

Ağır Preeklampitik Gebelerde İntravenöz Nimodipin'in Maternal ve Fetal Etkileri

Tandoğan Bülent, Çöğendez Ebru, Oral Özay

Zeynep Kamil Kadın Ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Yazışma Adresi: Marmara caddesi No: 34/4 Kozyatağı 34742 İSTANBUL - Türkiye

İş Tel: 0216 391 06 80 Cep Tel: 0536 896 33 85 e-mail: butando@yahoo.com

ÖZET :

Amaç: Ağır preeklampitik gebelerde etkin bir serebral vazodilatatör olan kalsiyum kanal blokeri nimodipin'in anne ve fetüs üzerine etkilerini araştırmaktır.

Materyel ve Metod: Ağır preeklampsisi nedeniyle hastaneye yatırılan on gebede intravenöz (IV) nimodipin tedavisinin yan etki, maternal prodromal belirtiler, arterial kan basıncı ve fetal umblikal arter doppler indeksleri üzerine etkisi değerlendirildi.

Bulgular: Başvuru anında yedi hastada baş ağrısı, bir hastada görme bozukluğu, bir hastada bulantı ve kusma mevcuttu. Bir hastada ise başvuru öncesi başlayan baş ağrısı mevcuttu. IV nimodipin tedavisi başladıktan bir saat sonra hastaların tamamında baş ağrısı ortadan kalktı. Görme bozukluğu olan hastada ve bulantı ve kusması olan hastada semptomlar tedaviye başladıktan 2 saat sonra geriledi. İki hastada tedavi başladıktan sonra oluşan ancak rahatsız edici olmayan baş ağrısı 15 dakika sonra kayboldu. IV nimodipin infüzyonu sonrası 0., 1., 2. ve 3. saatlerde arterial kan basıncı değerlendirildiğinde, 3. saatte arterial kan basıncında anlamlı düşüş olduğu saptandı ($p < 0.05$). IV nimodipin infüzyonu fetal umblikal arter doppler indekslerinde anlamlı bir değişikliğe yol açmadı ($p > 0.05$). Nimodipin tedavisi sırasında hiçbir hastada konvülsiyon görülmedi.

Sonuç: Nimodipin ağır preeklampsinin sık görülen belirtilerinden baş ağrısı ve görme bozukluğunu ortadan kaldırmaktadır. Yan etki azlığı ve yakın monitörizasyon gerektirmemesi nedeniyle eklampsisi proflaksisinde magnezyum sülfat tedavisi yerine kullanılabilir. Ancak etkinliğinin ortaya konması için daha geniş hasta gruplarında yapılacak araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: preeklampsisi, nimodipin

SUMMARY :

Maternal and fetal effects of intravenous nimodipine in severe preeclamptic pregnant

Objective: The aim of this study is to investigate on maternal and fetal effects of calcium channel blocker nimodipine which is an effective cerebral vasodilator, in severe preeclamptic women.

Material and Methods: The effects of intravenous nimodipine on side effects, maternal prodromal symptoms, arterial blood pressure and fetal umbilical artery doppler indices were assessed on ten patients hospitalized for severe preeclampsia.

Results: At hospitalization seven patients had headache, one had visual disturbances, one had nausea and vomiting. One patient had headache prior to hospitalization. Following the infusion of nimodipine the symptoms of all patients with headache was disappeared one hour later. Patients with nausea and vomiting and visual disturbances also had significant amelioration of their symptoms two hours later. In two patients that had minor headache following the infusion of the drug, but the symptom regressed in 15 minutes. When arterial blood pressure was evaluated at 0, 1, 2 and 3 hours post infusion of nimodipine there was a significant fall in blood pressure at 3 hours ($p < 0.05$). The infusion of nimodipine did not significant changes in fetal umbilical artery doppler indices ($p > 0.05$). None of the patients had convulsions during nimodipine treatment.

Conclusion: Nimodipine removes headache and visual disturbances which are common symptoms seen in severe preeclampsia. Since it has few side effects and does not require intense monitorization, it may be used instead of magnesium sulfat for prophylaxis of eclampsia. However large studies are needed to prove the effectiveness of the drug.

Key words: Preeclampsia, nimodipine

GİRİŞ

Eklampsisi ve preeklampsisi dünyada maternal ölümlerin önemli nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde preeklampsisi nedeniyle ölüm oranı %0.4, eklampsisi nedeniyle ölüm oranı %5.2'dir(1). Serebral enfarktüs ve hemoraji preeklampsisi ve eklampside meydana gelen maternal ölümlerin önde gelen nedenidir(2-5). Ağır preeklampside konvülsiyonların önlenmesinde ve eklampsisi tedavisinde magnezyum sülfat (MgSO₄) tedavisi genel kabul gören bir uygulamadır. Ancak MgSO₄'ın etkili düzeyleri ile toksik dozunun birbirine yakın olması ve dolayısıyla yakın izlem gerektirmesi bu konuda alternatif ajanların denenmesine yol açmıştır(6). Bu ajanlar içerisinde selektif kalsiyum kanal blokleri olan nimodipin ile ilgili çalışmalar yapılmış ve nimodipin'in antihipertansif etkisi, minimal toksisitesi ve serebral vazodilatör etkisi nedeniyle preeklampsisi ve eklampside MgSO₄ tedavisine alternatif olabileceği ileri sürülmüştür(7). Preeklampitik bir hastanın konvülsiyon geçirip geçirmeyeceğini önceden tespit etmek oldukça zordur. Ancak serebral vazospazm neticesinde ortaya çıkan bazı prodromal belirtiler eklampsinin habercisi olabilir. Biz bu çalışmada öncelikle nimodipin'in bu belirtilere sahip hastalarda semptomları düzeltici etkisinin olup olmadığını, maternal tansiyon arterial ve fetal umbilikal arter doppler indeksleri üzerine etkisini araştırdık.

MATERYEL VE METOD

Bu çalışma Aralık 1997 ve Mart 1998 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran ve ağır preeklampsisi tanısı alan 10 gebe ile prospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Hastaların tamamı uygulanacak tedavi konusunda detaylı bilgilendirilmiş ve onayları alınmıştır. Preeklampsisi odasına alındıktan sonra hastaların yatak istirahatini takiben yarım saat ara ile iki kez TA ölçümleri yapıldı. TA 160/100 mmHg üzerinde ve spot idrarda en az 300 mg proteinürisi saptanan gebeler ile, TA 140/90 mmHg üzerinde ve idrarda dipstick ile 1+ proteinüri ile birlikte baş ağrısı, görme

bozukluğu olan gebeler ağır preeklampitik olarak kabul edildi. HELLP sendromu tanısı alan ve non stres test (NST) ile fetal stres bulgusu saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Gebelere nimodipin tedavisi başlanmadan önce NST ve fetal umbilikal arter doppler ultrasonografi ölçümleri yapıldı. Akabinde eklampsisi profilaksisi için IV nimodipin (Nimotop 10 mg/50 ml Bayer) tedavisi 15/kg/saat başlandı. İnfüzyon 125 ml/saat gidecek şekilde uygulandı. Hastaların şikayetleri, 1. saat, 2. saat ve 3. saat vital bulgular kaydedildi. 2. saatte umbilikal arter doppler ölçümleri tekrarlandı. 3. saatin sonunda nimodipin infüzyonu sonlandırılarak tedaviye oral nimodipin (Nimotop 30 mg tablet Bayer) ile devam edildi. Hastalara oral nimodipin 60 mg dört saat ara ile verildi. Tüm hastalarda gebelik 24 saat içinde sonlandırıldı. Postpartum 24 saat oral nimodipin tedavisine aynı doz ile devam edildi. Elde edilen sonuçlar Student t testi kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Bu çalışmaya 10 ağır preeklampitik gebe dahil edildi. Gebelerin 5'i primipar diğer 5'i multipar idi. Hastaların demografik özellikleri **Tablo 1'** de gösterilmiştir.

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri

Ortalama ± standart sapma	
Yaş	27.2 ± 6.3
Gebelik haftası	34.6 ± 2.9
Ağırlık (kg)	80 ± 10
Sistolik kan basıncı (mmHg)	156 ± 14.9
Diastolik kan basıncı (mmHg)	97 ± 6.4
Hemoglobin (gr/dl)	11.7 ± 1.29
Trombosit ($\times 10^9/\mu l$)	200 ± 51
SGOT (U/L)	25.7 ± 7.8
SGPT (U/L)	26.9 ± 7.2
LDH (U/L)	667 ± 154
Üre (mg/dl)	9.1 ± 3.2
Albumin	2.9 ± 0.29

Başvuru anında 7 hastada baş ağrısı, 1 hastada görme bozukluğu, 1 hastada bulantı kusma mevcuttu. 1 hastada ise başvuru öncesi var olan baş ağrısının başvuru esnasında kaybolduğu öğrenildi. IV nimodipin tedavisinin 1. saatinde tüm hastalarda baş ağrısının kaybolduğu gözlemlendi. Bulantı ve kusma ile

başvuran gebe ile başvuru öncesinde baş ağrısı olan gebede IV nimodipin tedavisi başladıktan 15 dakika sonra hafif bir baş ağrısı ortaya çıktı. Ancak baş ağrısı kısa bir süre sonra kayboldu. Ayrıca çalışmaya katılan gebelerin 5'inde uygulamanın ilk 15 dakikasında belirgin olmak üzere yüz kızarması (flushing) gelişti. 1 gebede üşüme ve titreme, 1 gebede ise uygulamanın 3. saatinde taşikardi gelişti. Gebelerin arterial kan basıncı ölçümlerinde IV nimodipin tedavisi sonrası 1. saat ve 2. saat kan basıncında anlamlı bir düşme tespit edilmezken; 3. saat arterial kan basıncında istatistiki olarak anlamlı bir düşüş tespit edildi (**Tablo 2**). IV nimodipin tedavisi öncesi yapılan umbilikal arter doppler ölçümleri ile tedavinin 2. saatinde tekrarlanan umbilikal arter doppler ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı(**Tablo 3**).

Tablo 2: İntravenöz nimodipin infüzyonu sonrası arterial kan basıncı ölçümleri

Nimodipin öncesi TA		Nimodipin sonrası TA	
1.saat Ort. ± std. sapma	1.saat Ort. ± std. sapma	1.saat Ort. ± std. sapma	1.saat Ort. ± std. sapma
Sistolik basıncı (mmHg) 156 ± 15.78	143 ± 17.03	141 ± 18.53	132 ± 16.19*
Diastolik basıncı (mmHg) 97 ± 6.75	97 ± 14.9	93 ± 16.59	89 ± 7.38*

TA: Tansiyon arterial Ort.:Ortalama std.:standart
*p<0.05 Nimodipin öncesi TA değeriyle karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulundu

Tablo 3: İntravenöz nimodipin öncesi ve sonrası fetal umbilikal arter doppler indeksleri

IV nimodipin öncesi	IV nimodipin sonrası	p
PI 0.98 ± 0.23	PI 0.93 ± 0.26	>0.05 AD
RI 0.63 ± 0.08	RI 0.63 ± 0.11	>0.05 AD
S/D 2.87 ± 0.83	S/D 2.90 ± 1.16	>0.05 AD

AD: Anlamlı Değil

TARTIŞMA

Ağır preeklampsie maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerindedir. Preeklampsie yaygın vazokonstriksiyon ve uteroplental vasküler yatağı da kapsayan multipl organ disfonksiyonu ile karakterize bir durumdur. Endotel hücre hasarı ve yetersiz endotel hücre fonksiyonu preeklampsie patofizyolojisinde önemli rol oynar. Vasküler endotel disfonksiyonunun nedeni bilinmemektedir. Son zamanlarda elde edilen deliller, lipid peroksidasyonu ve antioksidan

savunma arasındaki dengesizliğin, preeklampsie endotel hücre hasarına yol açabileceğini göstermektedir (8). Preeklampsie olgularında baş ağrısı özellikle retro-orbital ağrı, görme bozuklukları, karaciğer bölgesinde ağrı, şuur bulanıklığı, kan basıncında ani ya da kontrol altına alınamayan yükselmeler gibi belirtiler konvülsiyonun habercisi ya da ön belirtisi olarak kabul edilmeli ve bu hastalarda konvülsiyon profilaksisi yapılmalıdır(9).

Çünkü konvülsiyonlar maternal ve fetal morbidite ve mortalitede ciddi rol oynamaktadır. 20. yüzyılın başlangıcından bu yana MgSO₄ konvül-züyonları önlemek amacıyla eklampsie profleksisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (10-12). Dünyada yaygın kullanılmasına rağmen MgSO₄'ın eklampstik konvülsiyonları önlemedeki esas mekanizması halen bilinmemektedir. Ancak bilinen, eklampsinin ağır serebral vazospazm ile birlikte olduğu ve serebral iskeminin beynin etkilenmiş bölümündeki nöbet aktivitesinin eşğini düşürdüğüdür. MgSO₄ iskemisi sonrası ortaya çıkan hücre içi kalsiyum konsantrasyonundaki artışı antagonize ederek arterial vazokonstriksiyona zıt etki eder. Belfort ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada MgSO₄'ın preeklampstik hastalarda orta serebral arter ve santral retinal arterlerde pulsatilite indeksini azalttığı dolayısıyla serebral perfüzyonu düzelterek hücre hasarı, serebral ödem ve konvülsiyonlara engel olduğu gösterilmiştir (13).

Kalsiyum kanal bloke edici etkisi nedeniyle kalsiyum antagonisti ilaçların preeklampstik gebelerde etkili olacağı düşünülmüş ve bu amaçla santral etkiye sahip etkin bir serebral vazodilatör olan nimodipin ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Anthony ve arkadaşlarının 1996 yılında yaptıkları bir çalışmada eklampstik gebelerde tedavi amaçlı IV nimodipin kullanılmış ve nimodipinin minimal yan etki, etkin antihipertansif özellik ve serebral vazodilatör etkisi nedeniyle eklampstik hastaların yönetiminde tek ajan olabileceği bildirilmiştir(14). Ancak bu çalışmada vaka sayısının 4 olması ve literatürde preeklampsie IV nimodipinle yapılan çalışma sayısının yetersizliği bu konuda kesin kanaat oluşmasına engeldir.

Belfort ve arkadaşları 1994 yılında preeklampitik gebelerde oral nimodipin kullanımının maternal ve fetal etkilerini araştırmışlardır. 10 preeklampitik gebeye oral yolla 4 saat ara ile 60 mg nimodipin verilmiş ve 2 saat içinde etkin maternal ve fetal seviyelere ulaştığı gösterilmiştir. Bu çalışmada kan basıncı kontrolünde ilave antihipertansif ajana ihtiyaç duyulmadığı, gebelerde ilaç alımını takiben kalp hızında artış olduğu ancak bunun iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Maternal serebral arterlerde (oftalmik ve santral retinal arter) ve fetal orta serebral arterde pulsatilite indeksinde akut ve anlamlı bir düşüş saptanmış; keza umbilikal arter sistolik/diastolik (S/D) oranında da anlamlı bir düşüş izlenmiştir(7). Bizim çalışmamızda nimodipinin fetal umbilikal arter doppler indekslerinde (PI,RI,S/D) değişikliğe yol açmadığı gösterilmiştir. Belfort'un bu çalışmasında oral nimodipinin annede 1. saatin sonunda arterial kan basıncında belirgin düşüğe yol açtığı bildirilmesine karşın bizim çalışmamızda IV nimodipin uygulandıktan sonra 1. ve 2. saatte arterial kan basıncında anlamlı bir düşüş saptanmazken, 3. saatte kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Çalışmamızda gebelerde ilacın kesilmesine neden olabilecek herhangi bir yan etkiye rastlamadık. 10 gebenin 5'inde flushing gelişti. Şimdiye kadar yapılan diğer çalışmalarda MgSO₄'ın daha fazla flashing'e neden olduğunu belirtilmektedir(15). Çalışmamızda IV nimodipin perfüzyonunu takiben kısa bir süre sonra ortaya çıkan baş ağrısının tedavinin ilk anlarında serebral perfüzyondaki değişiklikler nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmüştür. Özellikle hafif preeklampside azalmış perfüzyon, ağır preeklampside ise artmış perfüzyon preeklampsi yönetiminde dikkate alınmalıdır. Ağır preeklampside serebral perfüzyondaki ani değişikliklerin (artma ya da azalma) eklampitik konvülsiyonlara neden olduğu bildirilmektedir (16,17). Hatta bu nedenle nimodipinin hidralazin gibi antihipertansif ajanlarla veya anestezipler ile birlikte kullanılmasının hipertansif ensefalopatiye yol açabileceği iddia edilmiştir. Belfort ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptıkları bir çalışmada ağır preeklampitik gebelerde MgSO₄ ile nimodipin'in eklampitik konvülsiyonları önlemedeki etkinliği karşılaştırılmış ve MgSO₄'ın nimodipin'e göre

konvülsiyonları önlemede daha etkili olduğu gösterilmiştir(18). Ancak bu çalışmada nimodipin birçok çalışmada olduğu gibi oral olarak kullanılmıştır. IV kullanılan MgSO₄ gibi bir ajanı yine IV kullanılan başka bir ajanla karşılaştırmayı doğru bulduğumuzdan biz çalışmamızda IV nimodipin'i öncelikli olarak tercih ettik. MgSO₄'ın etkili düzeyleri ile toksik dozunun birbirine yakın olması MgSO₄ tedavisinin dezavantajıdır. Özellikle oligürili ağır preeklampitik gebelerde yüksek magnezyum düzeylerine ulaşıldığında ortaya çıkabilecek solunum depresyonu ve kardiyak arrest gibi ciddi toksik etkiler nedeniyle monitörizasyon ve yakın izlem gerektirmektedir(19). Yüksek magnezyum düzeyleri yenidoğanda da hipotoni ve düşük apgar skorlarına neden olabilmektedir(20). Bizim çalışmamızda nimodipin uygulaması sırasında hiçbir hastada eklampitik konvülsiyon görülmedi. İlave antihipertansif ilaç kullanma gereksinimi duyulmadı. Nimodipin'in gebeler tarafından iyi tolere edilmesi, baş ağrısı gibi şikayetleri kısa sürede düzeltmesi, monitörizasyon gerektirmemesi, ciddi toksik etkilerinin olmaması, kullanım süresince konvülsiyon görülmemesi nimodipin'in yaygın kullanımı açısından yeni araştırmalar yapmak için teşvik edici gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Magpie Trial Collaboration Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;359:1877-90.
2. Will AD, Lewis KL, Hinshaw DB. Cerebral vasoconstriction in toxemia. *Neurology* 1987;37:1555-57.
3. Trommer BL, Homer D, Michael MA. Cerebral vasospasm and eclampsia. *Stroke* 1988;19:326-29.
4. Horn EH, Filshie M, Kerslake RW, Jaspán T, Worthington BS, Rubin PC. Widespread cerebral ischemia treated with nimodipine in a patient with eclampsia. *BMJ* 1990;301:794.
5. Van den Veyver IB, Belfort MA, Rowe TF, Moise KJ. Cerebral vasospasm in eclampsia: transcranial doppler ultrasound findings. *J Maternal Fetal Med* 1994;3:9-13.

6. Bayhan G, Aras Z, Aban M, Yalınkaya A, Yayla M, Erden AC. Preeklampside fenitoin ve magnezyum sülfat tedavilerinin karşılaştırılması. *Perinataloji dergisi* 2000;8(4):83-87.
7. Belfort MA, Saade GR, Moise KJ, Cruz A, Adam K, Kramer W, Kirshon B. Nimodipine in the management of preeclampsia: maternal and fetal effects. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:417-24.
8. Kaplan PW. The neurologic consequences of eclampsia. *Neurologist* 2001;7(6):357-63.
9. Ben Salem F, Ben Salem K, Grati L, Arfaoui C, Faleh R, Jmel A et al. Risk factors for preeclampsia: a case control study. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003;22:865-69.
10. Coetzee EJ, Dommissie J, Anthony J. A randomised controlled trial of intravenous magnesium sulphate versus placebo in the management of women with severe pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 1998;105(3):300-03.
11. Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: lessons learned from recent trials. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1520-26.
12. Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol* 2005;105(2):402-10.
13. Belfort MA, Saade GR, and Moise KJ Jr. The effect of magnesium sulfate on maternal and fetal blood flow in pregnancy-induced hypertension. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72: 526-30.
14. Anthony J, Mantel G, Johanson R, Dommissie J. The haemodynamic and respiratory effects of intravenous nimodipine used in the treatment of eclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 1996;103(6):518-22.
15. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):25
16. Belfort MA, Grunewald C, Saade GR, Varner MW, Nisell H. Preeclampsia may cause both overperfusion and underperfusion of the brain: a cerebral perfusion based model. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78(7):586-91.
17. Belfort MA, Varner MW, Dizon-Townson DS, Grunewald C, Nisell H. Cerebral perfusion pressure, and not cerebral blood flow, may be the critical determinant of intracranial injury in preeclampsia: a new hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187(3):626-34.
18. 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;348(4):304-11.
19. Lu JF, Nigthingale CH. Magnesium sulfate in eclampsia and pre-eclampsia: pharmacokinetic principles. *Clin Pharmacokinet* 2000 Apr;38(4):305-14.
20. Riaz M, Porat R, Brodsky NL, Hurt H. The effects of maternal magnesium sulfate treatment on newborns: a prospective controlled study. *J Perinatol* 1998;18:449-54.