

Klinika za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra u Zagrebu,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

PRAVASTATIN U TERAPIJI TRUDNICE S TEŠKOM PREEKLAMPSIJOM

*Marina Ivanišević, Josip Juras, Vito Starčević, Mislav Herman,
Ksenija Tuškan, Mihaela Magdić i Josip Đelmiš*

Prikaz slučaja

Ključne riječi: kronična hipertenzija, preeklampsija, pravastatin

SAŽETAK. Hipertenzivni poremećaji su među najčešćim komplikacijama trudnoće, a pojavnost im iznosi oko 6%. Znatno povećavaju maternalni, fetalni i neonatalni morbiditet i mortalitet. Preeklampsija je definirana pojavom hipertenzije i proteinurije nakon 20 tjedana trudnoće. Iako se ova dva kriterija smatraju klasičnom definicijom preeklampsije, neke trudnice s hipertenzijom ukazuju na ozbiljnost bolesti i u odsutnosti proteinurije. Liječenje hipertenzivnih poremećaja u trudnoći je simptomatsko. Pravastatin je jedan od vodećih i najučinkovitijih statina dobivenih iz prirodnog produkta kompaktina. Statini su široko korišteni lijekovi koji smanjuju rizik od koronarnih bolesti srca i moždanog udara snižavanjem razine kolesterola. Oni selektivno inhibiraju ključni regulatorni enzim sinteze kolesterola, smanjujući tako razinu LDL-a u plazmi. To je najhidrofilniji spoj među statinima, pa se smatra da u maloj količini prelazi posteljicu. Smatra se da pravastatin nije teratogen i da je nepravedno stavljen u kategoriju X za trudnoću prema FDA-u. Dokazano je, pravastatin snižava topljivi receptor Flt-1, a povećava razinu PlGF-a, odnosno pokazao se efikasnim u prevenciji i liječenju preeklampsije.

Uz prikaz trudnice s teškom kroničnom hipertenzijom i nakalemjenom preeklampsijom koja je liječena pravastatinom dajemo i literaturni prikaz o utjecaju pravastatina u prevenciji i liječenju preeklampsije.

Uvod

Ne postoji dokazana učinkovita prevencija i liječenje preeklampsije, međutim, antenatalna skrbr ima zadaću ranog otkrivanja trudnica s visokim rizikom za preeklampsiju. Intenzivno praćenje trudnica i fetusa omogućuje ranu dijagnozu kliničkih znakova bolesti i usporenog rasta fetusa. Na taj način se izbjegava razvoj ozbiljnih komplikacija primjenom antihipertenzivnih lijekova i pravovremenog dovršenja trudnoće. Rano otkrivanje visokorizične skupine za razvoj preeklampsije je također važno za istraživanje efikasnosti novih lijekova počevši od prvog tromjesečja radi poboljšanja placentacije i smanjenja učestalosti bolesti (1). Pravastatin je jedan od vodećih i najučinkovitijih statina dobivenih iz prirodnog produkta kompaktina (2). Statini se koriste u svrhu smanjenja rizika od koronarnih bolesti i moždanog udara snižavanjem razine kolesterola. Oni selektivno inhibiraju ključni enzimski put sinteze kolesterola, smanjujući tako razinu LDL kolesterola u plazmi (2). Pravastatin je hidrofilni spoj pa se smatra da ima ograničenu sposobnost prelaska od majke preko posteljice do fetusa (2). Svojstva i mehanizmi djelovanja pravastatina čine ga vrlo perspektivnim lijekom za prevenciju preeklampsije. Koristeći različite preeklampsijske modele na životinjama, Saad i suradnici pokazali su da je primjena pravastatina poboljšala njihov vaskularni profil, snizila krvni tlak i obnovila angiogenu ravnotežu smanjenjem cirkulirajućih razina sFlt-1 i topljivog endoglina (3). Osim toga, pravastatin regulira ekspresiju sintaze endotelnog dušikovog oksida, obnavlja ravnotežu oksigenaze-1 / ugljikovog monoksida i sprječava oštećenje bubrega (3). Također je poznato da statini imaju protuupalna svojstva, a i druge povoljne učinke kao što su stvaranje slobodnih kisiko-

vih radikala, proliferaciju stanica glatkih mišića i imunomodulatorne učinke (4). Povoljna svojstva pravastatina mogu spriječiti progresiju preeklampsije i nepovoljan metabolički utjecaj preeklampsije za fetus. (5).

Cilj ovoga članka je prikazati trudnicu s teškom kroničnom hipertenzijom i superponiranom preeklampsijom koja je uspješno liječena antihipertenzivima, heparinom i pravastatom. Drugi cilj je prikazati literaturni pregled o efikasnosti pravastatina u primarnoj i sekundarnoj prevenciji i liječenju preeklampsije.

Prikaz bolesnice

Trudnica u dobi od 39 godina zaprimljena je u Kliniku prvi puta s 20^{+5/7} tjedana njezine druge trudnoće zbog teške hipertenzije (RR=170/120 mmHg. Iz obiteljske anamneze se saznaje da roditelji boluju od arterijske hipertenzije. Trudnica je u dječjoj dobi preboljela vodene kozice. U dobi od 16 godina učinjena joj je laparoskop-ska apendektomija. Posljednjih 20 godina boluje od arterijske hipertenzije zbog čega je prije trudnoće koristila antihipertenzivne lijekove (nebivolol i eprosantan). Prije aktualne trudnoće otkrivena joj je hipotireoza te je u terapiju uključen i levotiroksin.

Tijekom prethodne trudnoće zbog kronične hipertenzije koristila je metildopu, međutim, zbog superponirane preeklampsije porođaj je dovršen carskim rezom s navršениh 36 tjedana trudnoće. Rođeno je zdravo vitalno dijete, težine 3240 grama i duljine 49 cm.

Prvi pregled u ovoj trudnoći obavljen je s 5^{+1/7} tjedana amenoreje, a potom je ultrazvučnim pregledom sa 6^{+2/7} tjedana potvrđeno trajanje trudnoće. Trudnica je na samom početku trudnoće imala 92,5 kg, a indeks tjelesne mase prije trudnoće bio je 35,3 kg/m². S 12^{+2/7} tje-

dana trudnoće učinjen je test slobodne fetalne DNA u krvi majke koji je upućivao na nizak rizik od kromosomopatija. Svi dotadašnji klinički, laboratorijski i UZV pregledi bili su uredni. Od lijekova koristila je metildopu, levotiroksin i acetilsalicilnu kiselinu.

Prilikom obrade ustanovljena je blaga anemija, uredna vrijednost tireotropin stimulirajućeg hormona (TSH). Učinjen joj je OGTT sa 75 grama glukoze, nalaz je bio u granicama normale prema kriterijima IADPSG-a (6). Utvrđena je povišena razina ukupnog kolesterola (6,9 mmol/L) i LDL-a (4,02 mmol/L), razine HDL-a i triglicerida bile su 2,03 mmol/L odnosno 1,94 mmol/L. Ostali laboratorijski nalazi bili su uredni. Trudnici je pored metidope (5×500 mg) uveden i nifedipin (2×20 mg), nakon čega su se regulirale vrijednosti krvnog tlaka.

S navršenih 28 tjedana trudnoće zbog visokih vrijednosti krvnog tlaka uključena je antikoagulantna terapija enoksaparinom u dozi od 6000 IU i povećana dnevna doza nifedipina (3 × 20 mg). Ponovljen je lipidogram i ustanovljeno povećanje razine ukupnog kolesterola (7,9 mmol/L), triglicerida (2,8 mmol/L) te LDL-a (4,6 mmol/L). U terapiju je uveden pravastatin u dnevnoj dozi od 5 mg, a nakon tri tjedna dnevna doza povišena je na 20 mg. Nakon uvođenja Pravastatina (5. dan) učinjena je genotipizacija u kojoj je utvrđeno da je pacijentica brzi metabolizator lijekova supstrata CYP3A4 uz nepostojanje ekspresije / aktivnosti enzima CYP3A5 što pacijenticu čini intermedijarnim metabolizatorom lijekova – supstrata CYP3A. Prema nalazu genotipizacije transportnog proteina OATP1B1 postoji umjerena genetička predispozicija za nuspojave poput miotoksičnosti na inhibitore 3-hidroksi-3-metil-glutaril koenzima A (HMG-CoA) reduktaze u slučaju primjene statina, prvenstveno simvastatina i atorvastatina. Stoga je preporučeno smanjenje doze spomenutih lijekova za 50%. Isto tako, utvrđena je intermedijarna transportna aktivnost P-glikoproteina (ABCB1) te visoka transportna aktivnost ABCG2, MRP2 (ABCC2) i OATP1B1 (SLCO1B1) što znači da ne postoji genetička predispozicija za produljenu bioraspodivnost lijekova supstrata. Prema nalazu genotipizacije transportnih proteina ABCG2, MDR1, MRP2 i OATP1B1 ne postoji genetička predispozicija za nuspojave miotoksičnosti na inhibitore HMG-CoA reduktaze (statini).

Nakon mjesec dana ponovo su izmjerene koncentracije pojedinih frakcija lipida koje su ukazivale na blagi pad vrijednosti: ukupni kolesterol 7,5 mmol/L, trigliceridi 2,6 mmol/L, LDL 4,08 mmol/L. Koncentracija HDL-a se povećala i iznosila 2,3 mmol/L.

Unatoč liječenju antihipertenzivima, enoksaparinom i pravastatinom s navršena 33. tjedna trudnoće dolazi do ponovnog značajnog povišenja vrijednosti krvnog tlaka uz subjektivne tegobe poput glavobolje i fotofobije i boli u epigastriju. Vrijednosti krvnog tlaka regulirane su povišenjem dnevne doze metidope (6 × 500 mg), nifedipina (2 × 40 mg) te uvođenjem infuzije urapidila u dnevnoj dozi od 250 mg. Također, ordiniran je diaze-

pam u dnevnoj dozi od 10 mg. Vrijednost proteinurije iznosila je 0,3 g / L, klirens kreatinina 2,5 mL/s. Terapijska doza enoksaparina je povećana (8000 IU), a zbog subjektivnih tegoba učinjen je obojeni dopler vena donjih udova i isključena duboka venska tromboza. U nekoliko navrata pokušalo se trudnicu liječiti intravenoskom primjenom magnezijevog sulfata no bezuspješno zbog subjektivnog osjećaja gušenja prilikom započinjanja terapije odnosno na vlastiti zahtjev pacijentice. S obzirom na kliničko stanje trudnice i visokih vrijednosti arterijskog tlaka do 190/140 mg Hg ordinirana je u 35. tjednu trudnoće terapija deksametazonom tri dana u dnevnoj dozi od 12 mg. Zbog simptoma teške preeklampsije, kliničkog stanja trudnice i prethodnu trudnoću dovršenu carskim rezom i ova trudnoća dovršena je carskim rezom u 36. tjednu trudnoće. Rođeno je muško dijete urednih vitalnih funkcija, težine 2920 grama i duljine 47 cm, s ocjenom 10 po Apgarovoj u prvoj i petoj minuti života. Operativni tijek bio je uredan, kao i poslijeoperacijski oporavak. Nastavljena je profilaktička antikoagulacijska terapija te antihipertenzivna terapija uz smanjenje dnevne doze lijekova i nastavak praćenja kliničkog stanja i laboratorijskih nalaza babinjače. Šesti poslijeoperacijski dan uklonjeni su šavovi uz uredno cijeljenje rane. Devetog dana poslije operacije babinjača je otpuštena na kućnu njegu zajedno s djetetom. Dijete je u dobi od 3 godine, zdravo i uredno napreduje.

Rasprava

Preeklampsija je bolest trudnoće koja značajno povećava maternalni i perinatalni mortalitet i morbiditet. Endotelna disfunkcija i upala su temeljne patofiziološke oznake preeklampsije (7). Smatra se da neravnoteže u proangiogenim i antiangiogenim čimbenicima ima važnu ulogu u preeklampsiji. Dva antiangiogena faktora su topljivi receptor Flt-1 i topljivi endoglin koji vežu angiogene čimbenike rasta endotela krvnih žila (VEGF) i placentnog čimbenika rasta (PlGF) u cirkulaciji i potiskuju njihove učinke. Prekomjerna ekspresija ovih antiangiogenih čimbenika dovodi do stanja sličnog preeklampsiji u životinjskim modelima, a snižavanje razine sFlt-1 ispod kritičnog praga smanjuje patološka obilježja preeklampsije. Poznato je da se sFlt-1 i endoglin povećavaju prije početka kliničkih simptoma preeklampsije (8).

Postoje dokazi da su inhibitori 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) reduktaze (statini) korisni u primarnoj i sekundarnoj prevenciji kardiovaskularne smrtnosti i drugih kardiovaskularnih događaja. Prva klinička iskustva, kao i istraživanja na životinjama, podupiru ulogu statina u preeklampsiji. Lefkin i sur. su prvi prikazali korisne učinke pravastatina u prevenciji preeklampsije u trudnice s antifosfolipidnim sindromom (9). Trudnica sa sindromom antifosfolipidnih protutijela i anamnezom teške preeklampsije u 26. tjednu trudnoće i intrauterinom smrću, uspješno je liječena pravastatiom u idućoj trudnoći i rodila u 38. tjednu trudnoće zdravu djevojčicu 2830 grama (9).

Mi smo prikazali trudnicu s teškom kroničnom hipertenzijom i nakalemljenom preeklampsijom koja je pored simptomatske terapije antihipertenzivima, (metildopa, urapidil), heparinom (enoksiparinom) liječena i pravastatinom (statin). Rodila je zdravo, vitalno muško dijete težine 2920 grama i duljine 47 cm. Naše iskustvo kao i iskustva drugih autora potvrđuju da je pravastatin lijek izbora u prevenciji i liječenju teških preeklampsija. Zbog farmakoloških svojstava statini mogu značajno doprinijeti prevenciji preeklampsije. Povoljni učinci pravastatina su povećanje razine placentnog faktora rasta (PIGF) i smanjenje antiangiogenih čimbenika kao što su topljivi receptor Flt-1 i topljivi endoglin (10, 11).

Postojeći lijekovi koji se koriste u terapiji preeklampsije su simptomatski i nemaju učinka na izravni uzrok. Dopršenje trudnoće je korisno za majku, ali nije optimalno za fetus, osobito u slučaju ekstremne prematurnosti. Razvoj učinkovitih terapijskih strategija kao što su pravastatin, aspirin i heparin za zaustavljanje napredovanja preeklampsije ima značajan utjecaj na smanjenje perinatalnog morbiditeta i mortaliteta. Liječenje s pravastatinom značajno smanjuje oslobađanje topljivog receptora Flt-1, hipertenziju, proteinuriju, i učestalost IUGR-a. Trudnice s visokorizičnim trombofilijama uključuju visok rizik od nastanka patoloških trudnoća povezanih s uteroplacentalnom insuficijencijom, kao što je preeklampsija. Trudnice sa sindromom antifosfolipidnih protutijela imaju RR od 9,22; 95% CI (4. 34-21-75) za razvoj preeklampsije (9), Zbog toga je nužno imati preventivne mjere koje djeluju izravno na uzrok preeklampsije.

Statini su prema FDA-u u kategoriji X za trudnoću. Prema definiciji, kategorija X označava da su studije na životinjama i ljudima pokazale visoku pojavnost malformacija. Unatoč tome, kategorizacija X nije bila upitna niti adekvatno istražena jer do sada nije bilo razloga za korištenje statina u trudnoći (12). Nekoliko istraživača je pokazalo da nije povećan rizik od prirođenih malformacija fetusa u skupini trudnica koje su liječene pravastatinom (12, 13).

Prospektivna studija nije pronašla povećanu pojavnost malformacija u novorođenčadi 64 majke s izloženosti statinima u prvom tromjesečju u usporedbi sa trudnicama koje nisu bile izložene poznatim teratogenima (14). Unatoč njihovoj ograničenoj veličini, nalazi ovih istraživanja podupiru nedostatak teratogenosti pravastatina. To se može očekivati zbog jedinstvenih farmakokinetičkih svojstava pravastatina. On je jedan od hidrofilnijih statina i stoga se očekuje da ima ograničenu sposobnost za transplacentalni prijenos. Štoviše, pravastatin je jedan od najmanje snažnih inhibitora HMG-CoA reduktaze u usporedbi s drugim statinima, a njegova inhibicija je specifična za hepatocite.

Zaključci

Prema novijim istraživanjima antiangiogeni čimbenici (sFlt-1 i topljivi endoglin) smanjuju koncentraciju angiogenih čimbenika (VEGF i PIGF) pa se smatraju

uzrokom nastanka preeklampsije. Dokazano je da pravastatin snižava koncentraciju sFlt-1 i endoglina, a povećava koncentraciju PIGF. Pravastatin je efikasan lijek u primarnoj i sekundarnoj prevenciji preeklampsije. Dosadašnja istraživanja su pokazala da pravastatin nije teratogen.

Smatramo da su u budućnosti potrebna randomizirana kontrolirana istraživanja koja će moći odgovoriti na sljedeća pitanja: a) sigurnost pravastatina za trudnicu i koje su češće nuspojave, b) uspješnost pravastatina kod primarne i sekundarne prevencije preeklampsije, c) nuspojave lijeka za fetus i novorođenče, d) komplikacije novorođenčadi, a i komplikacije u životu djece i odraslih čije su majke uzimale pravastatin, e) pratiti kognitivne funkcije djece i odraslih čije su majke uzimale pravastatin.

Literatura

1. Poon LC, Nicolaides KH. First trimester maternal factors and biomarker screening for preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2014; 34:618.
2. McLean, Buckett L, Davidson R, I. Preclinical and clinical pharmacology of Pravastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. *Am J Cardiol.* 2015;87(5A):28B–32B.
3. Saad, Tamayo E, Lu F, Bytautiene E, Longo M, Hankins GD. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol.* 2014;105:402–410.
4. Costantine M, Tamayo E, Bytautiene E. Using pravastatin to improve the vascular reactivity in a mouse model of soluble Fms-like tyrosine kinase-1-induced preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2013;116(116):114–120.
5. Elahi, Fausett MB, Fraser A. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. *N Engl J Med.* 2008; 344:867.
6. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care.* 2010;33(3): 676–682.
7. Delmiš J, Ivanišević M. Blizanačka trudnoća i preeklampsija. *Gynaecol Perinatol.* 2017;(26(1)):50–60.
8. Santillan MK, Santillan DA, Sigmund CD, Hunter SK. From molecules to medicine: a future cure for preeclampsia. *Drug News Perspect.* 2009;22:531–541.
9. Lefkou E, Mamopoulos A, Fragakis N, Dagklis T, Vosnakis C, Nounopoulos E, Rousso D, Girardi G. Clinical improvement and successful pregnancy in a preeclamptic patient with antiphospholipid syndrome treated with pravastatin. *Hypertension.* 2014;63:e118–e119.
10. Costantine M, Tamayo E, Bytautiene E, et al. Using pravastatin to improve the vascular reactivity in a mouse model of soluble Fms-like tyrosine kinase-1-induced preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2010;116(116):114.120.
11. Fox KA, Longo M, Tamayo E, et al. Effects of pravastatin on mediators of vascular function in a mouse model of soluble Fms-like tyrosine kinase-1-induced preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(366):e1-366-e365.

12. Kazmin A, Garcia-Bourmissen F, Koren G. Risk of statin use during pregnancy: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can.* 2007;29(11):906.

13. Edison R, Muenke M. Mechanistic and epidemiologic considerations in the evaluation of adverse birth outcomes following gestational exposure to statins. *Am J Med Gen.* 2004; 131A:287.

14. Petersen. Maternal Exposure to Statins and Risk for Birth Defects. *Am J Med Gen.* 2008;146A:2701–2705.

Adresa autora: Prof. dr. sc. Marina Ivanišević, Klinika za ženske bolesti i porode, KBC-a Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Petrova 13, 10000 Zagreb

Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital Center Zagreb,
School of Medicine University of Zagreb

PRAVASTATIN IN THE TREATMENT OF PREGNANT WOMEN WITH SEVERE PREECLAMPSIA

***Marina Ivanišević, Josip Juras, Vito Starčević, Mislav Herman,
Ksenija Tuškan, Mihaela Magdić i Josip Đelmiš***

Case report

Keywords: chronic hypertension, preeclampsia, pravastatin

SUMMARY. Hypertensive disorders are among the most common complications of pregnancy, and their incidence is about 6%. They significantly increase maternal, fetal, and neonatal morbidity and mortality. The occurrence of hypertension and proteinuria defines preeclampsia that most commonly starts after 20 weeks of pregnancy. Although these two criteria are considered the classic definition of preeclampsia, some pregnant women with hypertension indicate the severity of the disease even in the absence of proteinuria. Treatment of hypertensive disorders in pregnancy is symptomatic. Pravastatin is one of the leading and most effective statins derived from the natural compactin product. Statins are widely used to reduce the risk of coronary heart disease and stroke by lowering cholesterol levels. They selectively inhibit a key regulatory enzyme of cholesterol synthesis, thus reducing plasma LDL levels. It is the most hydrophilic compound among statins; thus, it is assumed that pravastatin crosses the placenta in small amounts. Pravastatin is not considered to be teratogenic and has been unfairly placed in category X for pregnancy, according to the FDA. Pravastatin has been shown to lower the soluble Flt-1 receptor and increase PlGF levels and is useful in the prevention and treatment of preeclampsia. In addition to the review of pregnant women with severe chronic hypertension and grafted preeclampsia treated with pravastatin, we also provide a literature review of the influence of pravastatin in the prevention and treatment of preeclampsia.