

Antihypertensive Treatment for Sever Preeclampsia

Fuxia Chen

Obstetric of Suzhou Municipal Hospital, Suzhou Jiangsu
Email: redpeachand@163.com

Received: Mar. 23rd, 2018; accepted: Apr. 17th, 2018; published: Apr. 24th, 2018

Abstract

Gestational hypertension remains a leading cause of maternal and fetal morbidity and mortality, primarily caused by complications from severe hypertension. Effective and stable pressure can reduce the potential complications of pregnant women, how to effectively and steadily reduce the pressure to be further discussed. Labetalol and nifedipine are currently the first choice of antihypertensive drug during pregnancy; the adverse reaction of the corresponding needs to pay attention to.

Keywords

Severe Preeclampsia, Antihypertensive, Therapy, Labetalol, Nifedipine

重度子痫前期的降压治疗

湛福霞

苏州市立医院本部产科, 江苏 苏州
Email: redpeachand@163.com

收稿日期: 2018年3月23日; 录用日期: 2018年4月17日; 发布日期: 2018年4月24日

摘 要

妊娠期高血压病是产科导致母儿严重危害的疾病, 尤其是重度子痫前期严重高血压导致的并发症更是孕妇致病和死亡的主要原因。有效平稳的降压可降低孕妇潜在并发症的风险, 如何安全有效、平稳的降压有待进一步探讨。盐酸拉贝洛尔、硝苯地平目前为妊娠期高血压降压药的首要选择, 其相应的不良反应需引起重视。

关键词

重度子痫前期, 降压, 治疗, 盐酸拉贝洛尔, 硝苯地平

Copyright © 2018 by author and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

妊娠期高血压是全球严重危害母婴健康的疾病。据统计, 妊娠期高血压疾病占全球孕产妇死亡原因的第三, 在欧洲占孕产妇死亡原因 10%, ICU 监护率 36%~66% [1] [2]。在中国 2013 年 6 月~11 月北京地区 15 家医院对 15,194 名孕产妇统计显示: 妊娠期高血、子痫前期、重度子痫前期的发生率分别为 4.4%, 2.7%, 1.8%, 是导致早产, 高剖宫产率及小于胎龄儿的重要原因。该研究显示其病的发生与产妇的体重指数, 孕期体重增加, 妊娠期糖尿病, 妊娠合并糖尿病, 孕期前三月胆固醇升高及孕晚期高密度脂蛋白等密切相关, 饮食、肥胖、糖尿病、高脂血症等是高血压的重要危险因素[3]。重度子痫前期是指血压持续升高(收缩压 ≥ 160 mmHg)和(或)舒张 ≥ 90 mmHg, 或出现孕妇器官损害, 亦或有胎盘或胎儿的受累。重度子痫前期的降压目的是快速平稳地使母体血压降至安全范围内, 预防心脑血管意外和胎盘早剥、胎死宫内和弥漫性血管内凝血等严重母胎并发症。子痫大多在高血压的基础上有出现头晕头痛、视物不清、烦躁不安等自觉症状, 若血压仍未控制随时可能发生子痫, 有研究显示对高血压患者早期规范化干预, 可明显降低子痫的发生率 42.6% ($1.15 \pm 0.15/1000$ to $0.62 \pm 0.09/1000$)及母体严重并发症的发病率 16.7% ($2.4\% \pm 0.10\%$ Vs $2.0\% \pm 0.15\%$) [4]。

2. 降压时机

目前对降压时机及降压的目标水平存在一定争议, 各国尚无统一的标准。美国推荐 BP $\geq 160/105$ mmHg 开始进行降压, 但没有明确降压目标; 中国推荐 BP $\geq 160/110$ mmHg 开始降压治疗, 建议控制 SBP140~155 mmHg, DBP90~105 mmHg。对重度高血压($\geq 160/110$ mmHg)应用抗高血压治疗达成共识, 对于轻中度高血压(收缩压 140~159 mmHg, 舒张压 90~109 mmHg)进行降压治疗决策不十分明确, 积极的降低血压或药物本身都可能抑制胎儿生长并使胎儿暴露于这些药物的潜在有害风险中。

妊娠期高血压 2015 指南提出为避免发生母胎严重并发症, 延长胎儿孕周, 对 SBP140 mmHg $\geq$ 和或 DBP90 mmHg $\geq$ 的高血压患者可用降压药, 但血压不低于 130/80 mmHg; 无终末器官损害者血压控制在 120~139/80~89 mmHg。在出现严重高血压或发生器官损害时, 降压幅度不能太大, 过程力求平稳, 以保证子宫胎盘血流灌注, 以平均动脉压的 10%~25%为宜, 24~48 小时达至稳定。CHIPS Trail [5]选取 981 例孕 14 至 33 + 6 周的非蛋白尿高血压孕妇或妊娠期高血压患者, 其初始 DBP 波动于 90~105 mmHg 间, 一组为严格控制 DBP85 mmHg, 另一组则少于干预目标控制 DBP100 mmHg, 研究结果显示: 少于干预组较严重控制组发生重度高血压(BP $\geq 160/110$ mmHg)的机率明显增加(40.6% Vs 27.5%), 重度高血压患者其低体重儿, 早产儿, 肝酶升高, 血小板降低, 母体严重并发症, 孕妇延长住院率的发生均明显增加, 统计学意义明显($P < 0.05$)。降压治疗对子痫前期、肺水肿、胎儿或新生儿死亡、早产或 SGA 等母儿结局无明显影响, 但降压治疗使进展为重度高血压的风险明显降低。

3. 降压的安全性

对重度子痫前期患者并发严重高压或合并终末器官损伤时需尽早及时降压治疗，以短效制剂，静脉用药为主，降压目标建议在数分钟至几小时内快速降压，首先控制血压下降幅度在平均动脉压的10%~25%为宜，再逐步降低血压并稳定于140/90 mmHg左右，血压稳定后可改口服降压；无终末器官损伤的患者可口服降压，可采取联合用药更有利血压控制。用药过程中应密切监测血压强调稳定降压，尽量避免母体血压骤升或骤降，以防因血压过高过低引起胎儿宫内缺氧、脑血管意外及胎盘早剥等严重并发症。

重度子痫前期血压控制不良可导致脑卒中的发生，英国CMACE研究显示血压控制不良是导致妊娠期高血压患者死亡的最常见原因，2006~2008年间18例因妊娠期高血压死亡的妇女中有12例死于脑出血或脑梗塞[6]，对28例重度子痫前期并发脑卒中患者的回顾性研究结果显示：脑卒中动脉出血92.6% (25/27)，其中24例脑卒中患者SBP均值达175 mmHg(波动于159~198 mmHg)，SBP $\geq$ 160 mmHg者占95.8% (23/24)，相对DBP $\geq$ 110 mmHg的患者只占12.5(3/24)，研究显示SBP的水平可能与脑卒中的发生关系更为密切，重度子痫前期患者时应注意SBP的降低，以减少脑血管意外的发生。

4. 降压药物的选择

选择降压药物的原则：不影响心脏排血量；不影响肾血流量；不影响胎盘灌注；对胎儿无害。目前妊娠期高血压推荐常用的口服降压药有硝苯地平，盐酸拉贝洛尔[7]。口服药物控制血压不理想可使用静脉用药，目前常用的静脉用药有酚妥拉明、拉贝洛尔、尼卡地平。

盐酸拉贝洛尔：是一种肾上腺素能受体阻滞剂，选择性阻滞 α_1 、 β 肾上腺受体，相较于传统的 β 受体阻滞剂，其可将子宫胎盘血流维持在较高水平，目前是广泛用于妊娠期高血压的降压药物，禁用于脑溢血、心动过缓、传导阻滞及支气管哮喘患者。用法：初始时静脉注射用药20 mg，持续2 min，随后每隔10分钟给予20~80 mg的剂量，如先给予20 mg，然后40 mg，随后80 mg，再80 mg，国内每日最大剂量220 mg，国外可达300 mg。持续静脉输注1~2 mg/min可代替间歇给药，血压在给药后5~10 min内开始降低，持续3~6小时。Meta [8]分析了363对母体-新生儿结局，从母体及胎儿有效率和安全性对比硝苯地平与盐酸拉贝洛尔。结果如下：硝苯地平 Vs 盐酸拉贝洛尔，母体：严重高血压(6/187 Vs 15/176)，母体严重并发症(6/125 Vs 8/131)，低血压(1/176 Vs 0/176)，母体死亡(0/166 Vs 1/157)，副反应(19/106 Vs 32/101)，剖宫产(58/151 Vs 56/143)；胎儿：胎心率异常(2/166 Vs 8/157)，胎死宫内(13/121 Vs 18/157)，新生生死亡(3/116 Vs 10/105)，5分钟低Apgar(2/45 Vs 4/44)，NICU住院(32/166 Vs 39/157)。拉贝洛尔无低血压病例，对持续严重高血压的降压效果低于硝苯地平，致胎心率异常及新生儿死亡的发生率较高，但统计学意义均不明显。对拉贝洛尔长期使用需在其分娩时需告知用药情况，警惕新生儿并发症的发生。

硝苯地平：是第一代钙拮抗剂，起效迅速，是治疗重度子痫前期常用药之一，但因其与硫酸镁合用可能会引起难以控制的低血压，对其药的使用有争议，国内指南推荐5~10 mg tid 或 q6 h 口服，24小时总量不超过60 mg，硝苯地平用于重度子痫前期是安全有效的。控释片拜新同30 mg/片1~2次/日为指南一线降压药物。Firoz [9]等的一系统性回顾性研究，选取了15个随机对照实验(915例妊高症妇女)，口服硝苯地平与其它降压药物(肼苯达嗪、盐酸拉贝洛尔)相比。硝苯地平有较高的降低母体持续重度高血压率，较肼苯达嗪，[84%，RR 1.07, 95%CI 0.98~1.17]，较盐酸拉贝洛尔[100%，RR 1.02 95%CI 0.95~1.09]。少于2%妇女发生血压过低，在对母体及胎儿预后结局方面与其他降压药相比无统计学意义。对硝苯地平服用后低血压的发生，Brown [10]等通过对硝苯地平不同剂型的对比，研究提示长效的硝苯地平片较硝苯地平胶囊可相对减少低血压的发生，(3/31 versus 1/33; RR 3.19. 95%CI 0.35 to 29.10)但统计学意义不明显，研究显示长效缓释片的硝苯地平可能更有利于血压的稳定下降。

其它降压药如：肼苯达嗪很长时间被选为重度妊娠高血压的首选降压药，可通过直接扩张外周小动脉而降低血压。2004 年的一项研究显示当时肼苯达嗪的用药首选择达 90%，盐酸拉贝洛尔和硝苯地平分别仅占 7%，2% [11]。2013 年的一项研究显示作为一线降压的选择率中静脉盐酸拉贝洛尔(57%)，肼苯达嗪(33%)硝苯地平(9%) [12]。有研究分析肼苯达嗪与其它药物进行比较，其在降低持续重度高血压的治疗上无显著优势，却更容易引起母儿不良反应：母体副反应多如呕吐、头痛、口干等，增加母体低血压发生，即使减少肼苯达嗪的用量，低血压仍有发生，增加剖宫产率，增加母体少尿概率，增加胎心率异常的发生率等[13] [14]，限制了在妊娠期的用药，现已不作为妊娠期高血压的首选用药。尼卡地平是第三代的钙离子拮抗剂，广泛用于急性重度高血压的控制。用法：以 2~10 ug/kg/min 静脉监测血压，根据血压变化每 10 分钟调整剂量。有研究显示尼卡地平在急性重度子痫前期患者紧急降压治疗中的应用是有效的，静脉给药可使 70%重度妊娠期高血压患者在 23 分钟内达于了目标降压，91%患者在 130 分钟内达到了目标血压，可显著降低血压，增加孕妇心搏出量，但不改变胎盘灌注[15]。Nooij LS [16]等尼卡地平与盐酸拉贝洛尔比较，两者在紧急降压的治疗中的有效率相当，但尼卡地平出现更多的母体副作用如产妇有头痛、恶心呕吐、和心动过速，而拉贝洛尔有更多的新生儿副作用如新生儿低血压。

重度子痫前期患者稳定平稳的降压可降低孕妇心脑血管意外、胎盘早剥的发生，应强调平稳降压，减少血压波动度，改善患者及新生儿远近期预后。临床实际中重度子痫前期患者常病情复杂，变化快，血压波动较大，尤其稍有活动可导致血压明显升高，因此针对重度子痫前期患者的稳定降压仍有待进一步探讨，尤其对每个病人产前产时的病情需进行个体化的降压治疗。

参考文献

- [1] Say, L., Chou, D., Gemmill, A., Tuncalp, O., Moller, A.B., Daniels, J., Lmezoglu, A.M., Temmerman, M. and Alkema, L. (2014) Global Causes of Maternal Death: A WHO Systematic Analysis. *The Lancet Global Health*, 2, e323-e333. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70227-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70227-X)
- [2] Saucedo, M., Deneux-Tharaux, C. and Bouvier-Colle, M.H., French National Experts Committee on Maternal Mortality (2013) Ten Years of Confidential Inquiries into Maternal Deaths in France, 1998-2007. *Obstetrics & Gynecology*, 122, 752-760. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31829fc38c>
- [3] Zhu, Y.C., Yang, H.X., Wei, Y.M. and Zhu, W.W. (2017) Analysis of Correlation Factors and Pregnancy Outcomes of Hypertensive Disorders of Pregnancy—A Secondary Analysis of a Random Sampling in Beijing, China. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 30, 751-754. <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1186161>
- [4] Shields, L.E., Wiesner, S., Klein, C., Pelletreau, B. and Hedriana, H.L. (2017) Early Standardized Treatment of Critical Blood Pressure Elevations Is Associated with a Reduction in Eclampsia and Severe Maternal Morbidity. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*.
- [5] Magee, L.A., von Dadelszen, P., Singer, J., Lee, T., Rey, E., Ross, S., Asztalos, E., Murphy, K.E., Menzies, J., Sanchez, J., et al. (2016) The CHIPS Randomized Controlled Trial (Control of Hypertension in Pregnancy Study): Is Severe Hypertension Just an Elevated Blood Pressure? *Hypertension*, 68, 1153-1159. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07862>
- [6] (2011) Centre for Maternal and Child Enquiries (CMACE) Saving Mothers' Lives: Reviewing Maternal Deaths to Make Motherhood Safer: 2006-2008. The Eighth Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG*, 118, 1-203. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2010.02847.x>
- [7] World Health Organization (2011) WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia and Eclampsia. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241548335_eng.pdf
- [8] Shekhar, N.G. and Kirubakaran, R. (2016) Oral Nifedipine versus Intravenous Labetalol for Severe Hypertension during Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BJOG*, 123, 27-40.
- [9] Firoz, T., Magee, L.A. and MacDonell, K. (2014) Oral Antihypertensive Therapy for Severe Hypertension in Pregnancy and Postpartum: A Systematic Review. *BJOG*, 121, 1210-1218. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12737>
- [10] Brown, M.A., Buddle, M.L., Farrell, T. and Davis, G.K. (2002) Efficacy and Safety of Nifedipine Tablets for the Acute Treatment of Severe Hypertension in Pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 187, 1046-1050. <https://doi.org/10.1067/mob.2002.126294>

- [11] Heazell, A.E.P., Mahomoud, S. and Pirie, A.M. (2004) The Treatment of Severe Hypertension in Pregnancy: A Review of Current Practice and Knowledge in West-Midlands Maternity Units. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **24**, 897-898. <https://doi.org/10.1080/01443610400018874>
- [12] Anonymous (2013) What Treatment Did You Use in Your Last Case of Hypertensive Emergency in Pregnancy? Quick Poll. *Obstetrics & Gynecology*.
- [13] Cornette, J., Buijs, E.A. and Duvekot, J.J. (2016) Ketanserin versus Dihydralazine for the Treatment of Severe Hypertension in Early-Onset Preeclampsia: A Double Blindrandomized Controlled Trial. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, **47**, 89-95. <https://doi.org/10.1002/uog.14836>
- [14] Magee, L.A., Cham, C., Waterman, E.J. and Ohlsson, A. (2003) Hydralazine for Treatment of Severe Hypertension in Pregnancy: Meta-Analysis. *BMJ*, **327**, 955-960. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7421.955>
- [15] Duley, L., Meher, S. and Jones, L. (2013) Drugs for Treatment of Very High Blood Pressure during Pregnancy. *Cochrane Library*, **7**, 1-156. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001449.pub3>
- [16] Nooij, L.S., Visser, S., Meuleman, T. and Vos, P. (2014) The Optimal Treatment of Severe Hypertension in Pregnancy: Update of the Role of Nicardipine. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, **15**, 64-69. <https://doi.org/10.2174/1389201015666140330194722>

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2161-8712, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: acm@hanspub.org