

Gebelik Hipertansiyonu Tedavisinde Labetalol ve Nifedipin Karşılaştırılması*

COMPARISON OF LABETALOL AND NIFEDIPIN TREATMENT OF PREGNANCY INDUCED HYPERTENSION*

Dr. İzzet MARAL, Dr. Uğur SÖZEN, Dr. Erdinç BALIK, Dr. Mustafa YAMAZHAN, Dr. Cem BÜYÜKTOSUN

SSK Tepecik Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Hastanesi, İZMİR

ÖZET

Bu çalışma Gebelik Hipertansiyonunda Labetalol ve Nifedipin'in maternal ve perinatal sonuçlar üzerine etkisini araştırmak amacıyla planlandı. 60 hasta çalışmaya dahil edildi. 20'sine 2x100 mg/gün Labetalol; 20'sine sublingual 10 mg, daha sonra 10 mg/6 saat Nifedipin; 20'sine plasebo (yatak istirahati) verilmiştir.

Hastaların maternal yaş, gestasyonel yaş, ilk sistolik ve diyastolik basınçları kaydedildi.

Kreatinin (mg/dl), klerans (ml/dakika), ürik asit (mg/dl) gibi böbrek fonksiyon testleri başlangıçta ve doğumda ölçüldü.

Hastaların düzenli gebelik takipleri 16 hafta-24 haftaya dek ayda bir, 24 haftadan-32 haftaya dek 15 günde bir, 32. haftadan term dek haftada bir yapıldı. Her seferinde TA. ölçülerek kaydedildi. Ayrıca gebelik komplikasyonları, preeklampsi, plasenta dekolmanı, fetal distress için sezaryen, perinatal komplikasyonlar gözönüne alındı. Preterm gebelikler, 2500 gr'dan küçük bebekler, Apgar skorları, perinatal ölümler de dikkate alındı.

Ayrıca gebelik yaşı, doğum ağırlığı, plasental ağırlık, Apgar Skorları, çocuğun baş çevresi ve uzunluğu kaydedildi.

İstatistik hesaplamada ki kare, t-student's testi ve variance analizi kullanıldı.

Vakaların özellikleri, giriş sistolik ve diyastolik TA. ve böbrek fonksiyon testleri yönünden üç grup arasında fark yoktu ($P>0.05$).

Tedavi grubunda, kontrol grubuna göre T.A. 'de anlamlı düşüş tesbit edildi ($P<0.05$).

Gebelik sonuçları, perinatal komplikasyonlar ve perinatal sonuçlar açısından fark bulunamadı ($P>0.05$).

Sonuçta: Labetalol uteroplasental kan ve böbrek kan akımını artırması fetus ve annede olumsuz şikayetlere yol açmaması, doz genişliği nedeniyle gebelik hipertansiyonu tedavisinde emniyetli bir şekilde kullanılabilir. Nifedipin şiddetli, ağır preeklampsi tedavisinde ilk anda sublingual yolla kullanılıp TA. düşüren; idame dozunda bunu devam ettiren, etkili güvenilirdir, komplikasyonlar/ az olan bir ilaçtır.

Anahtar Kelimeler: Gebelik Hipertansiyonu, Labetalol, Nifedipin
T Klin Jinekoloj Obst 1993, 3:267-271

Geliş Tarihi: 28.06.1993

Kabul Tarihi: 13.09.1993

Yazışma Adresi: Dr. İzzet MARAL
SSK Tepecik Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Hastanesi, İZMİR

* VI. Uluslararası Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu ve Perinatoloji Kongresinde sunulmuştur. 3-5 Mayıs 1993, ANKARA

Anatolian J Gynecol Obst 1993,3

SUMMARY

This study was designed to examine the effects of Labetalol and Nifedipin treatment of pregnancy induced hypertension. Twenty of them 2x100 mg/day Labetalol; and 20 of them 10mg and later on 10 mg/6 hours Nifedipin; 20 of them bed rest as placebo, were given.

Maternal age, gestational age, first systolic and diastolic blood pressure were recorded.

Renal function tests as creatinine, creatinine clearance and uric acid were detected at the beginning and at the delivery. Pregnancy follow up once in every month until 16 to 24 weeks of gestation, once in every 2 week at 24 to 32 weeks of gestation and then once in a week. In every visit blood pressure were measured. Pregnancy complications as preeclampsia, placental ablation, fetal distress and perinatal complications were evaluated. In preterm deliveries and deliveries with birth weightless than 2500 g m apgar scores and perinatal deaths were considered.

In addition, pregnancy age, birth weight, placental weight, apgar scores, newborn head circumference were recorded.

Statistical analysis was made by using X², student-t test and variance analysis.

There was no difference in systolic and diastolic blood pressure and renal function tests among three groups.

In treated group there was a significant ($P<0.05$) decrease in blood pressure when compared with control group.

Pregnancy outcomes were not different among three groups when perinatal complications and perinatal results were compared. In conclusion; labetalol can be used in the treatment of pregnancy induced hypertension since it uteroplacental and renal blood circulation and cause no side effects in fetus and mother in a wide dose range. Nifedipin can be used as a first drug in the treatment of severe preeclampsia through sublingual way and the dose can be tapered in the continuation of treatment. It is an effective agent with less complications.

Key Words: Pregnancy induced hypertension, Labetalol, Nifedipin
Anatolian J Gynecol Obst 1993, 3:267-271

Gebelik Hipertansiyonu anne ve çocuk morbidite ve mortalitesinde önemli bir yer tutar. Etyolojide damar endotelinden başlayan generalize bir vasospazm rol oynar. Perinatal ölüm ve morbidite gebelik hipertansiyonunda artmıştır. Bu artma azalmış uteroplasental kan akımı ile ilgilidir. Bu mortalite ve morbi-

267

dite oranları düzenli obstetrik-neonatal bakım ile azaltılır.

Kontrollü veya kontrolsüz birçok klinik çalışma, gebelikte hafif ve orta derecedeki hipertansiyon tedavisinin fetal ve neonatal yararlarını anlatmaktadır.

Dihidropiridine derivesi olan Nifedipin, metildopa ile birlikte gebelik hipertansiyonu tedavisinde en sık kullanılan ilaçtır, kalsiyum antagonisti olarak, periferik damar direncini azaltarak kalbin yükünü (after-load) hafifletir (20). Ağır hipertansif gebelerde ilk anda sublingual yolla kullanılıp (18-19), T.A. düşürülüp, idame dozunda bunu devam ettiren, etkili, güvenilir, komplikasyonları az olan bir ilaçtır (1). Nifedipin'in sublingual kullanımında tansiyondaki geçici düşüşler çeşitli araştırmacılar tarafından da bildirilmiş, ancak hiçbirinde önemli hipotansiyon ya da postural hipotansiyon gelişmemiştir (2).

Labetalol, bazı «-bloker etkilere sahip, nonselektif bir p-Bloker'dir. Antihipertansif etki diğer p-Blokerlerden farklı olarak hemen başlar. Kardiyak debiye minimal etkili veya hiç değişiklik yapmadan sistemik vasküler direnci düşürür (14,15,16,17). Labetalol tansiyonu; periferik vasküler direnci azaltarak düşürür, plasental perfüzyonu etkilemez ve gebelik hipertansiyonunda ilk seçeneklerden biridir (5). Pieksel CJ ve Ark. yaptığı çalışmada PIH'li 152 hastaya Labetalol 3x100 mg verilmiş, sonuçta ortalama T.A. düşmüş, erken doğum ve RDS'de azalma olmuş, IUGR ve hipoglisemi oranları eşit bulunmuş, perinatal ölüm olmadığı bildirilmiştir (6).

Bu klinik çalışmanın amacı; Hipertansif gebelerde Labetalol ve Nifedipin ile tedavi edilenlerin maternal ve perinatal akıbetlerini kıyaslamaktır.

MATERYAL VE METOD

Çalışma grubu; 6 saat ara ile en az iki defa ölçümede sistolik kan basıncı 140 mm Hg; diyastolik ise 90 mm Hg'dan yüksek, başvurduğunda antihipertansif kullanmayan, fetus canlı 60 kadını kapsıyordu. Tüm hastalarda kan basıncı hasta otururken ölçüldü. 20 hasta ilaçsız placebo sadece yatak istirahati ile tedavi edilirken, diğer gruplardaki 20'şer hasta Labetalol ve Nifedipin aldılar. Tedavide amaç, sistolik kan basıncının 140 mm Hg'nın, diyastolik kan basıncının 90 mm Hg altına düşürülmesiydi. Nifedipin 10 mg sublingual verilerek başlandı. Kan basıncı 20' ve 40' sonra tekrarlandı. Oral Nifedipin 10 mg/6 saat olarak doğuma dek devam edildi. Kan basıncı değeri 160/110 mm Hg olursa doz 20 mg/4 saate dek artırıldı. Labetalol günde iki defada verilmek üzere 200 mg/gün olarak verildi.

Hastaların düzenli gebelik takipleri 16-24. haftalarda ayda bir, 24-32. haftalarda onbeş günde bir, 32. haftadan term'e kadar haftada bir yapılarak, matemal-gestasyonel yaş ve sistolik-diyastolik basınçları kaydedildi. Maternal laboratuvar çalışmaları, serum kreatinin ürik asit, kreatinin klirensi'ni içeriyordu. Antepartum fetal gözlem USG ile yapıldı. Ayrıca gebelik kompli-

kasyonları, preeklampsi, ablatio plasenta, fetal distress için sezaryen, perinatal komplikasyonlar gözönüne alındığı gibi, preterm gebelikler 2500 gr'dan küçük infantlar, Apgar skorları, perinatal ölümlerde dikkate alındı. Ayrıca gebelik yaşı, doğum ağırlığı, plasental ağırlık, Apgar skorları, çocuğun baş çevresi ve uzunluğu kayıt edildi. İstatistik! hesaplamada ki-kare testi, varyans analizi, t-student's testi kullanıldı. 0.05 den küçük p değeri (p<0.05) anlamlı değerlendirildi.

Tablo 1, çalışma gruplarının klinik özelliklerini göstermektedir. Gruplar arasında çalışmaya başladığımız andaki ilk sistolik ve diyastolik kan basınçları ve gestasyonel yaş (hafta) bakımından anlamlı fark yoktu. Nifedipin grubundaki hastaların yaşı, diğer gruplara göre daha yüksekti. Tedavi grubuyla; placebo=yatak istirahati grubunda sistolik-diyastolik kan basınçları arasında anlamlı fark yoktu.

Tablo 2, çalışmamızın başında ve miadda aldığımız böbrek fonksiyon testlerinin sonuçlarını göstermektedir. Kreatinin 3 grupta da farklı değildi. Nifedipin grubunda ilk ölçülen kreatinin klirensi, diğer iki gruba göre daha yüksekti (p<0.05). yine Nifedipin grubunda; Labetalol grubuna göre daha yüksek ürik asit değerleri mevcut idi.

Tablo 3, Gruplar arasında gebelik sonuçlarını kapsamaktadır. Ek ilaç alan hasta sayısı 7-%35 iken; Nifedipin grubunda 6-%30 Labetalol grubunda ise 4-%20 idi. Görüldüğü gibi Labetalol grubunda ek ilaç alan hasta sayı-yüzdesi, diğer gruplara göre anlamlı farklı idi (p<0.05) Preeklampsi, plasenta dekolmanı ve sezaryen insidansları açısından farklılık yoktu.

Tablo 4, 3 gruptaki perinatal komplikasyonları içermektedir. Preterm gebelik, IUGG düşük doğum ağırlığı, Apgar skorları yönünden farklılık yoktu. Placebo grubunda 2 perinatal ölüm varken, Labetalol ve Nifedipin grubunda hiç olmadı.

Tablo 5, gruplar arasında perinatal sonuçları içermektedir. Gruplar arasında varyans analizine göre farklılık bulunmadı. Doğumdaki gestasyonel yaş, bebek-plasenta ağırlıkları, Apgar skorları 1-5 dk, baş çevresi, uzunluk açısından farklılık yoktu. Yeni doğanların hiç birinde anomali saptanmadı.

TARTIŞMA

Bu çalışma, gebelik hipertansiyonu tedavisinde Nifedipin ve Labetalol kullanımının, placebo (yatak istirahati) ile karşılaştırıldığı prospektif bir çalışmadır.

Gebelik Hipertansiyonunun fetus ve anneye zarar vermeden kontrol altına alınması amaçtır. Rubin, literatürü araştırmış, (3-Blokerlerin gebelikte tehlikesizce kullanılabilirliğini belirtmiştir (7,13). Bizim de bulgularımız Labetalol'un kullanılma güvenilirliğini ortaya koymuştur Labetalol grubunda konjenital anomali görülmediği gibi, IUGG ve neonatal hipoglisemi artmamıştır.

Johansen, Labetalol'un hemodinamik etkilerini geniş olarak araştırmış ve periferik rezistansı düşürerek

Tablo 1. Klinik özellikler

| Özellik | Plasebo=Yatak istirahati n=20 | Labetalol n=20 | Nifedipin n=20 |
|-----------------------------|----------------------------------|-------------------|-------------------|
| Maternal yaş (yıl) | 27.8±0.8 | 31.3±0.4 | 32.1 ±0.5 |
| Gestasyonel yaş (hafta) | 16.4±0.2 | 17.3±0.4 | 15.8±0.8 |
| Sistolik kan basıncı (ilk) | 145±0.9 | 147±0.8 | 146±0.2 |
| Diastolik kan basıncı (ilk) | 94±0.6 | 93±0.5 | 91 ±0.3 |

Tablo 2. Böbrek fonksiyon testi sonuçları

| Yapılan test | Plasebo-Yatak istirahati n=20 | Labetalol n=20 | Nifedipin n=20 |
|-------------------|----------------------------------|-------------------|-------------------|
| Kreatinin (mg/dl) | | | |
| ilk | 0.71±0.01 | 0.73±0.01 | 0.76±0.02 |
| miad | 0.79±0.01 | 0.75±0.01 | 0.73±0.01 |
| Klirens (ml/dk) | | | |
| ilk | 133±3.4 | 135±4.2 | 139±3.2 |
| miad | 131±5.3 | 134±3.3 | 133±4.1 |
| Ürik Asit (mg/dl) | | | |
| ilk | 3.7±0.07 | 3.5±0.05 | 3.6±0.04 |
| miad | 4.1 ±0.07 | 3,9±0.05 | 4.2±0.04 |

Tablo 3. Gebelik sonuçları

| Sonuç | Plasebo=Yatak istirahati n=20 | | Labetalol n=20 | | Nifedipin n=20 | |
|--------------------------|----------------------------------|----|-------------------|----|-------------------|----|
| | Sayı | % | Sayı | % | Sayı | % |
| Ek ilaç ihtiyacı | 7 | 35 | 4 | 20 | 6 | 30 |
| Preeklampsi - eklampsi | 2 | 10 | 3 | 15 | 3 | 15 |
| Plasenta dekolmanı | 1 | 5 | - | - | - | - |
| Fetal Distres - Sezaryen | 5 | 25 | 3 | 15 | 4 | 20 |

Tablo 4. Perinatal komplikasyonlar

| Komplikasyon | Plasebo=Yatak istirahati n=20 | | Labetalol n=20 | | Nifedipin n=20 | |
|---------------------------|----------------------------------|----|-------------------|----|-------------------|---|
| | Sayı | % | Sayı | % | Sayı | % |
| Preterm gebelik | 1 | 5 | 2 | 10 | 1 | 5 |
| IUGG düşük doğum ağırlığı | 2 | 10 | 2 | 10 | 1 | 5 |
| APGAR SKORU | | | | | | |
| 1 dk<5 | 3 | 15 | 2 | 10 | 1 | 5 |
| 5 dk<7 | 3 | 15 | 2 | 10 | 1 | 5 |
| Perinatal ölüm | 2 | 5 | - | - | - | - |

etki gösterdiğini, glomerüler filtrasyonu %9 oranında artırdığını, nabız sayısında değişiklik olmadığını ve çok uzun süre kullanıldığında bile bu bulguların aynen kaldığını göstermiştir (8).

Öte yandan, Greer ve Konto, Hipertansiyonlu gebelerde Labetalol'un uteroplasenter kan akımını artırdığını, fetal respiratuar distress sendromunu önleyici, maternal trombosit aktivitesi üzerinde inihbe edici ve ute-

Tablo 5. Perinatal sonuçlar

| Sonuç | Plasebo-Yatak İstirahati* n=20 | Labetalol n=20 | Nifedipin n=20 |
|-------------------------|-----------------------------------|-------------------|-------------------|
| Gestasyonel yaş (Hafta) | 38.2±0.3 | 39.0±0.3 | 38.8*0.3 |
| Doğum Ağırlığı (Gram) | 3153±61 | 3087±78 | 3122±48 |
| Plasental Ağırlık | 737±31 | 728±48 | 743±25 |
| Apgar Skoru (1 dk) | 7.3±0.2 | 7.4±0.2 | 7.4±0.2 |
| Apgar Skoru (5 dk) | 8.3±0,3 | 8.7±0.4 | 8.5±0.3 |
| Baş Çevresi (cm) | 33.3±0.2 | 34.6±0.3 | 35.1 ±0.2 |
| Uzunluk (cm) | 50±0.2 | 49±0.2 | 51±0.2 |

* Gruplar arasında varians analizi sonuçlarına göre farklılık bulunmadı.

rus adalesi üzerine de gevşetici etki gösterdiğini çalışmalarında belirtmişlerdir (9,10). Pickles ve Arkadaşları PIH de Labetalol ile Placebo (yatak istirahati) grubunu karşılaştırmışlar. Labetalol grubunda T.A. de ve ön kol venöz tonuste anlamlı düşüş Placebo grubunda; T.A. de anlamlı olmayan bir düşüş ve önkol venöz tonüsde anlamlı bir artış tesbit etmişlerdir (11).

Labetalol kalp dakika volümünü değiştirmeksizin periferik vazodilatasyon yapar, uteroplasentar kanlanma değiştirmeksizin kalır. Besinlerin GIS den emilimi artırır. Tok alınmalıdır. Gözün choroid tabakası gibi yüksek melanin içeren organlarda toplandığından, Labetalol tedavisi esnasında periyodik göz muayenesi yaptırılması tavsiye edilir. Harper A ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda Labetalol ile anne TA düşme, anne kalp hızında değişimeme, fetal kalp hızında düşme, fetoplasental dolaşımdaki vazokonstrüksiyona bağlı puls indeksinde artma tesbit etmişlerdir (12).

Nifedipin, dihidropiridine derivesi, kalsiyum kanal blokeri olarak, periferik damar direncini azaltarak, kalbin yükünü hafifletir, kriz hallerinde etkinin çabuk görülmesi için kapsüller çiğnenerek içlerindeki sıvı ağızda yutulmadan tutulur. Aktif madde ağız mukozasından hızla emilerek ortalama 5 dk içinde kana geçer. Nifedipin tedavisi esnasında hem fetal hem de uteroplasentar sirkülasyonun etkilenmediği, fetal distressin gelişmediği ortaya konmuştur (2,3). Nifedipin kullanımı fetal kalp aktivitesi anomalisine neden olmamıştır (4). Hipotansiyon, başta tazyik, sıcaklık hissi, baş dönmesi, baş ağrısı, taşikardi, ödem, ürtiker, bulantı gibi yan etkileri vardır.

Sonuç olarak, Labetalol ve Nifedipin'in ikisi de gebelik boyunca kullanım için güvenilirdir. Nifedipin ciddi hipertansiyon tedavisinde ilk anda sublingual yolla kullanılan, T.A. düşürüp, idame dozunda bunu devam ettiren, etkili, güvenilir, komplikasyonları az olan bir ilaçtır. Labetalol , uteroplasentar kan, böbrek kan akımını artırması, fetus ve annede olumsuz şikayetlere yol açmaması, doz genişliği nedeniyle gebelik hipertansiyonu tedavisinde emniyetli bir şekilde kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Katerina Fenakel MD, Gabriel Fenakel MD, Zvi Appelman MD, Samuel Lurie MD, Zvi Katz MD, and Zeev Shoham (Schwartz) MD. Nifedipine in the treatment of severe preeclampsia Obstet Gynecol 1991 ; 77:331.
2. Walters BN, Redman WG. Treatment of severe-pregnancy associated hypertension with calcium antagonist Nifedipine. Br J Obstet Gynecol 1984; 91:330.
3. Giancarlo M, Brian K, Kenneth JM, Wesley L, David BC. Doppler assesment of the fetal and uteroplasentar circulation during nifedipine therapy for preterm Labor. Am J Obstet Gynecol 1983; 161:1515.
4. Luriel S, Fenakel K, Friedman D. Effect of Nifedipine on fetal heart rate in the treatment of severe pregnancy induced hypertension. Am A Perinatal 1990; 7:285-6.
5. Hohfeld P, Bossart H. Arterial hypertension in pregnancy, Revue médicale de la suisse romande 1989; 109(1):43-8.
6. Pickles CJ, Symonds EM, Broughton Pipkin F. The fetal outcome in a randomized double-blind controlled trial of labetalol versus placebo in pregnancy induced hypertension, British Journal of Obstetrics and Gynaecology 1989; 96(1):38-43.
7. Rubin PC. Beta-blockers in pregnancy. N Engl J Med 1981: 305:1323.
8. Johansen PL. Pharmacology of combined Alpha-Beta blockade haemodynamic effects of labetalol trial. Drug 1984; 28:35-50.
9. Greer IA, Walken JJ, Forbes CD. et al. Platelet function in pregnancy induced hypertension following treatment with labetalol and low dose aspirin, Thrombosis research trial. 1987; 46:607-12.
10. Konto JH. Current status of labetalol the first alpha and beta blocking agent trial. Internal, Jour, Clinical pharmacology theraph and toxicology 1985; 23:617-28.
11. Pickles CJ, Symonds EM, Brinkmann CR. The effects of labetalol versus placebo and arterial pressure and forearm venous tone in woman with pregnancy induced hypertension Clinical and Experimental hypertension in pregnancy 1989; B8(2):293-304.