

300mg (12). Alternativamente può essere somministrato per infusione costante alla dose di 0.5mg/Kg all'ora, che viene aumentata ogni 30 minuti fino ad un massimo di 3mg/Kg all'ora (13).

### **Atenololo, Metoprololo**

Sono beta-bloccanti cardioselettivi, che non esplicano effetti simpaticomimetici. Somministrati preferibilmente per via orale, **in gravidanza non hanno mostrato complicazioni materno-fetali** (14), soprattutto del sistema nervoso centrale, data la loro scarsa liposolubilità. Devono essere usati con cautela in pazienti affetti da asma, diabete, e fenomeno di Raynaud.

Dosaggio Atenololo: 100-200mg/die per os, in due somministrazioni. Metoprololo: 50-200mg/die per os in due somministrazioni.

### **Propranololo**

Utilizzato negli Stati Uniti fin dal 1976, il Propranololo è un beta-bloccante che agisce a livello dei recettori beta1 e beta2, ma a differenza di altre sostanze appartenenti allo stesso gruppo, non possiede attività simpaticomimetica. Poiché altamente liposolubile, è in grado di attraversare la barriera emato-liquorale; questo implica molto spesso manifestazioni a carico del sistema nervoso centrale, quali sonnolenza, stato confusionale, depressione psichica, insonnia. Nonostante l'utilizzo del Propranololo in gravidanza abbia provocato in passato alcuni casi di morte fetale (15), l'associazione con altri farmaci, quali Idralazina, non rileva una maggiore incidenza di complicanze materno-fetali, ed evidenzia una buona capacità di controllo della pressione in gravidanza, che si mantiene al di sotto di 140/90 mmHg (16).

Dosaggio: 40-480mg/die per os, in due-tre somministrazioni.

### **Vasodilatatori periferici**

I vasodilatatori periferici più utilizzati in gravidanza sono rappresentati da Idralazina e Diazossido, che esplicano effetti antipertensivi agendo direttamente sulla muscolatura liscia perivascolare (17).

### **Idralazina**

Derivato idrazinico, è un vasodilatatore arteriolare che non possiede effetti a livello venoso. L'Idralazina diminuisce le resistenze vascolari sistemiche, stimolando il rilasciamento della muscolatura liscia arteriolare; ne deriva una ridotta pressione

arteriosa media e conseguentemente una risposta riflessa simpatica barocettore-mediata, che tenta di contrastare l'effetto ipotensivo diretto, con tachicardia ed aumento della gittata cardiaca. Nonostante l'Idralazina possa essere somministrata per via orale ed intramuscolare, nell'ipertensione in gravidanza è preferita la terapia endovenosa. Infatti la somministrazione orale è gravata da una variabile velocità di metabolizzazione a livello epatico, che diversifica gli individui cosiddetti "acetilatori rapidi" dagli "acetilatori lenti". I Primi differiscono dai secondi per un più elevato metabolismo di primo passaggio, una più bassa biodisponibilità, ed un effetto antipertensivo inferiore agli stessi dosaggi. Inoltre per essere efficace, la somministrazione orale, data la scarsa biodisponibilità (30%), implica dosaggi elevati, non tollerati dalle pazienti; dosi superiori a 300mg/die possono determinare la comparsa di una sindrome lupica caratterizzata da artralgie, mialgie, febbre ed eruzioni cutanee. Attualmente l'impiego di questo vasodilatatore sembra essere limitato al trattamento delle crisi ipertensive che richiedano una ipotensione drastica ed immediata. In caso di terapia con Idralazina endovena, e a maggior ragione in associazione con altri antipertensivi, sarebbe opportuno monitorare il circolo con cateterismo cardiaco polmonare. L'Idralazina somministrata per via orale, è ben assorbita nel tratto gastrointestinale, ma subisce un metabolismo di primo passaggio nel fegato, per cui la sua biodisponibilità è del 26-50%. Si ritrova nel sangue legata per l'85% alle proteine plasmatiche, dove raggiunge la massima concentrazione entro due ore dalla somministrazione. Anche se ha una emivita di 2-3 ore, possiede una capacità di legame con le pareti muscolari delle arteriole energica e duratura, per cui gli effetti vascolari persistono più a lungo rispetto alle concentrazioni ematiche. Nonostante sia considerata sicura per la madre e per il feto, studi eseguiti in Scandinavia, hanno dimostrato l'insorgenza di una trombocitopenia fetale (18), secondaria all'uso di Idralazina, tale da mettere in discussione l'impiego del vasodilatatore in gravidanza. I più comuni effetti collaterali materni sono rappresentati da cefalea, tachicardia, palpitazioni, sudorazioni e vampate di calore, molti dei quali possono essere evitati associando tale farmaco ad un diuretico, all'alfa-metil-Dopa o ad un beta-bloccante.

Dosaggio: 100-400mg/die per os, in tre-quattro somministrazioni. Per via endovenosa: dose di carico di 20 milligrammi, seguita da una infusione continua di 2-20mg/h, secondo la risposta della pressione diastolica.

## **Diazossido**

Ha le stesse caratteristiche farmacologiche dell'Idralazina: potente vasodilatatore periferico, riduce le resistenze vascolari e la pressione arteriosa con meccanismo diretto, mentre per via simpatica riflessa induce tachicardia e aumento della gittata

cardiaca. Somministrato preferibilmente per via endovenosa, il Diazossido è un farmaco dotato di una azione efficace e duratura, tale da renderlo idoneo al trattamento delle crisi ipertensive in gravidanza. Tuttavia molto spesso le brusche variazioni della pressione arteriosa che determina, sono responsabili, da un lato di ipossia fetale, per improvvisa e drastica riduzione del flusso placentare (19), dall'altro di ictus cerebrale ed infarto miocardico materno, caratteristiche queste che tendono a limitarne l'utilizzo. Nonostante provochi ritenzione idrica e salina, questi effetti non si rendono manifesti, in quanto tale vasodilatatore viene utilizzato solo per breve periodi di tempo.

Dosaggio: miniboli ev. di 50-100 mg ad intervalli di 10-15 min

### **Minoxidil**

Potente vasodilatatore arteriolare, è il più efficace farmaco antipertensivo utilizzato negli Stati Uniti. Come l'Idralazina, il Minoxidil induce un effetto antipertensivo per riduzione delle resistenze periferiche, accompagnato a tachicardia riflessa, aumento della gittata cardiaca, e ritenzione idrica e salina, manifestazioni queste che rendono necessaria la sua associazione con un diuretico o con un beta-bloccante. Somministrato preferibilmente per via orale, è indicato nei casi di ipertensione grave, oltre che nei pazienti con insufficienza renale. Il Minoxidil è ben assorbito nel tratto gastrointestinale, si ritrova in circolo non legato alle proteine plasmatiche, e viene metabolizzato a livello epatico. Ha una emivita di circa 4 ore, anche se l'effetto ipotensivo che ne deriva persiste per 24 ore, poiché si lega alle pareti muscolari delle arteriole, caratteristica che accomuna tutti i vasodilatatori periferici. Tra gli effetti collaterali va menzionata l'ipertricosi al viso, che compare dopo 3-6 settimane di terapia, e che scompare con la sospensione del farmaco.

Dosaggio: il trattamento è iniziato con 5 mg una volta al giorno, ed è aumentato da 5 a 10mg al giorno ogni 2-3 giorni fino a raggiungere una dose totale di 100 mg.

### **Impiego dei vasodilatatori**

I vasodilatatori periferici sono farmaci estremamente efficaci nel ridurre la pressione arteriosa: esercitano un effetto antipertensivo brusco se somministrati per via endovenosa, caratteristica che li rende particolarmente adatti per le gravi crisi ipertensive. Tuttavia sono poco efficaci se somministrati per os, a causa della loro scarsa biodisponibilità (25%) e variabile metabolizzazione epatica. Possono determinare effetti collaterali notevoli, sia materni che fetali, specialmente se utilizzata per via endovenosa: nella donna si rilevano tachicardia, aumento della

gittata cardiaca, e con una dose di Idralazina superiore a 300mg/die una sindrome lupica.

## **Solfato di magnesio**

Il Solfato di magnesio è un farmaco che agisce efficacemente sia sul sistema nervoso centrale che periferico, ed estrinseca un'azione curaro-simile a livello vascolare, responsabile di una vasodilatazione arteriolare imponente con rapida riduzione della pressione arteriosa. Quest'effetto di per se vantaggioso ai fini terapeutici, è estremamente brusco, e si accompagna ad una diminuzione del flusso utero-placentare, ed ipossia fetale, fenomeni che concorrono a limitare la sua applicazione in gravidanza alle sole crisi ipertensive, specialmente in caso di eclampsia imminente o conclamata. Nonostante il Solfato di magnesio riduca la mortalità materna e fetale in corso di crisi eclamptiche (20), numerosi sono gli svantaggi che derivano dalla sua somministrazione: accanto a quelli minori, rappresentati dalla scarsa maneggevolezza del farmaco, utilizzabile solo per via endovenosa, si affiancano effetti collaterali notevoli, quali depressione cardiorespiratoria materna e neonatale e riduzione del flusso placentare, con conseguente ipossia e morte fetale. Va inoltre menzionata la possibilità di pericolo in caso di sovradosaggio, per la mancanza di un antidoto. In conclusione, il solfato di magnesio è un farmaco da utilizzare con prudenza, solo in caso di crisi ipertensive, e non deve essere impiegato nella terapia d'attacco dell'ipertensione gestazionale.

## **Calcio antagonisti**

**Un discorso a parte meritano i calcioantagonisti maggiori, farmaci di elezione nell'ipertensione gestazionale.**

In base alla potenza ed alla specificità d'azione, si possono distinguere tre gruppi farmacologici principali: le Diidropiridine, capeggiate dalla Nifedipina, che agiscono sui canali del calcio della muscolatura liscia vascolare ed attivano la Calcio-ATPasi, le Fenilalchilamine e le Benzodiazepine, i cui capostipiti sono rispettivamente Verapamil e Diltiazem, più efficaci a livello miocardico. Bloccando il flusso di calcio extracellulare attraverso i canali lenti di membrana ed interferendo con il rilascio dello ione dai depositi, questi farmaci sono in grado di impedire l'interazione actina-miosina e conseguentemente l'accoppiamento eccitazione-contrazione. Il meccanismo con cui i Calcio antagonisti esplicano la loro azione va ricondotto ad una serie di possibilità: blocco del gate d'ingresso, competizione con gli ioni calcio al gate sul lato esterno della membrana plasmatica, modificazioni del canale o interferenza con il passaggio degli ioni calcio, interferenza con il rilascio di calcio attivato, sul cancello del lato interno della membrana cellulare. Studi in vitro su



arterie miometriche di ratto (21) hanno dimostrato come i calcioantagonisti maggiori possano interferire con la quota di calcio extracellulare: elevate concentrazioni di KCl, determinando una depolarizzazione delle membrane citoplasmatiche, consentono l'apertura di canali PDC, e l'ingresso di calcio nelle fibrocellule muscolari lisce vascolari, a cui seguiva la loro contrazione. Poiché l'aggiunta di un calcioantagonista al preparato induceva una decontrazione dei miociti, si è ipotizzata un'interferenza di questa sostanza con l'ingresso del calcio attraverso i canali di membrana. Sperimentalmente si è anche dimostrata l'incapacità dei calcioantagonisti di impedire la contrazione indotta dalla noradrenalina, risultato questo che confermerebbe il coinvolgimento anche del calcio dei depositi nel determinismo ipertensivo in gravidanza. Nell'ambito dei calcioantagonisti Maggiori, una nota a parte meritano le Diidropiridine ed in particolare la Nifedipina, un potente vasodilatatore periferico, che interagisce efficacemente coi canali del calcio della muscolatura liscia vascolare. Per contro non verranno presi in dettaglio Verapamil e Diltiazem, più efficaci a livello cardiaco, con scarsi effetti sui canali del calcio, strutture che sono alla base del determinismo patogenetico ipertensivo.

## **Nifedipina**

La Nifedipina per la sua efficacia, maneggevolezza, e sicurezza, è a tutt'oggi il farmaco più utilizzato nell'ipertensione in gravidanza, tanto nelle crisi ipertensive, che nel trattamento cronico. Agendo sui canali selettivi del calcio, tale sostanza inibisce il flusso dello ione attraverso il sarcolemma e stimola la Calcio-ATPasi e lo scambio tra sodio e calcio. Mediante studi sperimentali condotti confrontando vasi di ratti normotesi con quelli ipertesi, si è potuto dimostrare come la Nifedipina esplichi sostanzialmente la sua azione attraverso l'attivazione della pompa del Calcio ATPasi-dipendente (22). E poiché questa attivazione si ottiene a concentrazioni minori nelle membrane di ratti ipertesi rispetto a quelli normotesi, si può supporre nel determinismo ipertensivo anche la presenza di alterazioni di membrana delle miocellule. Questa osservazione coincide anche con le nostre sperimentazioni cliniche (23). In clinica a dosaggi terapeutici la Nifedipina agisce fundamentalmente a livello vascolare: induce una potente vasodilatazione periferica, con drastica riduzione delle resistenze sistemiche, e conseguentemente del lavoro cardiaco e del consumo di ossigeno; determina una coronarodilatazione, con aumento del flusso e dell'apporto di ossigeno al cuore; provoca una venodilatazione, con riduzione del precarico e del riempimento ventricolare. Nonostante sia un potente vasodilatatore, tale sostanza esercita degli effetti anche a livello cardiaco: agisce sul nodo seno atriale, sul sistema di conduzione e sul miocardio, con effetto cronotropo, batmotropo ed inotropo negativi. In vivo la Nifedipina esplica maggiormente la sua efficacia per via orale e sublinguale, mentre è poco indicata la somministrazione

endovenosa, perché fotosensibile e scarsamente solubile. La somministrazione endovenosa di Nifedipina induce inoltre una ipotensione arteriosa che per via riflessa determina una attivazione beta recettoriale a livello miocardico, con effetti paradossi calcio agonisti che aumentano il lavoro ed il consumo di ossigeno cardiaco. Viceversa nella somministrazione orale e sublinguale mancano i riflessi simpatici, mentre resta invariata l'azione vasodilatatrice periferica e coronarica e prevale quindi l'azione antipertensiva, cosicché la somministrazione orale è quella elettivamente utilizzata in clinica. Nonostante gli effetti negativi che ne possono derivare, la somministrazione endovenosa non è del tutto preclusa nel trattamento dell'ipertensione: si possono infatti ottenere soddisfacenti risultati se associata a dei beta-bloccanti. Nella somministrazione orale la Nifedipina viene assorbita per il 65% attraverso il tratto gastroenterico, compare nel sangue dopo circa 20 min. e raggiunge la massima concentrazione in due ore. Legata per il 90% alle proteine plasmatiche, è metabolizzata a livello epatico, ed è escreta per il 90% attraverso la via renale, per il 10% per via intestinale. La somministrazione sublinguale rispetto a quella orale presenta alcuni vantaggi: una maggiore quota assorbita, ed una più rapida comparsa degli effetti (5 in). Per quanto riguarda gli effetti collaterali, essi sono rappresentati da: cefalea, vampate, tosse, tachicardia, edema, nausea ed affaticamento. In conclusione, la Nifedipina è un farmaco razionale: il calcio intracellulare è attivato nell'ipertensione gestazionale, mentre non lo è nell'ipertensione cronica e nella gravidanza normotesa. Oltre a possedere effetti terapeutici rapidi, è un potente vasodilatatore coronarico e periferico, che può essere utilizzato per un trattamento protratto di PIH; è efficace per via sublinguale nelle crisi ipertensive, previene la nefropatia, ed è sicuro per il feto, con scarsi effetti collaterali materni: tachicardia, vampate, edemi periferici. Come le altre Diidropiridine, la Nifedipina deve essere considerata un vasodilatatore alla stregua di Idralazina, Minoxidil e Diazossido, dai quali tuttavia si differenzia per una maggiore efficacia nelle persone anziane e nell'ipertensione con bassa renina. E' inoltre stata a lungo utilizzata in corso di crisi ipertensive da sola od in associazione ad altri farmaci, tra cui diuretici alfa e beta-bloccanti, simpaticolitici centrali, vasodilatatori. L'importanza delle Diidropiridine in gravidanza è stata recentemente avvalorata da studi sperimentali, che confermano un possibile coinvolgimento delle prostaglandine nel determinismo fisiopatologico ipertensivo (24): in effetti è stata dimostrata la possibilità che la Nitrendipina possa contrastare la vasocostrizione prostaglandine-mediata.

Dosaggio nifedipina: 40-120mg/die per os.

## Lacidipina

La lacidipina è un diidropiridinico di nuova generazione, caratterizzato da selettività, potenza, gradualità e lunga durata d'azione. Rispetto alle altre sostanze dello stesso gruppo, esplica i suoi effetti esclusivamente a livello vascolare, non influenzando sulla contrattilità e frequenza cardiaca: determina un imponente e prolungato controllo della pressione arteriosa, sia per os che per ev, ed una graduale comparsa degli effetti antipertensivi, pur mantenendo le fluttuazioni circadiane. Inoltre induce una vasoprotezione generalizzata che consente di prevenire od arrestare l'evoluzione delle lesioni vascolari associate all'ipertensione.

Questo nuovo calcio antagonista orale è ben assorbito nel tratto gastrointestinale, e raggiunge la massima concentrazione plasmatica in 1-2 ore ma subisce un effetto di primo passaggio a livello epatico, per cui la biodisponibilità è solo del 30%. Tuttavia, una emivita di circa 20 ore consente alla lacidipina una sola somministrazione giornaliera. La massima concentrazione plasmatica si ottiene in 1-2 ore.

I prodotti del suo metabolismo vengono eliminati per via biliare; ciò rende tale farmaco l'antipertensivo di prima scelta, in caso di alterata funzionalità renale.

Tra gli effetti collaterali vanno menzionati cefalea, flushing, vertigini, edema, astenia, palpitazioni, che generalmente si riducono dopo il periodo iniziale di terapia.

Dosaggio lacidipina: 8mg-32mg/die per os.

## **FARMACI DA EVITARE NEL TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE IN GRAVIDANZA.**

Diverse classi di farmaci antipertensivi sono state utilizzate in gravidanza, ma la presenza di gravi effetti collaterali fetali, materni, o la non rispondenza alle modificazioni patogenetiche ed emodinamiche caratteristiche della sindrome ipertensiva gestazionale ne prescrivono l'impiego.

### **Diuretici**

I Diuretici sono farmaci antipertensivi, che riducono gittata cardiaca e pressione sanguigna inibendo il riassorbimento di NaCl e di acqua a livello dei tubuli renali. Nonostante siano farmaci elettivi nell'ipertensione essenziale, sono controindicati in gravidanza, poiché implicano, a dosaggi terapeutici, effetti emodinamici sfavorevoli, quali vasocostrizione arteriolare e riduzione del volume sanguigno materno (25).

Una correlazione altamente significativa tra terapia con diuretici e riduzione del volume plasmatico è stata dimostrata sperimentalmente: la somministrazione in gravidanza implica, nei primi tre-cinque giorni di trattamento, una transitoria contrazione del volume sanguigno, con riduzione della gittata cardiaca e della pressione arteriosa, che a quattro-sei settimane dall'inizio del trattamento, per effetto di meccanismi compensatori renali, vira verso valori normali, senza tuttavia raggiungerli. Quindi la terapia con diuretici in gravidanza deve essere assolutamente evitata o interrotta, in quanto la diminuzione del volume plasmatico aggrava la condizione già esistente di emoconcentrazione, con ulteriore aumento delle resistenze periferiche. Inoltre, la somministrazione di questi antipertensivi comporta il più delle volte effetti collaterali importanti, quali ipopotassiemia materna (26), squilibri elettrolitici e trombocitopenia fetale (27), che contribuiscono a limitarne l'utilizzo.

### **Ganglioplegici**

Appartengono a questo gruppo la Guanetidina ed la Betanidina, farmaci che non rientrano nel protocollo terapeutico dell'ipertensione in gravidanza a causa dei loro effetti collaterali imponenti: diminuzione del volume plasmatico e del flusso utero-placentare, ipotensione posturale grave, e mortalità perinatale nel 9. 2-21% dei casi (28).

### **ACE-Inibitori**

Sono farmaci che abbassano la pressione arteriosa principalmente per diminuzione delle resistenze periferiche vascolari; la gittata e la frequenza cardiaca, così come il flusso plasmatico renale e la filtrazione glomerulare non risultano significativamente modificati. L'inibizione dell'enzima di conversione dell'angotensina, l'inattivazione della chininasi II, e l'aumento delle prostaglandine sono i tre meccanismi, ACE-inibitori-mediati, che concorrono all'effetto vasodilatatore. Il Captopril è il farmaco più studiato del gruppo; somministrato sperimentalmente nell'animale, si è dimostrato capace di attraversare in quantità considerevoli la barriera emato-encefalica, e di ridurre il flusso di sangue utero-placentare, con depressione neonatale, oltreché maggiore incidenza di aborti e morte fetale (29). Anche nell'uomo, la somministrazione degli ACE-inibitori non si è dimostrata priva di conseguenze; tosse non produttiva, neutropenia, proteinopenia, rash cutaneo, ipercaliemia, per l'inibizione della secrezione di aldosterone, accanto a ipotensione fetale, ritardo di crescita, oligodramnios, anuria, malformazioni scheletriche, morte fetale e neonatale (30,31). I molteplici effetti collaterali materno-fetali, la scarsa conoscenza delle reali possibilità terapeutiche di queste sostanze, e l'innumerabile schiera di farmaci efficaci e sicuri a disposizione, rendono gli ACE-inibitori non adatti

alla terapia dell'ipertensione in gravidanza, considerando anche che nel determinismo ipertensivo non è implicata direttamente l'angiotensina, che è ridotta, quanto piuttosto l'aumentata sensibilità vascolare agli stimoli pressori.

### **Reserpina**

Nonostante sia un farmaco efficace e sicuro nel trattamento dell'ipertensione essenziale lieve e moderata, non può essere utilizzata: oltre ad essere teratogena, implica a livello fetale ostruzioni nasali, disturbi della respirazione e della regolazione termica (1). Non meno gravi sono gli effetti collaterali materni, primo fra tutti una sindrome depressiva che, in alcuni casi, può portare al suicidio.

### **Ketanserina**

È un antagonista selettivo dei recettori S<sub>2</sub> serotoninergici, che blocca anche i recettori alfa<sub>1</sub> adrenergici; presumibilmente entrambi gli effetti contribuiscono all'azione antipertensiva della sostanza. La Ketanserina è un vasodilatatore arteriolare e venoso, che riducendo il pre-carico ed il post-carico, diminuisce la pressione arteriosa, pur conservando il flusso plasmatico renale e la filtrazione glomerulare. Gli effetti sulla frequenza cardiaca sono differenti a seconda della via di somministrazione. Solo recentemente si è pensato alla Ketanserina come ad un possibile antipertensivo in gravidanza: studi sperimentali hanno infatti dimostrato come questo farmaco riesca ad abbassare in modo soddisfacente la pressione sanguigna in pazienti con preeclampsia severa durante il travaglio, senza modificare la frequenza cardiaca, né indurre effetti sfavorevoli (32). Nonostante questi risultati apparentemente incoraggianti, gli studi in vivo hanno dimostrato solo una modesta efficacia antipertensiva, simile a quella dell'alfa-metil-Dopa (33), che tuttavia varia da paziente a paziente a seconda della dose somministrata, ed una alta incidenza di effetti collaterali, quali vertigini e sedazione. Quindi a tutt'oggi non si conosce la reale validità della Ketanserina in gravidanza, che solo da poco sta cominciando ad essere considerata.

### **Sedativi e tranquillanti**

Non sono stati dimostrati effetti positivi di questi farmaci sull'ipertensione in gravidanza (34). Anzi, l'impiego di questi farmaci che hanno effetto sul metabolismo epatico possono teoricamente ridurre l'efficacia di una terapia antipertensiva a seguito dell'induzione enzimatica provocata. L'utilizzo dei barbiturici deve perciò essere limitato alle fasi finali della gravidanza, nel caso in cui le condizioni dell'ipertesa sono tali da poter presupporre l'insorgenza di crisi convulsive eclamptiche.

## **SCHEMI DI TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE IN GRAVIDANZA**

Il trattamento farmacologico adottato nell'ipertensione in gravidanza, per essere razionale, deve tenere conto di numerose variabili: effetti emodinamici, meccanismi patogenetici alla base dell'azione antipertensiva, caratteristiche dei singoli farmaci.

Qui di seguito esamineremo i procedimenti terapeutici più idonei da adottare in relazione al grado di ipertensione.

### **Ipertensione gestazionale moderata (PAD<110)**

E' caratterizzata dall'aumento delle resistenze sistemiche e dalla riduzione del volume plasmatico; richiede l'impiego dei calcio antagonisti (**nifedipina 40mg/die**), eventualmente associato all'infusione di albumina (25-50mg/die) per ripristinare la volemia o correggere l'iponchiazia (albuminemia al di sotto di 3,0g/dl), se presente, secondo la formula: mg di albumina da somministrare= 2 x (incremento desiderato in g/dl x peso corporeo in Kg x 0.4).

### **Ipertensione gestazionale severa (PAD>/110 mmHg) e preeclampsia**

Una pressione diastolica superiore o uguale a 110 mmHg o una proteinuria significativa, o l'emergenza di danno degli organi bersaglio, sono segni prognostici e clinici peggiorativi. In queste condizioni, è verosimile che a livello cellulare si presentino un deficit funzionale delle membrane plasmatiche.

La terapia va quindi improntata sui calcio antagonisti: **nifedipina 40-60mg/die** da sola, o 60-120 mg/die in eventuale associazione a 25-50 mg/die di albumina, e completata con beta-bloccanti, quali **labetalolo 200-400 mg/die o atenololo 100 mg/die**.

### **Ipertensione cronica e gestosi sovrapposta**

Presenta due possibilità evolutive: nella prima il letto vascolare uterino possiede le stesse caratteristiche della gravidanza normotesa. Col procedere della gravidanza, ne conseguirà un adattamento vascolare che richiederà una riduzione od una sospensione dei farmaci. Se la paziente era sottoposta prima della gravidanza a terapia, questa dovrà essere riconsiderata in base alle esigenze attuali, preferendo

un trattamento con beta-bloccanti. Vanno comunque evitati tanto i farmaci diuretici quanto quelli ACE-inibitori.

La seconda possibilità evolutiva si esplica sul versante opposto: in questo caso, l'adattamento vascolare proprio della gravidanza non si svolge, per cui la trofoblastizzazione procede come nell'ipertensione gestazionale. Tutto ciò determina un aumento dei livelli pressori diastolici dopo la ventesima settimana o una proteinuria significativa. In tal caso si parla di ipertensione cronica con "gestosi" sovrapposta: la paziente sarà sottoposta alla stessa terapia dell'ipertesa gestazionale grave.

Qualora la donna abbia iniziato un trattamento farmacologico già prima della gravidanza, questo va sospeso, sostituendolo con un'associazione di calcio antagonisti: nifedipina 40-120mg/die, se necessario albumina: 25-50mg/die, beta-bloccanti: atenololo 100mg/die, oppure con vasodilatatori: idralazina 75mg/die.