MANAGEMENTUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE LA GRAVIDE

Angela Bîtca[1] – dr. în şt. med.,
Alexandru Carauş[1] – dr. hab. în şt. med., prof. cercet.,
Anna Moiseeva[1] – doctorandă, Nadejda Sapojnic[1] – dr. în şt. med.,
Mihaela Carauş[2] – studentă, Liuba Popescu[1] – dr. în şt. med., conf. cercet.,
IMSP Institutul de Cardiologie
Departamentul „Hipertensiuni arteriale”
[2]USMF „Nicolae Testemiţanu”
anbitca@gmail.com

Rezumat

Hipertensiunea arterială la gravide este una din cele mai frecvente complicaţii şi se întâlneşte în 15% din cazuri. Abordarea terapeutică este foarte complicată, deoarece este nevoie de a trata concomitent două persoane: mama şi fătul, interesele cărora nu întotdeauna coincid. În prezent continuă studierea eficacităţii şi inofensivităţii aplicării tratamentului antihipertensiv în diverse forme de hipertensiune arterială la gravide, inclusiv în preeclampsie şi eclampsie. Iniţierea tratamentului în HTA severă indusă de sarcină este obligatorie, pe când în HTA uşoară şi moderată se recomandă prudenţă, deoarece există riscul hipoperfuziei utero-placentare şi afectarea dezvoltării fetale. În calitate de preparate preferenţiale servesc alfa-metildopa, Labetalolul şi Nifedipina. IECA şi BRA II sunt preparate contraindicate pe întreaga perioadă de graviditate deoarece induc la făt multiple efecte teratogene.

Cuvinte-cheie: hipertensiune arteriala (HTA), debit cardiac (DC), hipertensiune preexistentă sarcinii (HTPS), hipertensiune gestaţională (HTAG), preeclampsie, eclampsie

Summary. Management of hypertension in pregnant women

Hypertension in pregnancy is one of the most common complication and occurs in 15% of cases. It’s management is very complicated, as it needs to treat simultaneously two persons: mother and fetus, whose interests do not always coincide. Nowadays, the study of the efficacy and safety of application of antihypertensive treatment in various forms of hypertension in pregnancy continue, including preeclampsia and eclampsia. Initiation of treatment in severe pregnancy-induced

by hypertension is mandatory, while in mild and moderate hypertension caution is advised because of the existing risk of hypoperfusion of utero-placental and fetal development impairment. As preferential preparations are: alpha- methyldopa, labetalol and nifedipine. ACEI and ARB II are contraindicated during the entire period of pregnancy because they induce multiple teratogenic effects on the fetus.

Key words: arterial hypertension, cardiac output, pre-existing hypertension pregnancy, gestational hypertension, preeclampsia, eclampsia

Резюме. Менеджмент гипертензии у беременных женщин

Гипертония во время беременности является одним из наиболее распространенных осложнений, которая встречается в 15% случаев. Терапевтический подход очень сложный, поскольку необходимо одновременно лечить два человека: маму и плод, чьи интересы не всегда совпадают. В настоящее время продолжаются исследования в веду эффективности и безопасности непрерывного применения антигипертензивной терапии при различных формах гипертонии во время беременности, в том числе преэклампсии и эклампсии. Начало лечения при тяжелой гипертензии, вызванной беременностью является обязательным, в то время как в мягкой и умеренной артериальной гипертензией рекомендуется проявлять осторожность из-за риска маточно-плацентарной гипоперфузии и нарушения развития плода. Препаратоми первой линий являются альфа- метилдопа, лабеталол и нифедипин. ИАПФ и БРА II противопоказаны на протяжение всего периода беременности, так как индуцируют плоду множественные тератогенные эффекты.

Ключевые слова: атериальная гипертензия, сердечный выброс, предсуществующая гипертензия беременность, гестационная гипертензия, преэклампсия, еэклампсия

Introducere

Tulburările hipertensive în timpul sarcinii rămân o cauză majoră de morbiditate şi mortalitate maternă, fetală şi neonatală. Fătul este supus unui risc de creştere intrauterină întârziată, prematuritate şi moarte intrauterină. Hipertensiunea arterială reprezintă cea mai frecventă problemă medicală a sarcinii, pe care o complică în până la 15% din cazuri şi determină circa 25% din spitalizările antenatale [1, 29, 36, 59].

HTA în sarcină cuprinde câteva entităţi din punct de vedere al etiopatogeniei şi tabloului clinic, de aici rezultând diferenţe în ceea ce priveşte prognosticul şi atitudinea terapeutică. Conform ghidurilor ESC actualizate, se definesc următoarele forme:

- hipertensiunea preexistentă sarcinii (HTPS) sau cronică, diagnosticată înainte de săptămâna 20-a sau cunoscută +/- tratată chiar anterior acesteia şi care persistă şi la 42 de zile postpartum;
- hipertensiunea gestaţională (HTAG) diagnosticată după săptămâna 20 de sarcină. Când acesteia i se asociază proteinuria (peste 300 mg în 24 ore) sau simptome clinice de afectare a organelor ţintă, se defineşte preeclampsia. Dezvoltarea pe fond de preeclampsiea convulsiilor şi/sau a comei,ce nu pot fi atribuite altor cauzeeste eclampsia. Ca regulă, aceste forme revin la indicii fiziologici ai tensiunii arteriale după 42 de zile postpartum.
- hipertensiunea preexistentă cu suprapunerea preeclampsiei
- hipertensiunea antenatal neclasificată (cu reclasificare la 42 de zile postpartum)

Scopul prezentului studiu este de a efectua o analiză minuţioasă a datelor contemporane prezente în literatura de specialitate referitoare la modificările fiziologice şi patologice a femeei pe parcursul gravidităţii, cât şi a particularităţilor de tratament medicamentos a hipertensiunii arteriale în dependenţă de formele şi complicaţiile ei induse.

Material şi metode. S-a efectuat o analiză selectivă a surselor bibliografice, publicate în ultimii ani referitoare la formelele hipertensiunii arteriale la gravide, necesitatea şi oportunitatea tratamentului antihipertensiv, cât şi efectele negative a acestuia asupra mamei şi fătului, prin metoda studierii lucrărilor originale prezentate în literatura de specialitatea periodică şi surselor din Internet.

Rezultate şi discuţii. În sarcina normală se produc importante modificări fiziologice ale funcţiei aparatului cardio-vascular matern. Are loc creşterea volumuli sangvin în medie cu (40-50%) datorită creşterii volumului plasmatic (45%) şi al celui eritrocitar (30%) prin amplificarea sintezei eritropoietinei care este stimulată de somatotropina corionică, de progesteron si, probabil, de prolactină, cu creşterea debitului cardiac (30-50%). Reducerea rezistenţei periferice se datorează producţiei crescute de substanţe vasodilatatoare (progesteronul şi prostaglandine), precum şi fistulelor arteriovenoase deschise la nivelul circulatiei utero-placentare.Tensiunea arteriala (TA) scade în timpul gestatiei începând cu saptămâna a 7-a. Reducerea TA se datorează discordanţei dintre creşterea insuficientă a DC faţă de scăderea rezistenţei vasculare periferice. Scăderea TA depinde de poziţie: decubitul lateral stâng este asociat cu reducerea TA diastolice cu 10-15 mmHg. Acest fenomen este maxim la 24-32 săptămâni de sarcină şi se reduce progresiv către termen, în timp ce presiunea sistolică rămâne aproximativ constantă sau scade cu 5-10 mmHg [14, 21]. Sinteza modificărilor hemodinamice întâlnite pe parcursul gravidităţii este prezentată în tab.1.

Tabelul 1

Efecte hemodinamice ale sarcinii normale

Parametrul	Trimestrul I	Trimestrul II	Trimestrul III
Volemia	↑	↑↑	↑↑↑
Debit cardiac	↑	↑↑ până ↑↑↑	↑↑↑ până la ↑↑
Debit bătaie	↑	↑↑↑	↑ sau – sau ↓
Frecvenţă cardiacă	↑	↑↑	↑↑↑
TA sistolică	-	↓	-
TA diastolică	↓	↓↓	↓
RVP	↓	↓↓↓	↓↓

↓ - scădere minimă, ↓↓- scădere moderată, ↓↓↓- scădere marcantă, ↑ - creştere minimă, ↑↑ - creştere moderată, ↑↑↑- creştere marcantă, - nemodificată.

Sarcina induce la fel şi modificari morfologice ale rinichilor şi cailor urinare inferioare, precum şi alterări funcţionale renale. Se constată o creştere a dimensiunii rinichilor cu circa 1 cm şi o mărire a volumului acestora cu o majorare în diametru a glomerulilor care au la bază o hipertrofie celulară. Aceste modificări se explică prin câteva mecanisme: efectul progesteronului produs în exces asupra fibrelor musculare netede şi compresiunea mecanică exercitată de către uterul gravid asupra ureterelor.

Din cauza creşterii debitului cardiac, creşte, de asemenea, şi fluxul plasmatic renal efectiv cu 60-80%, filtrarea glomerulară cu 30-50%. Creşterea filtrării glomerulare nu are o explicaţie clară, ea putând fi dependentă de creşterea fluxului plasmatic renal sau de scăderea presiunii coloidosmotice. Creşterea ratei de filtrare glomerulară, concomitent cu cea a fluxului sangvin renal, are drept consecinţă diminuarea nivelului produşilor de catabolism azotat, creatinina serică scade de obicei sub 0,8 mg%. În sarcina normală apar unele modificări ale funcţiei tubulare, care privesc în special excreţia proteinelor, acidului uric şi a glucozei. Proteinuria poate atinge 250-300 mg/zi. Valorile care depăşesc 300 mg/zi semnifică patologie renală certă. La gravidă, valorile serice ale acidului uric nu depăşesc 3 mg% faţă de 4-6 mg% la femeia negravidă.

În HTAG şi preeclampsie se produce vasospasm generalizat, activare plachetară, creşterea sensibilităţii vasculare la agenţi vasopresori, scăderea volumului plasmatic şi hipoperfuzie, de asemenea, ischemie utero-placentară cu potenţarea morbi-mortalităţii materno-fetale. Aceste tulburări fiziopatologice se datorează cel mai probabil unei interacţiuni patologice materno-fetale, cu invazia incompletă sau absenţa arterelor spiralate uterine de către trofoblaşti şi în final cu disfuncţie endotelială în circulaţia utero-placentară dar şi celei sistemice [52, 59].

În cazul HTPS tratate medicamentos, planificarea sarcinii presupune întreruperea administrării de inhibitori de enzimă de conversie (IECA) sau de sartani, la fel şi a diureticelor tiazidice şi a statinelor. Tratamentul HTA la gravide comportă anumite nuanţe, deoarece include simultan doi pacienţi – mama şi copilul, interesele cărora nu întotdeauna coincid. Problema se complică şi datorită faptului că practic toate preparatele anihipertensive trec bariera placentară şi pot influenţa negativ embrionul. Plus la toate unicul studiu terapeutic amplu în HTA de sarcină, cu urmărire prospectivă de peste 7 ani a feţilor născuţi, a fost derulat cu alfa-metildopa în urmă cu peste 30 de ani [1]. Lipsa unor studii randomizate largi, sunt explicate prin apariţia problemelor etice ridicate de sarcină, recomandările de tratament se fac doar pe baza opiniei experţilor.

Dacă asupra HTA severe de sarcină (TAs >160 mmHg şi TAd >110 mmHg) există consens, cu indicaţie de tratament medicamentos de clasa I nivel de evidenţă C [5], în HTA uşoară şi moderată se recomandă prudenţă, deoarece există riscul hipoperfuziei utero-placentare şi afectarea dezvoltării fetale [29, 36]. Iniţierea medicaţiei mai precoce la valori de >140/90 se va face la 1) HTAG cu sau fără proteinurie; 2) HTPS cu suprapunerea HTAG; 3) HTA cu afectare asimptomatică de organe ţintă sau cu simptome oricând în decursul sarcinii.

Principiile şi criteriile de recomandare a medicaţiei antihipertensive la gravide [29]:

- preferenţială este monoterapia cu preparate deja cunoscute, cu experienţă clinică majoră, inofensivitatea cărora faţă de mamă şi făt este demonstrată,
- e necesar de evitat administratea episodică a preparatelor antihiperensive,
- trebuie luate în consideraţie efectele nefaste a terapiei medicamentoase asupra mamei şi copilului, în cazul unui nivel adecvat al TA şi stării generale satisfacătoare a mamei.
- în cazul administrării de către mamă a preparatelor antihipertensive e necesară o monitorizare riguroasă a stării fătului.
- Evaluarea strictă a corelării eficienţă/risc a terapiei medicamentoase asupra mamei şi fătului

Conform National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP) Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy ca alternativă alfa-metildopei se recomandă Labetalolul şi Nifedipina cu acţiune prolongată [10, 42]. Labetalolul prin acţiunea sa alfa şi beta-adrenoblocantă este efectiv în preeclampsie şi HTA fără proteinurie [29]. Într-un studiu clinic comparativ, randomizat, care au inlus 263 femei cu forma uşoara şi medie de HTA s-a demonstrat căalfa-metildopa şi labetalolul permit atin-

gerea autentică a nivelului TA în comparaţie cu lipsa tratamentului şi nu influenţează negativ evoluţia graviditătii (vârsta gestaţională, masa şi lungimea fătului). Labetalolul nu se indică la femei cu astm bronşic şi insuficienţă cardiacă congestivă.

Acţiunea şi efectul beta-adrenoblocantelor „curate" sunt contradictorii, deoarece aceste preparate sunt folosite atât în tratamentul HTA cât şi în aritmii, cardiomiopatia hipertrofică, însă vor fi utilizate în general cu prudenţă, deoarece în perioada precoce a sarcinii pot cauza retard de creştere fetală, naşteri premature, apnoe, hipoglicemie şi dereglări metabolice la făt [20, 39, 30, 56]. În cazul administrării Atenololului în I trimestru de graviditate a fost înregistrat retard de creştere fetală şi reducerea masei fătului [32]. Într-un studiu retrospectiv de cohortă care a inclus 312 paciente, efectul advers al Atenololului a fost mai exprimat la persoanele care au iniţiat administrarea preparatului la etapele timpurii de graviditate şi cele care au administat preparatul timp îndelugat [19, 20]. În cazul administrării preparatului pe durata întregii graviditătţi riscul retardului fetaleste încreştere şi constituie 25% [45]. Acelaşi efecte negative s-au înregistrat şi la administrarea propranololului [39]. La administarea metoprololului într-un studiu placebo-controlat efecte negative asupra dezvoltării fătului nu s-au înregistrat [56], alţi beta-adrenoblocanţi în administratre de scurtă durată (mai putin de 6 sătămâni) în trimestrul III de graviditate la fel nu au indus anomalii la creşterea fătului. Cu toate acestea unii autori susţin influenţa negativă a beta-adrenoblocanţilor asupra creşterii fătului în virtutea efectului lor de grup, care demonstreaza acţiune lor negativăin vederea naşterelor premature şi a distress- sindromului la noi născuti [45, 34]. Deci, pe perioada graviditătţii se recomandă administrarea preferenţială a beta-adrenoblacanţilor selectivi şi celor cu activitate simpatomimetică, deoarece ei intr-o măsură mai mică influenţeaza vascularizarea periferică şi creşterea tonusului miometrului [38].

Experienţa în administrarea antagoniştilor canalelor de calciu, mai ales în primul trimestru este limitat, însă sunt expuse anumite temeri din cauza efectelor sale potenţial teratogene, deoarece calciu participă în multiple procese ce ţin de organogeneză şi induc mărirea ratei viciilor înnăscute [11]. Administrarea acestui grup de preparate în peroada tardivă de graviditate la pacientele cu HTA uşoară şi medie, inlusiv în preeecclampsie, nu influenţează negativ asupra fătului şi a nou-născutului [8, 13, 19, 28, 29, 36, 40, 44]. Cel mai studiat preparat din această grupă este Nifedipina, care a fost administrată atât în diverse forme de HTA, cât şi în calitate de preparat tocolitic [59]. Într-un studiu prospectiv (n = 126) s-a demonstrat că Nifedipina nu este inferioară Metildopei la eficacitatea sa în tratmentul HTA gestaţionale, însă în cazul administrării pe parcursul graviditătţii numărul punctelor după scara Apgar la nou-născuţi a fost net mai joasă decât la cei care sau aflat în grupul Metildopei. Nifedipina cu o perioadă scurtă de acţiune poate induce hipotonie la mamă şi distresul fătului, însă aceste reacţii adverse apar mai des la administrarea concomitentă a Nifedipinei cu Sulfat de Magneziu [26, 54]. La noi născuţii, mamele cărora au urmat Nifedipnă sublingval în cazul formelor grave de preeclampsie, s-au constatat indici net mai superiori pe scara Apgar comparativ cu copiii, mamele cărora au administrat Hidralazină [53, 55]. Alte preparate medicamentoase din grupul dihidropiridinei sunt studiate mai puţin.

Dacă e să ne referim la antagoniştii de calciu din grupa nondehidropiridinicelor, atunci acesta va fi Verapamilul care nu induce mărirea ratei anomaliilor înnăscute la copii care au fost expuşi acţiunii lui intrauterine în trimestrul I, II şi III de graviditate [35, 37]. Experienţă clinică în vederea administraării Diltiazemului la gravide este mult mai mic decât al Nifedipinei şi Verapamilului, însă la studierea acţiunii lui asupra animalelor el inducea atât efecte teratogene cât şi avorturi spontane [3]. Antagoniştii de calciu sunt incluşi în categoria C de inofensivitate, deci pot fi administrate numai în cazurile când există un beneficiu evident pentru gravidă. E necesară o atenţie deosebită în cazul administrării preparatului concomitent cu Sulfatul de Magneziu.

Vasodilatatoarele cu acţiune musculotropă pot fi utilizate pentru controlul nivelului TA preponderent la gravide în preeclampsie. Hidralazina în cazul administrării de lungă durată la gravidele cu HTA preexistentă sarcinii este efectiv în monoterapie, însă în acest caz e salutabilă combinarea lui cu Metildopa sau beta-adrenoblocanţi, care în afara potenţierii efectului antihipertensiv permit înlăturarea activării reflectorii a sistemului nervos simpatic. Administrarea de lungă durată a acestui pereparat poate induce trombocitopenie [29]. Hidralazina se administrează preferabil în situaţii acute, când indicii TA ating cotaţii critice la gravidele aflate în preeclampsie. Cerinţele înaintate faşă de preparat în asemenea cazuri sunt: rapiditatea efectului, scăderea controlată a inicelor TA, lipsa efectului negativ asupra debitului cardiac şi a circuitului uteroplacentar [29]. Hidralazina satisface numai o parte din cerinţele înnăintate şi anume, ea nu are efect negativ asupra circuitului uteroplacentar, confortul administrării, dar şi experienţă îndelungată în aplicare. Însă din punct de vedere a securităţii, preparatul are şi o serie de neajunsuri: inducerea sindromului ce se caracterizează prin hemoliză, mărirea nivelului fermenţilor hepatici,

nivelului scăzut de trombocite, dar şi hipotensiune la mamă şi bradicardie la făt la fel şi tendinţe spre creşterea ratei aritmiilor ventriculare la gravidele în eclampsie în cazul adminstrării hidralazinei în comparaţie cu Labetalol [6].

Administrarea unui alt vasodilatator redutabil – Nitroprussid de Natriu în timpul graviditătii se recomandă de evitat din cauza efectelor sale secundare marcate asupra fătului şi se va administra numai în cazul ineficienţei altor preparate alternative [29].

În graviditate este contraindicată administrarea IECA, deoarece ei deprimă creşterea fătului, induc hipohidroamnioză, insuficienţă renală, naşteri premature, masă corporală joasă şi moartea nou-născutului [29]. În cazul administrării IECA de asemenea au fost înregistrate deformarea oaselor, distress-sindrom şi sindrom hipotensiv la făt [12]. Deci, IECA sunt contraindicaţi la gravide mai ales în trimestrele II şi III. Informaţii referitor la BRAII practic lipsesc, însă teoretic această grupă de preparate vor avea aceleaşi reacţii şi influenţe negative asupra fătului ca şi IECA, deci această clasă de preparate la fel vor fi contraindicate în perioada graviditătii [29, 36].

Informaţiile despre eficacitatea şi siguranţa administrării diureticelor sunt contradictorii. În primul rând deoarece preeclampsia este însoţită de micşorarea volumului plasmei circulante, mai ales la gravidele cu HTA preexistentă sarcinii, în acord cu acesta diureticele nu pot fi folosite ca preparate de primă linie, în afară de aceasta administrarea lor este asociată cu riscul dezvoltării dereglărilor electrolitice la mamă [29]. O metanaliză, care a inlus 9 studii randomizate (7000 participanţi) a elucidat tendinţa de micşorare sub influenţa diureticelor a dezvoltării edemelor şi/sau a TA şi a confirmat că rata efectelor secundare la făt în cazul administrării lor nu a crescut. Administrarea lor este contraindicată numai în cazul unei perfuzii uteroplacentare scăzute (preeclampsie şi retard de creştere intrauterină). Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy susţinecă diureticele pot fi indicate pentru controlul indicelor TA la gravidele cu HTA preexistentă sarcinii sau apărută până la mijlocul graviditătii.

În afară de preparate antihipertensive pentru managemenul HTA la gravide se aplică şi preparate din alte grupe farmacologice. Aşa pentru profilaxia preeclampsiei se recomandă administrarea mini-dozelor de aspirină, care de la termenul de sarcină sub 16 săptămâni, reduce riscul preeclampsiei cu 15%, a naşterelor premature cu 8%, iar riscul morţii fetale sau a nou-născutului cu 14%. Ghidurile actuale recomandă totuşi administrarea Aspirinei la femeile cu risc scăzut de hemoragie digestivă, la gravidele cu HTA în sarcina anterioară, boală renală, boli autoimune de tipul LES, diabetul zaharat tip 1 sau 2, HTA cronică.

Cu scop de profilaxie a convulsiilor în preeclampsie sau pentru prevenirea convulsiilor recidivante la femei in eclampsie se vor administra preparate anticonvulsivante. Preparatul de elecţie este Sulfatul de Magneziu la administrarea căruia are loc reducea frecvenţei eclampsiei la femeele cu preeclampsie severă [1]. Nu se vor folosi în scop anticonvulsivant în eclampsie diazepamul, fenitoina sau cocktailuri litice.

Concluzii

1. În mod fiziologic, tensiunea arteriala scade incepând cu trimestrul I de graviditate, cu atingerea cotatiei maxime la 24-32 săptămâni de sarcină şi cu revenirea indicilor iniţiali către termen.

2. Medicaţia de prima linie estealfa-metildopa, iar ca alternativă se va recomanda Labetalolul şi Nifedipina cu acţiune prolongată.

3. Atât IECA, cât şi BRAII sunt contraindicaţi în perioda graviditătii datorită reacţiilor şi influenţelor sale teratogne asupra fătului.

4. Administrarea diureticelor este contradictorie, însă ele pot fi administrate cu precauţie pentru controlul indicelor TA la gravidele cu HTA preexistentă sarcinii sau apărută pînă la mijlocul graviditătii.

Bibliografie

1. Afifi Y, Churchill D. *Pharmacological treatment of hypertension in pregnancy.* Curr Pharm Des 2003;9:1745-53.

2. Ales K. *Magnesium plus nifedipine.* Am J Obstet Gynecol 1990;162:288.

3. Ariyuki F. *Effects of diltiazem hydrochloride on embryonic development: species differences in the susceptibility and stage specificity in mice, rats, and rabbits.* Okajimas Folia Anat Jpn 1975;52:103-17.

4. Bayliss H, Churchill D, Beevers M, Beevers DG. *Anti-hypertensive drugs in pregnancy and fetal growth: evidence for "pharmacological programming" in the first trimester?* Hypertens Pregnancy 2002;21:161-74.

5. Belfort MA, Anthony J, Saade GR, Allen JC Jr, Nimodipine Study Group. *A comparison of magnesium sulfate and nimodipine for the prevention of eclampsia*. N Engl J Med 2003 23;348:304-11.

6. Bhorat IE, Naidoo DP, Rout CC. *Malignant ventricular arrhythmias in eclampsia. A comparison of labetalol with dihydralazine.* Am J Obstet Gynaecol 1993;168:1292-6.

7. Bills V, Varet J, Miller A et al. *Failure to up-regulate VEGF165b in maternal plasma is a first trimester predictive marker for pre-eclampsia.* Clinical Science 2009; 116: 265-272

8. Bracero LA, Leikin E, Kirshenbaum N, Tejani N. *Comparison of nifedipine and ritodrine for the treatment of preterm labor.* Am J Perinatol 1991;8:365-9.

9. Brown MA, Buddle ML, Farrell T, Davis GK. *Efficacy and safety of nifedipine tablets for the acute tre-*

atment of severe hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2002;187:1046-50.

10. Brown MA, Hague WM, Higgins J, et al. *The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy:executive summary. Consensus statement from the Australasian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy.* Aust N Z J Obstet Gynaecol 2000;40:133-8.

11. Burgess AM, Vere DW. *Teratogenic effects of some calcium channel blocking agents in Xenopus embryos.* Pharmacol Toxicol 1989;64:78-82.

12. Buttar HS. *An overview of the influence of ACE inhibitors on fetal placental circulation and perinatal development.* Mol Cell Biol 1997;176:61-71.

13. Childress CH, Katz VL. *Nifedipine and its indications in obstetrics and gynecology.* Obstet Gynecol 1994;83:616-24.

14. Enkin M. et al., *A guide to effective care in pregnancy and childbirth*. Third edition. Oxford University Press. 2000. P. 428.

15. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. European Heart Journal (2011) 32, 3147–3197.

16. ESH/ESC Guidelines for themanagement of arterial hypertension. European Heart Journal (2013) 34, 2159–2219.

17. Feiks A, Grunberger W, Meisner W. *Isradipine in therapy of hypertensive pregnancy complications.* Gynakol Rundsch 1990;30(suppl. 1):179-81.

18. Feiks A, Grunberger W, Meisner W. *Influence of isradipine on the maternal and fetal cardiovascular system in hypertensive disorders in pregnancy.* Am J Hypertens 1991;4(2 Pt 2):200S-202S.

19. Ferguson JE 2nd, Dyson DC, Schutz T, Stevenson DK. *A comparison of tocolysis with nifedipine or ritodrine: analysis of efficacy and maternal, fetal, and neonatal outcome.* Am J Obstet Gynecol 1990;163(1 Pt 1):105-11.

20. Frishman WH, Chesner M. *Beta-adrenergic blockers in pregnancy.* Am Heart J 1988;115:147-152.

21. Gabe SG, Niebyl RJ:, *Obstetrics-normal problem pregnansies*, ChurchillLiving-stone, New York, 1996, pp.91-93.

22. Gilbert WM, Danielsen B. *Pregnancy outcomes associated with intrauterine growth restriction.* Am J Obstet Gynecol 2003;188:1596-9.

23. Ginghină C. *Mic tratat de cardiologie.* Editura Academiei Române 2010, Bucureşti.

24. Hall DR, Odendaal HJ, Steyn DW, Smith M. *Nifedipine or prazosin as a second agent to control early severe hypertension in pregnancy: a randomised controlled trial.* BJOG 2000;107:759-65.

25. Hypertension in pregnancy. The management of hypertensive disorders during pregnancy. NICE clinical guideline 107. guidance.nice.org.uk/cg107.

26. Impey L.*Severe hypertension and fetal distress following sublingual administration of nifedipine to a patient with severe pregnancy induced hypertension at 33 weeks.* Br J Obstet Gynaecol 1993;100:959-61.

27. Ingemarsson I, Wide-Swensson D, Andersson KE, Arulkumaran S. *Maternal and fetal cardiovascular changes after intravenous injections of isradipine to pregnant women*. Drugs 1990; 40 (suppl. 2):58-9.

28. Jayawardana J, Lekamge N. *A comparison of nifedipine with methyldopa in pregnancy induced hypertension.* Ceylon Med J 1994;39:87-90.

29. Khedun SM, Maharaj B, Moodley J. *Effects of antihypertensive drugs on the unborn child. What is known, and how should this influence prescribing?* Paediatr Drugs 2000;2:419-36.

30. Lardoux H, Gerard J, Elazquez G, et al. *Which beta-blocker in pregnancy-induced hypertension?* Lancet 1983;II:1194-8.

31. Leonhardt A, Bernert S, Watzer B, Schmitz-Ziegler G, Seyberth HW. *Low-dose aspirin in pregnancy: maternal and neonatal aspirin concentrations and neonatal prostanoid formation.* Pediatrics 2003;111:e77-81.

32. Lip GYH, Beevers M, Churchill D, et al. *Effect of atenolol on birth weight.* Am J Cardiol 1997;79:1436-8.

33. Lydakis C, Lip GY, Beevers M, Beevers DG. *Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension.* Am J Hypertens 1999;12:541-7.

34. Magee LA, Duley L. *Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy.* Cochrane Database Syst Rev 2003;3:CD002863.

35. Magee LA, Koren G. *The use of teratogen information services for research: assessment of reliability of data entry.* Reprod Toxicol 1994;8:419-24.

36. Magee LA. *Treating hypertension in women of child-bearing age and during pregnancy.* Drug Safety 2001;24:457-74.

37. Marlettini MG, Cassani A, Morselli-Labate AM, et al. *Maternal and fetal prolactin in pregnancy-induced hypertension.* Arch Gynecol Obstet 1990;247:73-81.

38. Page RL. *Treatment of arrhythmias during pregnancy.* Am Heart J 1995;130:871-6.300.

39. Pruyn SC, Phelan JP, Buchanan GC. *Long-term propranolol therapy in pregnancy. Maternal and fetal outcome.* Am J Obstet Gynecol 1979;135:485-9.

40. Read MD, Wellby DE. *The use of a calcium antagonist (nifedipine) to suppress preterm labour.* Br J Obstet Gynaecol 1986;93:933-7.

41. Rey E, Couturier A. *The prognosis of pregnancy in women with chronic hypertension.* Am J Obstet Gynecol 1994,171:410-6.

42. Rey E, LeLorier J, Burgess E, et al. *Report of the Canadian Hypertension Society consensus conference: 3.Pharmacologic treatment of hypertensive disorders in pregnancy* CMAJ 1997;157:1245-54.

43. Roberts JM, Pearson GD, Cutler JA, Lindheimer MD. *Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy.* Hypertens Pregnancy 2003;22:109-27.

44. Roy UK, Pan S. *Use of calcium antagonist (nifedipine) in premature labour.* J Indian Med Assoc 1993;91:8-10.

45. Rubin P. *Drug treatment during pregnancy* BMJ 1998;317:1503-6.

46. Seabe SJ, Moodley J, Becker P. *Nifedipine in acute hypertensive emergencies in pregnancy.* S Afr Med J 1989;76:248-50.

47. Sibai BA, Mabie WC, Shamsa F, et al. *A comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy.* Am J Obstet Gynaecol 1990;162:960-7.

48. Sibai BM. *Antihypertensive drugs during pregnancy.* Semin Perinatol 2001;25:159-64.

49. Sibai BM. *Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia.* Obstet Gynecol 2003;102:181-92.

50. Tranquilli AL, Giannubilo SR. *The "weight" of fetal growth restriction in 437 hypertensive pregnancies.* Arch Gynecol Obstet 2003 Aug 27 [Epub ahead of print].

51. Vermillion ST, Scardo JA, Newman RB, Chauhan SP. *A randomized, double-blind trial of oral nifedipine and intravenous labetalol in hypertensive emergencies of pregnancy.* Am J Obstet Gynecol 1999;181:858-61.

52. Villar J., Baaqeel H., Piaggio G. et al., *WHO antenatal care randomised trial for the evaluation of a new model of routine antenatal care.* The Lancet-2001; Vol. 357: p. 1551-1564.

53. Visser W, Wallenburg HC. *A comparison between the haemodynamic effects of oral nifedipine and intravenous dihydralazine in patients with severe pre-eclampsia*. J Hypertens 1995;13:791-5.

54. Waisman GD, Mayorga LM, Camera MI, et al. *Magnesium plus nifedipine: potentiation of hypotensive effect in preeclampsia?* Am J Obstet Gynecol 1988;159:308-9.

55. Walss Rodriguez RJ, Flores Padilla LM. *Management of severe preeclampsia/eclampsia. Comparison between nifedipine and hydralazine as antihypertensive agents.* Ginecol Obstet Mex 1993; 61:76-9.

56. Wichman K, Ryulden G, Karberg BE. *A placebo-controlled trial of metoprolol in the treatment of hypertension in pregnancy.* Scand J Clin Lab Invest 1984; 169:90-4.

57. Wide-Swensson D, Ingemarsson I, Arulkumaran S, Andersson KE. *Effects of isradipine, a new calcium antagonist, on maternal cardiovascular system and uterine activity in labour.* Br J Obstet Gynaecol 1990; 97:945-9.

58. Wilkins-Haug L., Preconception Counselling. Prenatal care. OBS/GYN Secrets. The Secrets Series. 1996; p. 149-153 20. KyjiaKOB B., Cepos B. H c.oa.KT., A.izopum. M npena.

59. Zhang J, Meikle S, Trumble A. *Severe maternal morbidity associated with hypertensive disorders in pregnancy in the United States.* Hypertens Pregnancy 2003; 22:203-12.