

LIEČBA HYPERTENZIE V TEHOTENSTVE

MUDr. Viera Fedelešová CSc.

Oddelenie klinickej a experimentálnej farmakoterapie SZU

V celosvetovom meradle hypertenzia komplikuje v priemere 10% tehotenstiev. Tehotná žena s hypertenziou má zvýšené riziko závažných komplikácií ako je abrupcia placenty, cerebrovaskulárne príhody, zlyhanie orgánov a diseminovaná intravaskulárna koagulácia a smrť. Plod ohrozuje vnútromaternicovou retardáciou rastu, predčasným pôrodom a smrťou. Riziká pre matku a plod môžu byť redukované adekvátnou kontrolou a liečbou. Starostlivé monitorovanie matky a plodu nám pomôže určiť optimálny čas pôrodu. Hypertenziu matky podľa závažnosti liečime antihypertenzívami, ktoré sú doporučené v tehotenstve. Matky s hypertenziou v tehotenstve je potrebné sledovať najmenej do 3 mesiacov po pôrode.

Kľúčové slová: hypertenzia, tehotenstvo, preeklampsia, komplikácie, liečba.

Hypertenzia v tehotenstve je závažným klinickým problémom a jedna z hlavných príčin chorobnosti a úmrtia matky, plodu a novorodenca.

Klasifikácia hypertenzie v tehotenstve

Hypertenzia v tehotenstve nepredstavuje jedinú entitu. Jej klasifikácia prešla viacerými zmenami (1, 2). V článku je uvedená posledná klasifikácia podľa odporúčaní Európskej hypertenziologickej spoločnosti a Európskej kardiologickej spoločnosti pre rok 2003 (1).

Jej klasifikácia nasledovná (1):

- Preexistujúca hypertenzia
- Tehotenská (gestačná) hypertenzia bez proteinúrie s proteinúriou (preeklampsia)
- Preexistujúca hypertenzia plus tehotenská hypertenzia s proteinúriou
- Antenatálna neklasifikovaná hypertenzia

Preexistujúca hypertenzia je prítomná už pred tehotenstvom, alebo sa vyvinula pred 20 týždňom tehotenstva. V literatúre je tiež označovaná ako chronická hypertenzia a môže sa jednať o esenciálnu alebo sekundárnu hypertenziu. Proteinúria môže a nemusí byť prítomná. Najčastejšou formou preexistujúcej hypertenzie je esenciálna hypertenzia a väčšina pacientiek máva miernu až stredne ťažkú hypertenziu a prognóza úspešného priebehu tehotenstva je dobrá. Horšiu prognózu má sekundárna hypertenzia, špeciálne pri kolagenózach feochromocytóme, a renálnej hypertenzii spojenjej s funkčným defektom obličiek.

Tehotenská (gestačná) hypertenzia je hypertenzia vyvolaná tehotenstvom, vyvíja sa obvykle po 20. gestačnom týždni a vo väčšine prípadov sa pomíne do 42 dní od pôrodu. Delí sa na:

tehotenskú (gestačnú alebo tiež označovanú transitornú) hypertenziu bez proteinúrie a tehotenskú hypertenziu so signifikantnou proteinúriou (viac ako 300 mg/l alebo viac ako 500 mg/ 24 hodín) a v literatúre označovanou tiež preeklampsia (3). Preeklampsia je multisystémové ochorenie, kde hypertenzia je len

jedným znakom ochorenia. Jednou z prvých abnormalít žien, u ktorých sa neskôr vyvinie preeklampsia je porušená druhá vlna invázie trofoblastu do špirálových artérií maternice. Dôsledkom tejto poruchy placentácie je porucha kardiovaskulárnej adaptácie. Porucha kardiovaskulárnej adaptácie je charakterizovaná zníženým výdajom srdca a objemom cirkulujúcej plazmy a zvýšenou periférnou cievnou rezistenciou. Tieto zmeny vedú k zníženiu perfúzie placenty, obličiek, pečene a mozgu. Prítomná endotelálna dysfunkcia vedie k vasospazmu, poruche cievnej permeability a k aktivácii koagulačného systému. Preeklampsia môže veľmi rýchlo progredovať bez varovných príznakov do fázy s tonicko-klonickými kŕčami, známej pod názvom **eklampsia** – jednu z najdramatickejších život ohrožujúcich komplikácií tehotenstva. Ďalšími rizikami pre matku sú krvácanie do mozgu, abrupcia placenty s diseminovanou intravaskulárnou koagulopatiou, pľúcny edém, zlyhanie obličiek a pečene a smrť. Riziko pre plod je ťažká retardácia rastu, hypoxémia, acidóza a vnútromaternicové odumretie. Jednou veľmi závažnou variantou preeklampsie je tzv. HELLP syndróm, (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) charakterizovaný minimálnymi zmenami v TK, trombocytopéniou, poruchou funkcie pečene, mikronangiopatickou hemolytickou anémiou a diseminovanou intravaskulárnou koaguláciou, niekedy poruchou renálnych funkcií. Táto varianta vyžaduje promptné ukončenie tehotenstva. Výskyt preeklampsie je častý u veľmi mladých alebo naopak starších prvoroďičiek, pri viacpočetnom tehotenstve, pri pozitívnej rodinej anamnéze preeklampsie, pri preeklampsii pri predchádzajúcom tehotenstve, pri sekundárnej hypertenzii, obezite, diabete a inzulínovej rezistencii, trombofílii, a zvýšenej hladine cirkulujúceho testosterónu (3, 4). Etiológia ochorenia je ešte stále neznáma, predpokladajú sa genetické, imunologické faktory, endotelálna dysfunkcia a oxidačný stres (5).

Preexistujúca hypertenzia plus tehotenská hypertenzia s proteinúriou nazývaná tiež chronická hypertenzia so superponovanou

preeklampiou. Ako už názov hovorí jedná sa o tehotné s preexistujúcou hypertenziou u ktorých sa vyvinie preeklampsia. Vo väčšine prípadov sa jedná o tehotné so sekundárnou hypertenziou (renálnou, pri autoimúnných ochoreniach, kde už obvykle pred tehotenstvom boli obmedzené renálne funkcie).

Antenatálna neklasifikovaná hypertenzia je hypertenzia so systémovou manifestáciou alebo bez nej, ak bol zvýšený tlak krvi nameraný po 20 týždni gestácie. Je nevyhnutné kontrolné meranie po pôrode na 42. deň alebo neskôr. Ak hypertenzia dovedy nezaujíma, stav by mal byť reklasifikovaný ako preexistujúca hypertenzia (1)

Hemodynamické zmeny v priebehu tehotenstva

V priebehu fyziologického tehotenstva sa zvýši výdaj srdca o 30–40 % v porovnaní s pokojovým stavom pred tehotenstvom. Zvýšený výdaj srdca sa objavuje pred 12. týždňom tehotenstva spolu so zvýšením srdcovej frekvencie a minútového objemu. Zvýšenie srdcového výdaja je v dôsledku zvýšeného plazmatického objemu (nad 50 %), ktorý sa začína zvyšovať v priebehu prvého trimestra a zostáva zvýšený až do pôrodu. Napriek zvýšenému minútovému objemu srdca a zvýšenému plazmatickému objemu, diastolický krvný tlak v priebehu fyziologického tehotenstva sa zníži na konci prvého trimestra v priemere 7–10 mmHg, v dôsledku zníženej periférnej cievnej rezistencie a postupne sa zvyšuje až do pôrodu na hodnoty, ktoré boli pred tehotenstvom. Etiológia poklesu cievneho odporu nie je objasnená, ale je možné, že na jeho vzniku sa podieľa prostaglandínový systém. Krvný prietok obličkami, maternicou je zvýšený, nemení sa v pečeni a mozgu. Glomerulárna filtrácia sa zvýši o 50 % v dôsledku čoho dôjde k poklesu kreatinínu v sére na hodnoty 65,51 a 47 $\mu\text{mol/l}$ v následných trimestroch tehotenstva. Hladina kyseliny močovej pre zvýšený klírens urátov klesne na hodnoty 149–298 $\mu\text{mol/l}$. Na konci tehotenstva sa mierne zvýši, avšak v rámci referenčných hodnôt.

Definícia hypertenzie počas tehotenstva

Definícia hypertenzie počas tehotenstva nie je jednotná. Obvyklá definícia zahrňovala zvýšenie systolického krvného tlaku (TK) o 30 mmHg a diastolického TK 15 mmHg alebo zvýšenie stredného arteriálneho tlaku o 20 mmHg nad hodnoty diagnostikované na začiatku tehotenstva. V súčasnosti sa preferuje definícia založená na absolútnych hodnotách TK a je definovaná systolickým TK ≥ 140 mmHg a diastolickým TK ≥ 90 mmHg (1).

Tieto hodnoty sa musia potvrdiť najmenej v dvoch meraniach TK. Spôsob merania TK sa nelíši od odporúčaní pre ostatnú populáciu. Vo vysokom stupni tehotenstva sa taktiež doporučuje meranie TK vleže na boku. Diskutovaným problémom je hodnotenie diastolického TK, či sa má hodnotiť IV. alebo V. fáza Korotkoffových oziev. Zachytenie IV. fázy Korotkoffových oziev pri opakovaných meraniach môže byť chybné a rozdiel medzi IV. a V. Korotkoffových oziev u väčšiny pacientiek je malý. Vhodnejšie je preto zaregistrovať V. fázu Korotkoffových oziev (6). Asi u 15 % tehotných žien je dlhšia pauza medzi IV. a V. fázou a vtedy sa registruje IV. fáza.

Laboratórne ukazovatele odporúčané v monitorovaní pacientiek s hypertenziou v tehotenstve.

Hemoglobín a hematokrit – hemokoncentrácia podporuje diagnózu tehotenskej hypertenzie s proteinúriou alebo bez nej a je indikátorom závažnosti ochorenia. Tieto parametre môžu byť nízke následkom hemolýzy pri veľmi ťažkom priebehu

Počet trombocytov – Nízke hodnoty $< 100\,000 \times 10^9/l$ môžu naznačovať spotrebu v mikrovaskulature. Koncentrácie korešpondujú so závažnosťou a predpovedajú rýchlosť zotavenia v popôrodnom období obzvlášť u žien s HELLP syndrómom.

Vyšetrenie moča – Diagnostické prúžky pri vyšetrení proteinúrie bývajú vo významnej miere falošne pozitívne alebo falošne negatívne. Ak je výsledok prúžka pozitívny je potrebný 24. hod. zber moču na potvrdenie proteinúrie. Negatívny nález vyšetrenie prúžkom nevyučuje proteinúriu, predovšetkým ak je diastolický TK ≥ 90 mmHg.

Proteinúria (24 hod. zber moča) – Základné vyšetrenie na kvantifikáciu proteinúrie. Ak presahuje 2g/deň je opodstatnené veľmi pozorné sledovanie. Ak presahuje 3 g/deň mal by sa zväziť pôrod.

Kreatinín v sére – Jeho sérová koncentrácia počas tehotenstva klesá. Zvýšené hodnoty naznačujú progresiu ochorenia v závažnosti hypertenzie a potrebné je vyšetrenie klírens kreatinínu/24hod.

Kyselina močová – Zvýšená hodnota je prítomná pri preeklampsii a môže odrážať jej závažnosť.

AST, ALT – Zvýšené sérové aktivity svedčia o hepatálnom postihnutí. Stúpajúce hodnoty odrážajú progresiu.

LDH – Zvýšená aktivita v sére sa spája s hemolýzou a postihnutím pečene. Môžu odrážať stupeň závažnosti a predpovedať veľkosť potenciálu pre zotavenie sa po pôrode, obzvlášť u žien s HELLP syndrómom.

Hemokologulačný profil – je vhodný stanoviť pri závažnej preeklampsii, ale zriedkavo je abnormálny bez komkomitatnej trombocytopenie.

Manažment hypertenzie v tehotenstve

Skorá diagnóza, zvýšená lekárska starostlivosť a dobre načasovaný pôrod sú hlavné požiadavky na manažment tehotenskej hypertenzie a zvlášť preeklampsie. Akonáhle sa diagnóza stanoví musí byť lekárska starostlivosť zameraná na hodnotenie zdravia matky a plodu. Rozhodnutie o hospitalizácii alebo ambulantnom sledovaní závisí od závažnosti preeklampsie. Ženy s preeklampiou vyžadujú zvýšenú starostlivosť a sledovanie, pretože ochorenie sa môže veľmi rýchlo zhoršiť. Prítomnosť symptómov ako sú bolesť hlavy, bolesť v epigastriu, očné príznaky a proteinúria zvyšuje riziko komplikácií. Ambulantné sledovanie pacientky je možné ak vieme, že spolupráca s pacientkou bude dobrá a je prítomná len mierna hypertenzia a stav plodu je normálny. Kontroly sú zamerané na kontroly TK, (ideálne je domáce monitorovanie krvného tlaku), váhy, vyšetrenie proteinúrie, obličkových a pečňových funkcií, krvného obrazu a samozrejme je nutný monitoring stavu plodu.

Preventívne opatrenia zamerané na prevenciu preeklampsie zahrňujúce suplementáciu vápnika (7), rybieho oleja a liečba nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylovej (8) nedokázali dostatočne potvrdiť počiatočne očakávaný priaznivý vplyv, obzvlášť na plod. Možné opodstatnenie podávanie kyseliny acetylsalicylovej odporučilo ženám s veľmi skorým začiatkom preeklampsie v dávke 60–100 mg/deň (5). Niekoľko štúdií v poslednom období, pre predpoklad významnej úlohy oxidačného stresu, deplécie C vitamínu a nízkej hladiny endogénneho vasodilatátora NO v patogeneze preeklampsie, indikovali podávanie antioxidantných vitamínov (C, E) na prevenciu preeklampsie (5, 9). Aj keď sú výsledky na malých súboroch pacientiek pozitívne, je nutné iniciovať ďalšie kontrolované klinické sledovania na potvrdenie týchto výsledkov.

Väčšina žien s preexistujúcou hypertenziou máva v tehotenstve miernu až stredne ťažkú hypertenziu a nízke riziko kardiovaskulárnych komplikácií vzhľadom na krátke, tehotenstvom ohraničené obdobie (1). Prognóza

žien s miernou a stredne ťažkou nekomplikovanou hypertenziou je dobrá a neodlišuje sa od tehotných žien bez hypertenzie. Zvýšené riziko preeklampsie sa zvyšuje u žien s dlhotrvajúcou ťažkou hypertenziou a s preexistujúcim obličkovým ochorením. Rizikové sú hlavne ženy s diastolickým tlakom nad 110 mmHg už v priebehu prvého trimestra. Zvýšenú pozornosť treba venovať ženám, u ktorých v tomto období nenastal fyziologický pokles krvného tlaku, tak ako je to u fyziologického tehotenstva. Tieto rizikové tehotné sú kandidátkami na farmakologickú liečbu. Ideálne, ženy s preexistujúcou hypertenziou by mali plánovať tehotenstvo a mali by byť poučené ako tehotenstvo môže mať, hlavne u žien s renálnym ochorením, potenciálne riziko pre ne a pre plod.

Nefarmakologická liečba

Nefarmakologická liečba pozostáva s obmedzenia fyzickej aktivity a podľa závažnosti hypertenzie až pokoja na lôžku. Pri kľudovom režime dochádza k redukcii edémov, zlepšuje sa prekrvenie placenty, rast plodu a niekedy hlavne pri miernej hypertenzii k poklesu TK. Odporúča sa racionálna diéta bez obmedzenia príjmu kuchynskej soli. Zníženie príjmu kuchynskej soli sa odporúča iba ženám so senzitivnou hypertenziou. Platí prísny zákaz fajčenia a príjmu alkoholu. U obéznych tehotných žien sa redukcia hmotnosti v tomto období neodporúča, pretože môže spôsobiť nižšiu hmotnosť novorodenca a následne spomaliť rast detí diétujúcich obéznych matiek.

Farmakologická liečba

Primárnym cieľom liečby žien so závažnou hypertenziou a preeklampiou je prevencia komplikácií a eklampsie. Perfúzia placenty je pri preeklampsii znížená. Prudký pokles TK a jeho pretrvávajúceho poklesu ešte významnejšie môže znížiť a tak viesť s ischemii placenty a poškodeniu plodu. Uteroplacentárne riečisko malo by na pokles TK sice reagovať autoreguláciou, ale nie je známe ako rýchlo sa uplatní. Názor na výšku TK, kedy začať s antihypertenzívnou terapiou u tehotných žien s hypertenziou nie je jednotný. Rozhodnutie o začatí medikamentózneho liečenia musí brať do úvahy závažnosť hypertenzie, potenciálne riziko poškodenia orgánov, prítomnosť alebo absenciu kardiovaskulárneho, renálneho ochorenia a diabetes mellitus. Ak je prítomnosť týchto ochorení a tiež stanovená diagnóza tehotenskej hypertenzie začíname s liečbou pri TK 140/90 mmHg. U tehotnej s preexistujúcou hypertenziou, bez komplikácií začíname s liečbou pri TK 150/95 mmHg (1). Pre liečbu musíme vybrať antihypertenzíva bezpečné nielen pre matku ale taktiež pre plod. Liečbu hypertenzie

u tehotných by mal viesť lekár skúsený v tejto problematike, aby vedel rozhodnúť o nutnosti začať liečbu a taktiež podľa klinického stavu pacientky a štádia tehotenstva vybrať vhodné antihypertenzívum.

Metyldopa zostáva stále liekom prvej voľby, hlavne v prvom trimestri tehotenstva. Jej bezpečnosť a účinnosť bola overená v randomizovaných klinických sledovaniach, vrátane sledovaní detí, ktoré sa narodili matkám užívajúcim v tehotenstve metyldopu až do ich veku 7,5 rokov. Znižuje placentárnu cievnu rezistenciu u žien s preeklampsiou a tiež s chronickou hypertenziou (10). Denná dávka metyldopy je 750–1000 mg. **Betablokáto** patria medzi lieky druhej voľby. Účinnosť a bezpečnosť betablokátorov bola preukázaná v neskoršom štádiu tehotenstva. Vo včasných štádiách tehotenstva môžu viesť k retardácii rastu plodu, čo je dokumentované hlavne u atenololu (11). Môžu spôsobiť bradykardiu plodu a v pokusoch na zvieratách plody mali zníženú schopnosť tolerovať hypoxický stres. Preferujeme kardioselektívne beta 1 selektívne betablokáto

ry sympatickou aktivitou a betablokáto

ry so súčasťou alfa 1 aktivitou. Labetalol (alfa a beta blokáto

ry) je liekom prvej voľby v liečbe hypertenznej krízy v parenterálnej aplikácii, taktiež je účinný pri perorálnej liečbe, avšak denná dávka by nemala prekročiť 1200 mg pre možné nežiaduce hepatotoxické účinky. **Blokátory kalciových kanálov** sú liekmi druhej voľby. Nemajú sa podávať spolu s $MgSO_4$, pretože je tu možné riziko hypotenzie v dôsledku potenciálneho synergizmu. Kalciové blokáto

ry majú tokolytický účinok, podávame ich v druhej polovici tehotenstva a sú výhodné pri hrozbe predčasného pôrodu a prítomnosti tehotenskej hypertenzie. Meta-analýzy ukázali, že podanie blokátorov kalciových kanálov v porovnaní s betablokáto

ry v prípade predčasného pôrodu signifikantne predlžujú tehotenstvo a novorodenci menej vyžadujú intenzívnu neonatálnu starostlivosť a taktiež je menšia incidencia respiračného distresu (10). Najčastejšie užívaným je nifedipín XL, ďalej isradipín a verapamil, hlavne u žien so supraventrikulárnou tachykardiou. Pozitívne výsledky boli publikované s nondihydropyridínovým blokáto

ry kalciových kanálov diltiazemom u tehotných žien s chronickým obličkovým ochorením (13). **Diuretiká** podávame u soľ -senzitívnej preexistujúcej hypertenzii. Kontraindikované sú v liečbe tehotenskej hypertenzie, pre peexistujúci hypovolémiu pri tomto ochorení. **ACE-inhibítory a blokáto**

ry receptora pre angiotenzín II sú kontraindikované v tehotenstve,

hlavne v druhom a treťom trimestri tehotenstva (4). Pri ich používaní sa vyskytli nežiaduce účinky u plodu ako oligohydramnion, renálna insuficiencia u novorodencov, až úmrtie. **Antihypertenzívnu medikamentózn**

u terapiu začínami **nižšími dávkami antihypertenzív**, aby sme sa vyhli prudkému poklesu krvného tlaku a postupne pri nedostatočnom efekte dávku zvyšujeme. Tehotné s hypertenziou majú ostať v starostlivosti internistu najmenej do 3 mesiacov po pôrode.

Medikamentózna liečba akútnej hypertenzie, blízko termínu alebo počas pôrodu:

Pri rýchlom vzostupe krvného tlaku $\geq 170/110$ mmHg indikujeme s parenterálnu terapiu labetalolom, urapidilom alebo dihydralazínom. Pri nedostupnosti parenterálnej liečby je možné podať aj perorálne nifedipín. Labetalol sa podáva v infúzi v počiatkovej dávke 0,5 mg/kg/hod., celková dávka je 200–300 mg. Urapidil sa podáva v infúzii v dávke 25 mg, rýchlosť infúzie sa riadi podľa výšky TK (14). Pri liečbe hydralazínom začíname s nízkou dávkou (5 mg intravenózne ako bolus) a potom pokračujeme v podávaní 5–10 mg každých 20–30 minút. S intravenóznym hydralazínom by sa už nemalo počítať ako s liekom voľby, pretože jeho použitie sa dáva do súvisu s väčšími perinatálnymi nežiadúcimi účinkami, než bývajú pri iných liekoch.

Prevenia a liečba eklamptických krč

čov. Parenterálne podanie magnésium sulfátu

je liekom prvej voľby v prevencii i terapii (15). Podávame 4 g $MgSO_4$ intravenózne v pomalej infúzii s následnou kontinuálnou infúziou 1–2 g/24 hodín. S infúziou $MgSO_4$ pokračujeme aj po pôrode, pretože u 1/3 pacientiek sa eklamptické krče môžu objaviť aj v tomto období. V liečbe eklamptických krčov sa používa ešte diazepam a fenytoín.

Hypertenzia v tehotenstve predstavuje niekoľko náročných úloh pre lekárov. Po prvej promptná diagnóza, pretože hypertenzia môže byť príznakom preeklampsie, ktorá môže rýchlo progredovať do závažných a niekedy až život ohrozujúcich komplikácií. Je preto nutné byť bdelym a mať dobré vedomosti o patofyziológii oboch – hypertenzii aj preeklampsii. Druhým problémom je malé množstvo solídnych údajov (evidencie base medicine) pri klinickom rozhodovaní. Napríklad nie sú jasné kritériá pri rozlišovaní preeklampsie od exacerbácie esenciálnej hypertenzie po 20 týždni tehotenstva. Takisto nie je možné testovať účinok antihypertenzív v prospektívnych randomizovaných klinických štúdiách, a preto riziko ich použitia nie je dostatočne kvantifikované. Pri liečbe je nutné brať do úvahy nielen matku, ale i potenciálne riziko liečby pre plod. Pre závažnosť tejto problematiky je nutná pri rozhodovaní o manažmente hypertenzie v tehotenstve interdisciplinárna spolupráca gynekológa, internistu a klinického farmakológa.

Literatúra

1. Výbor pre odporúčania: Odporúčania Európskej hypertenziologickej spoločnosti a Európskej kardiologickej spoločnosti pre rok 2003 v manažmente artériovej hypertenzie pre rok 2003. *Cardiol* 2004; 13 (1): 33–72.
2. National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee: The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Jama* 2003; 289, 19: 2560–2572.
3. Lain KY, Roberts JM. Contemporary concept of the pathogenesis and management of preeclampsia. *Jama*, 2002; 287, 24: 3183–3186.
4. Reif MC. Symptom severity and timing of onset determine clinical action. *Women Health Primary care* 2003; 6: 194–200.
5. Roberts JM, Pearson G, Cutler J, Lindheimer M. Summary of the NBLBI working group on research on hypertension during pregnancy. *Hypertension* 2003; 41: 437–445.
6. Duggan PM. Which Korotkoff sound should be used for diastolic blood pressure in pregnancy? *Aust NZJ Obstet Gynaecol.* 1998; 38, 194–197.
7. Levine RJ, Hauth J, Curren LB. Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med.* 1997; 336: 69–76.
8. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative groups: CPAPS: A randomised trial of low dose for prevention and treatment of preeclampsia among 9 364 pregnant women. *Lancet* 1992; 343: 619–629.
9. Chappell LC, Seed PT, Kelly FJ, Briley A, Hunt BJ, Charnock-Jones DS, Mallet A, Poston I. Vitamin C and E supplementation in women at risk of preeclampsia is associated with changes in indices of oxidative stress and placental function. *Am J Obstet Gynaecol.* 2002; 187: 777–784.
10. Rey E. Effect of methyldopa on umbilical and placental artery blood flow velocity waveforms. *Obstet gynaecol* 1992; 80: 783–787.
11. Lip GY. Effect of atenolol on birthweight. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1436–1438.
12. Papatsonis DN, Lok CA, Bos JM, Geijn HP, Dekker GA. Calcium channel blockers in management of preterm labor and hypertension in pregnancy. *Eu J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001; 97: 122–140.
13. Khandelwal M, Kumanova M, Gaughan JP, Reece EA. Role of diltiazem in pregnant women with renal disease. *J Matern Fetal Med.* 2002; 12: 408–412.
14. Scultz M, Wacker J, Bastert. Effect of urapidil in antihypertensive therapy of preeclampsia on newborns. *Zentralbl Gynecol.* 2001; 123: 529–533.
15. Duley L, Gulmezoglu AM, Henderson-Smith DJ. Anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; 2: CD 000025.