

# Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitori ja angiotensiin II retseptori blokaatori kasutamise ohud raseduse ajal: haigusjuhu kirjeldus ja kirjanduse ülevaade

Anne Kirss<sup>1</sup>, Lea Maipuu<sup>2</sup>, Imbi Eelmäe<sup>2</sup>, Tuuli Metsvaht<sup>2</sup>, Meeli Sirotkina<sup>3</sup>, Alar Irs<sup>4,5</sup> – <sup>1</sup>TÜ Kliinikumi naistekliinik, <sup>2</sup>TÜ Kliinikumi anestesioloogia ja intensiivravi kliinik, <sup>3</sup>TÜ Kliinikumi patoloogiaateenistus, <sup>4</sup>TÜ kliinilise farmakoloogia õppetool, <sup>5</sup>Ravimiamet

**Võtmesõnad:** angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitor, angiotensiin II retseptori blokaator, rasedus, fetopaatia

**Artiklis on kirjeldatud raseduse kulgu ja vastsündinu seisundit kogu raseduse vältel angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorit (AKEI) ja angiotensiin II retseptori blokaatorit (ARB) kasutanud naisel. Reniin-angiotensiinsüsteemi (RAS) mõjutavad ravimid määrati 2. tüüpi diabeeti põdevale kõrgvererõhktõvega naisele 3 aastat enne rasedust. Raseduse ajal jäi raviskeem muutmata. Raseduse 37. nädalal diagnoositi oligohüdramnion, loote düstress ning loote kasvu mahajäämus ja rasedus lõpetati erakorralise keisrilõikega. Vastsündinu suri kopsude hüpoplaasia ning neerupuudulikkuse tõttu 38 tunni vanusena. Kirjanduse andmetel seostatakse selliseid vastsündinu kahjustusi AKEI ja ARB rasedusaegse kasutamisega, mistõttu neid ravimeid raseduse ajal tarvitada ei tohi. Haigusjuhtu on arutatud TÜ Kliinikumi patoanatomilisel konverentsil 12. mail 2010.**

## HAIGUSJUHU KIRJELDUS RASEDUSE KULG

40aastane naine pöördus raseduse kahtlusega günekoloogi vastuvõtule 26.05.2009. Patsient oli adipoosne: kehakaal 115 kg, pikkus 172 cm, kehamassi indeks 39.

Kaasuvate haigustena esinesid 2. tüüpi diabeet, mis oli korrigeeritud metformiiniga 850 mg 2 korda päevas, hüpertooniatõbi, mille raviks patsient tarvitas kogu raseduse vältel fosinopriili (monopril) 10 mg päevas ja eprosartaani (teveten) 600 mg päevas, ning bronhiaalastma, mis pidevat medikamentsooset ravi ei vajanud.

Anamneesis oli 1995. aastal rasedus, mille 26. nädalal diagnoositi gestatsioonidiabeet, mida raviti dieediga. Rasedus lõpetati 38. nädalal keisrilõikega raske preeklampsia tõttu. Normaalkaalulisel vastsündinul (sünnikaal 3456 g, Apgari hinded sünnil 8-8 palli) diagnoositi vasema käe teise ja kolmanda ning neljanda ja viienda sõrme sündaktüülia. Intensiivravi ja neonatoloogia osakonda hospitaliseerimist laps ei vajanud. Sünnituse järel naise veresuhkrunäitajad normaliseerusid, 2. tüüpi diabeet diagnoositi kaks aastat hiljem. 1998. a katkestati rasedus I trimestril patsiendi soovil. Hiljem patsient ei rasedunud ja menstruaaltsükkel oli ebaregulaarne.

26.05.2009 diagnoositi patsiendil rasedus kestusega 5 nädalat ja 1 päev. Diabeedi ning hüpertensiooni ravi jätkati samal viisil kogu järgneva raseduse vältel. Ultraheliuuring tehti raseduse 10. ja 11. nädalal. Kummalgi juhul patoloogilisi muutusi ei sedastatud. Kõik tavapärased raseduse

jälgimiseks tehtud analüüsid olid normis. Proteinuuriat ei esinenud üheski uriinianaalüüsis. Vere hemoglobiinisaldust mõõdeti kolmel korral ja saadi normväärtused: 131, 122, 119 g/l. Diabeet oli kompenseeritud: glükohemoglobiini (B-HbA1c) osakaal oli 5,86% (19.10.2009). Arteriaalse vererõhu väärtused püsisid raseduse vältel vahemikus 120/80 kuni 140/85 mm Hg.

Raseduse 33. nädalal (08.12.2009) ei vastanud emakapõhja kõrgus (sümfüüsifundus'e mõõt) esmakordselt raseduse suurusele, olles 29 cm (oodatav 30–32). Ultraheliuuringu alusel vastas loode gestatsiooniajale 31 nädalat ja 4 päeva, mis jäi normi piiresse. Sedastati lootevee hulga vähenemine (lootevee indeks 4,6; oodatav 8,6–24). Raseduse jälgimist jätkati tavapäraselt: patsient kutsuti uuesti 4,5 nädala pärast ja eelnevat ravi ei korrigeeritud.

#### SÜNNITUS

Raseduse 37. nädalal regulaarsel ambulatoorsel visiidil 05.01.2010 kurtis patsient, et

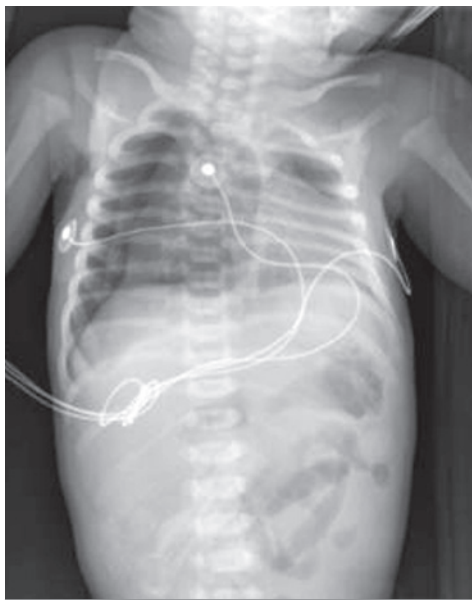
viimase kolme nädala vältel oli ta tundnud vähem looteliigutusi ja visiidipäeval praktiliselt üldse mitte. Vastuvõtu ajal mõõdetud rõhk oli 180/95 mm Hg, proteinuuriat ei esinenud.

Tehti ultraheliuuring, kus ilmestus loote kasvu mahajäämus (loote eeldatav kaal oli 2400 grammi, mis vastas gestatsiooniajale 34 nädalat ning 4 päeva), lootevesi puudus. Kardiotokograafial (KTG) oli loote südame põhirütm 160–170 lööki minutis ning selle variaablus vähene. Patsient suunati erakorraliselt statsionaari monotoonse KTG, lootevee puudumise ja loote hüpotroofia kahtluse tõttu.

Statsionaari saabudes oli lootel tahhükardia, põhirütm 180 lööki minutis, variaablus puudus ja rasedus otsustati lõpetada erakorralise keisrilõikega loote hüpotroofia ja düstressi kahtluse tõttu. 05.01.2010 kell 15.25 sündis elus tütarlaps, Apgari hinnetega 6-7-7 palli. Operatsioonil ilmnes, et lootevesi puudus, looteveepõie kestad olid rohekad. Operatsioon kulges tüsistusteta, verekaotus 200 ml.

#### VASTSÜNDINU HAIGUSKULG

Loote kasvupeetust kinnitasid lapse sünnikaal 2210 g (< 10. protsentiili), pikkus 46 cm (10. protsentiil) ja peaümbermõõt 30 cm (3. protsentiil). Laps oli rohkete stigmadega: väike nägu, lamedad näojooned, madal, lame ja karvane otsmik, suured madala asetsusega kõrvad, lõdva otsmikunahaga oli võimalik katta nina, ninatiivad esilevõlvunud, sügavalt nõõrdunud, laialt avatud lõgemed ja koljuõmblused, kolju laeluude hüpoplaasia, kooniline rindkere, kitsas õlavööde, lõdvad randme- ja hüppeliigesed liikuvusega igas suunas, V sõrmed kaarjad, pikad, peenikesed, peopessa hoitud, I varbad pisikesed, varvaste reastumise häire, vasakul säärel nõõrdumise jälg, väike lame kõht, hüpoplastilised tüdrukü välisgenitaalid. Lapselt võeti kromosoomianalüüs, mis osutus normaalseks (karüotüüp oli 46 XX). Vastsündinul esines sünni järel väljendunud lihahüpotoonia, koe-turgor oli väga madal.



**Joonis 1.** Röntgenogramm 2,5 tunni vanuselt. Paremäl pingeline pneumotooraks, mediastinum kogu ulatuses nihkunud ja roteerunud vasakule. Kahtlus vasakpoolse mittepingelise pneumotooraksi suhtes. Diafragma Th 7. lüli tasemel.

Nabaväät ja veresooned olid kitsad, üks nabaarter (morfoloogilisel uuringul), naba- väädi pikkus 14 cm, norm 50–60 cm.

Kohe oli probleemiks arteriaalne hüpo- tensioon ja tahhünoe 94 × min. Järg- nevatel elutundidel vastündinu hing- amispuudulikkuse süvenes, põhjuseks mõlemapoolne pingeline pneumotooraks. 4. tunni vanuselt dreeniti parem pleuraõõs ja laps viidi üle lasteintensiivravi osakonda. Alustati kopsude kunstliku ventilatsiooni ning dreeniti ka vasem pleuraõõs. Rönt- genoloogiliselt jäi kahtlus kopsude hüpo- plaasia suhtes (vt joonis 1).

Laboratoorses analüüsid ilmnes trombotsütopeenia ( $49 \times 10^9/l$ ) ja leukotsü- toos ( $55 \times 10^9/l$ ). Kliinilise pildi ja analüü- side alusel kahtlustati esialgu kaasasündinud sepsist ning alustati antibakteriaalset ravi penitsilliini ( $82\,000\text{ T}\ddot{U}/\text{kg}/\text{päev}$ ) ja genta- mütsiiniga ( $4,5\text{ mg}/\text{kg}/\text{päev}$ ), mis 18. tunnil asendati tsefotaksiimiga ( $100\text{ mg}/\text{kg}/\text{päev}$ ).

Ka edasi oli vastündinu üliraskest seisundis. Püsiva hüpotensiooni tõttu vajas ta hemodünaamika stabiliseerimiseks kris- talloidlahuste ja verekomponentide ülekand- deid (suhtes 2 : 1, kogumahus  $157\text{ ml}/\text{kg}$  esimesel elupäeval), kardiotoonilist ning vasoaktiivset ravi dobutamiini, dopamiini, adrenaliini ja noradrenaliiniga. Esimese 24 elutunni jooksul diurees ei vallandunud ja jääkainete väärtused olid suurenemisten- dentsiga (kreatiniin veres  $79 \rightarrow 171\ \mu\text{mol}/l$ ).

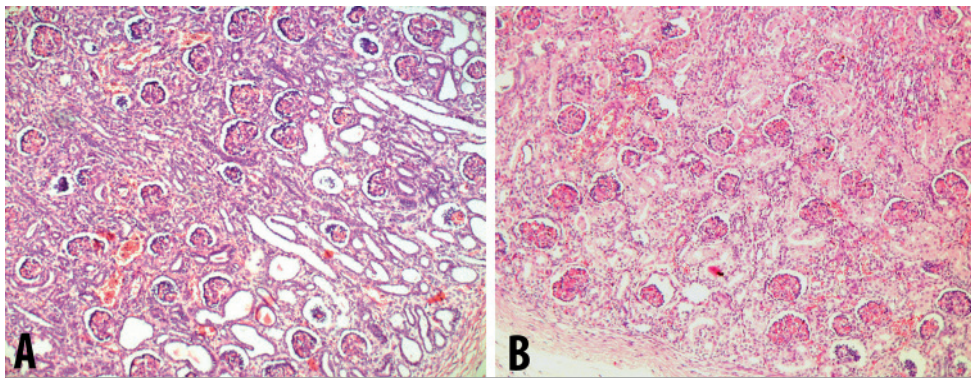
Ultraheliuuringul neerudest esinesid paren- hüümi kahjustusele viitavad kajamuutused. Ema raseduse anamneesi täpsustamisel seostati lapse ülirasket seisundit AKEI ja ARB ravimikahjustusega. Neerupuudu- likkuse tõttu lõpetati gentamütsiinravi, diureesi forsseerimiseks sai laps furosemiidi ( $1,5\text{ mg}/\text{kg}$ ), 30. elutunnist alustati perito- neaaldialüüsi.

Südame ultraheliuuringul diagnoo- siti pulmonaalhüpertensioon: arvutuslik kopsuarteri rõhk trikuspidaalregurgitatsiooni alusel oli 55–57 mm Hg (norm ~ 30 mm Hg 24 tunni vanuselt). Pulmonaalhüper- tensioon progresseerus (rõhk 75–82 mm Hg) vaatamata inhaleeritavale NO manustami- sele, mis on efektiivselt praegusajal kasu- tatav pulmonaalhüpertensiooni ravimeetod neonatoloogias.

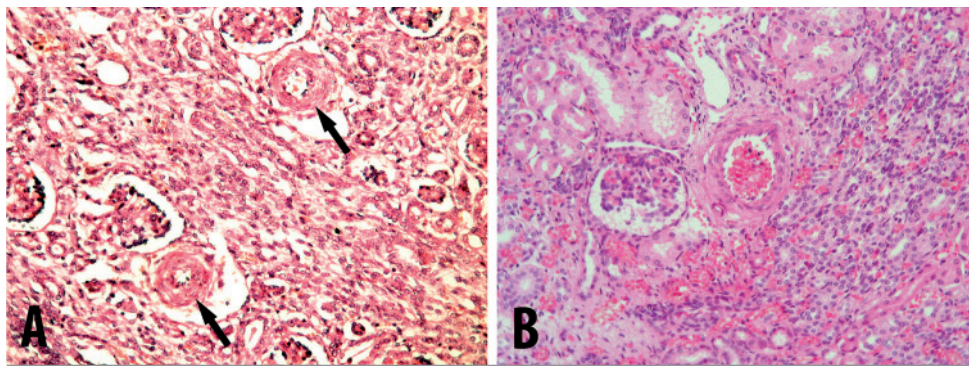
Järgnenud tundidel süvenes hingami- puudulikkus, ravimiresistentne hüpoten- sioon ja südamepuudulikkus. Laps suri 38 tunni vanuselt ja suunati lahangule järg- miste diagnoosidega: loote ja vastsün- dinu kahjustused ema raseduse ajal kasu- tatud medikamentidest (AKEI, ARB), hulgielundipuudulikkus.

#### PATOANATOMILINE EPIKRIIS

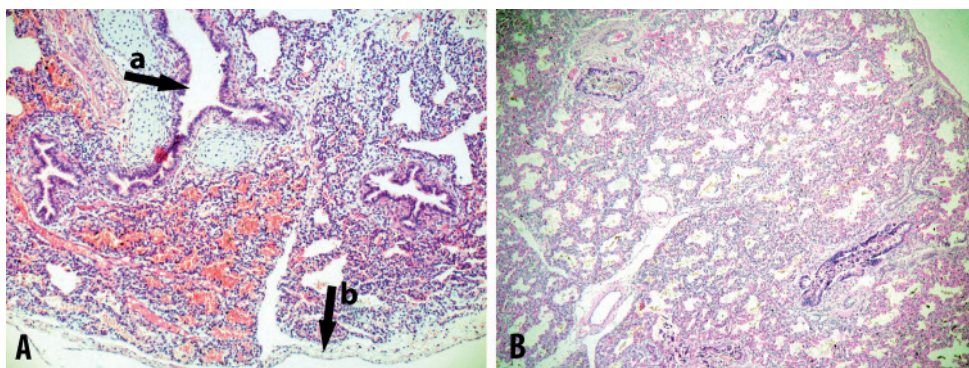
Histoloogiliselt esines lapsel neerude tubulaarne düsgeneses (vt joonis 2), mis on isheemilise (hüpoperfusiooni) genee- siga neerutorukeste diferentseerumishäire



**Joonis 2.** A. Neerude tubulaarne düsgeneses: neerutorukeste diferentseerumishäire. Pääsmakeste asetus ebakorrapärane, kohati asetsevad kuhjunult. B. Neeru ealine norm. Hematoküliin-eosiinvärving, 100kordne suurendus.



Joonis 3. A. Neeru preglomerulaarsete veresoonte seina paksenemine. B. Neeru veresoonte ealine norm. Hematoksüliin-eosiinvärving, 200kordne suurendus.



Joonis 4. A. Kopsude hüpoplaasia: bronhiaalpuu kõhrelised harud (a) ulatuvad kaugemale perifeeriasse, atsinaarse arengu mahajäämus; (b) pleura pind. B. Kopsu ealine norm. Hematoksüliin-eosiinvärving, 100kordne suurendus.

Tabel 1. AKEI ja ARB rasedusaegse kasutamisega seotud fetopaatia kliiniline leid (23, 24)

Kirjelatud sümptomid	Käesolev haigusjuht
Oligoanhüdramnion	Alates 32. GNist
Loote kasvupeetus	Alates 32. GNist
Kopsude hüpoplaasia	Lahangul kopsude kaal 32 g ( $42,6 \pm 14,9$ g), histoloogia (vt joonis 4)
Hüpokalvaaria	Suur lõge ninajuurest väikese lõgemeni avatud, koljuõmblused laialt lahti, koljulaeluude hüpoplaasia
Hüpotensioon	Sünni järel vererõhk 32/11 (22) mm Hg, ravimiresistentne hüpotensioon
Neerupuudulikkus	Anuuria, kreatiniin 171 $\mu\text{mol/l}$
Neerude düsgenees	Histoloogiline leid (vt joonis 2 ja 3)
Jäsemete kontraktuurid	–
Intrauteriinne või neonataalne surm	Vastsündinu suri 38 tunni vanuselt

preglomerulaarsete veresoonte vasokonstriksiooniga (vt joonis 3). Lisaks leidis lapsel kinnitust kopsude hüpoplaasia diagnoos (atsinaarse arengu mahajäämus): kopsude kaal oli ealise normi alumisel piiril 32 g (18 g + 14 g) (vt joonis 4). Seisund tüsistus neerude ja kopsu-südamepuudulikkusega.

Kliiniline ja histoloogiline leid vastsündinul oli iseloomulik ema rasedusaegse AKEI ja ARB kasutamise korral tekkivatele häiretele (vt tabel 1). Ema diabeet oli vähe tõenäoline põhjus loote arenguhäirete kujunemisel, kuna haigus oli kompenseeritud ja metformiini kasutamisel sarnaseid lootekahjustusi tavaliselt ei teki. Üliharva esinev tõenäoliselt autosoom-retsessiivse pärlikkusega kaasasündinud neerude tubulaarne düsplaasia koos kolju luustumishäiretega on diferentsiaaldiagnostiliselt välistatud,

sest diagnoos eeldab ravimite toksilise toime puudumist ning seisundit on kirjeldataud vaid lähisugulusabielust sündinud lastel (1).

### KIRJANDUSE ÜLEVAADE

Raseduse ajal püsib vererõhk üldjuhul samades väärtustes kui enne rasedust. 24 tunni ambulatoorset vererõhu mõtmist kasutades on täheldatud, et nii päevane kui ka öine süstoolne vererõhk jääb kuni 33. rasedusnädalani samale tasemele kui enne rasedust, kuid tõuseb keskmiselt 5–10 mm Hg alates 33. nädalast. Kuus nädalat pärast sünnitust on päevane süstoolne vererõhk langenud raseduseelsele tasemele, kuid öine süstoolne vererõhk jääb endiselt veidi kõrgemaks. Diastoolne vererõhk langeb 18. ja 24. rasedusnädala vahel ning tõuseb 33. nädalast alates rööbiti süstoolse vererõhuga, olles nii öösel kui ka päeval tõusnud 5–10 mm Hg võrra veel ka kuus nädalat pärast sünnitust (2).

Kõrgenenud vererõhu diagnostiliseks kriteeriumiks raseduse ajal peetakse diastoolset vererõhku  $\geq 90$  mm Hg. Mõnede riikide hüpertensiooniühingud võtavad arvesse ka süstoolse vererõhu ( $\geq 140$  mm Hg). Kergeks ja mõõdukas hüpertensiooniks peetakse diastoolse vererõhu väärtusi 90–109 mm Hg. Raske hüpertensiooni definit-siooniks on süstoolne vererõhk  $\geq 170$  mm Hg ja/või diastoolne vererõhk  $\geq 110$  mm Hg.

Rasedusaegne hüpertensioon suurendab nii emade kui ka lapse perinataalset haigestumist ning suremust. Kuigi hüpertensioon on ravimitega korrigeeritav, tuleb arvestada, et kõik vererõhku alandavad ravimid läbivad platsentat ning võivad seetõttu mõjutada loote arengut. See on ka põhjuseks, miks kerge ja mõõduka hüpertensiooniga rasedatele peetakse säästvat režiimi ning hoolikat jälgimist piisavaks ravimeetmeks (3, 4).

### ARTERIAALSE HÜPERTENSIOONI RAVI

#### RASEDUSE AJAL

Raseduse ajal on antihüpertensiivse ravi eesmärk vältida emal eelkõige aju hemor-

raagiat ja kardiovaskulaarseid tüsistusi. Seetõttu tuleb rasket hüpertensiooni ravida, kusjuures ravi alustamise kriteeriumiks peetakse diastoolset vererõhku 100 mm Hg ning soovitatakse hoida raviga diastoolset vererõhku 90–100 mm Hg piires (3).

Valikravimiteks on enamikus ravijuhendites soovituslikult metüüldopa ja labetalool. Reservpreparaatidena kasutatakse ka  $\beta$ -blokaatoreid (välja arvatud atenolooli) ja nifedipiini. Labetalooli, nifedipiini ja metüüldopa loote üsasisest kasvupeetust tekitav toime on mõõdukas (5–8).

Atenolool seevastu põhjustab pikaajalisel kasutamisel loote kasvupeetust, ravimit mittekasutanud rasedatega võrreldes statistiliselt oluliselt sagedamini esineb ka enne-aegsus. Loote perifeerne vaskulaarne resistentsus suureneb ja loote nabaveenis väheneb veremaht, seega võib atenolooli kasutada vaid erandkorras lühiaegselt ja eelistatult vaid raseduse viimastel nädalatel (7).

Teiste  $\beta$ -blokaatorite (metoprolool, pindolool, nebivolool jt) kohta ei ole piisavalt uuringuid, mis lubaksid kinnitada nende ohutust lootele. Esialgsete andmete kohaselt näib, et nende preparaate loote üsasisest kasvupeetust tekitav toime on väiksem kui atenoloolil (5–8).

### RASEDUSE AJAL VASTUNÄIDUSTATUD

#### RAVIMID

Kuigi diureetikumid on tõhusad vererõhku alandavad ravimid, kasutatakse neid rasedatel vaid siis, kui ohutumate antihüpertensiivsete ravimite kasutamine ei ole võimalik, kuna vähendades ema plasma mahtu, halvendavad nad platsentaarset verevarustust ning tekitavad ka elektrolüütide tasakaalu häireid (6).

Reniin-angiotensiinsüsteemi aktivatsioon tagab lootel normaalse kudede perfusiooni, sh neerude normaalse morfogeneesi (angiogeneesi) ja hemodünaamika, ning vastsündinul adekvaatse glomerulaarfilt-ratsiooni (9). Ravimitena on AKEI ja ARB, kasutatud raseduse II ja III trimestril, fetotoksilised. Nende preparaate kasutamisel

on täheldatud loote üsisest kasvupeetust ja neerude tubulaarset düsgeneesi, mille tulemusena langeb lootel glomerulaarfilt-ratsioon ning selle tagajärjel kujuneb lootel neerupuudulikkus ja emal oligohüdrarnion. Viimane viib loote kopsude hüpoplaasiani. Reniin-angiotensiinsüsteemi mõjutava ravi lõpetamise järel on kirjeldatud loote elundi-kahjustuste taaspöördumist (10–13).

Vastsündinu puhul on RAS blokaadist põhjustatud kahjustusele iseloomulik hüpo-tensioon, neerupuudulikkus, respiratoorne düstress-sündroom ning intrauteriinne või neonataalne hukkumine. Oluline on, et vast-sündinu anuurilises staadiumis on AKEI ja ARB poolväärtusaeg eriti pikk ning vastsün-dinu võib vajada esimestel elupäevadel peri-toneaal- või hemodialüüsi (5, 6, 14, 15).

Avaldatud uurimustes ollakse üsna üksmeeles selles suhtes, et kirjeldatud loote-kahjustus tekib sekundaarselt reniin-angio-tensiinsüsteemi (RAS) mõjutavate ravimite vererõhku alandava ja vereringet mõjutava toime tõttu. On ka andmeid, et need ravimid võivad modifitseerida RAS komponentide geenide ekspressiooni ja rakkude paljune-mist (16, 17). Üldiselt viitavad uurimused nende ravimite suuremale ohtlikkusele kasutatuna raseduse II ja III trimestril (18), ent on andmeid ka võimalikust kahjulikust mõjust, kui ekspositsioon piirdub esimese trimestriga (19). Sel juhul ei ole esinenud tüüpilist eelkirjeldatud fetopaatiat, vaid sagesid loote kardiovaskulaar- ja kesk-närvisüsteemi kahjustused.

#### **RAS-I MÕJUTAVATE RAVIMITE KASUTAMINE EESTIS**

AKEIde ja ARBide tarvitamine on kogu maailmas märkimisväärselt suurenenud ning see kätkeb endas ohtu, et nende ravi-mite kasutamist jätkatakse ka raseduse ajal. See aga omakorda tingib lootekahjustuste esinemissageduse suurenemise (20).

Riikliku ravimistatistika andmed on Eestis olemas viimase kahekümne aasta kohta. Aastatel 1989 kuni 2008 suurenes hüpertensiooni ravis kasutatavate erine-

vate kardiovaskulaarravimite tarvitamine 13–18 korda, kusjuures RASi mõjutavate ravimite tarvitamine ületab juba praegu samade ravimirühmade keskmist tarvitamist Põhjamaades (21).

Võib eeldada, et enne rasedust mõnda antihüpertensiivset preparaati kasutav patsient Eestis tarvitab ligi 50% tõenäosu-sega mõnda AKEI või ARB rühma ravimit. 2008. aastal ajaliselt sünnitanud rasedaile määrati ARB või AKEI 15 juhul, enamik neist sai vaid ühe retsepti raseduse esimesel trimestril ning seejärel ravi muudeti, 4 juhul oli tegemist kombinatsioonprepa-raadiga, mis sisaldas ka tiasiiddiureetikumi, ja ühele patsiendile määrati see ka raseduse teisel trimestril. Kuna AKEI ja ARB rühma ravimid on raseduse ajal vastunäidustatud, tuleb juba raseda esmakordsel pöördumisel kasutatavad ravimid hoolikalt üle vaadata ning vajaduse korral ravi muuta.

#### **KOKKUVÕTE**

Kirjeldatud juhul kasutas ema AKEI ja ARB kombinatsioonravi kogu raseduse vältel. 2. tüüpi diabeedi raviks tarvitatud metformiinil lootele kahjulikke kõrvaltoi-meid ei ole (22).

Fosinopriili ja eprosartaaniga seotud lootekahjustuste kirjeldusi avaldatud ei ole, mitmeid sarnaseid haigusjuhte on kirjel-datud kaptopriili, enalapriili ja losartaani tarvitamisel. Katsetes tiinete näriliste ja teiste katseloomadega on kõik uuritud AKE inhibiitorid ja ARBid osutunud feto-toksiliseks, põhjustades lootel väljendunud taaspöördumatut neerupuudulikkust, vast-sündinul ravile allumatut hüpotensiooni, emal oligohüdrarnioni ja lootel lootevee vähesusest tingitud kopsude hüpoplaasiat. Seetõttu laiendatakse kaptopriili, enalap-riili ja losartaani rasedusaegsel kasutamisel saadud kogemust kõikidele AKEI ja ARB rühma ravimitele.

RASi mõjutavatest ravimitest tingitud lootekahjustuste vältimiseks

- tuleb fertiilses eas naispatsiendile hüpertensiooniravi määrates teavi-

tada patsienti ravimite ohtudest raseduse ajal, ning määrates ACEI või ARB rühma ravimi, rääkida vajadusest rasesutumist plaanides või rasestudes ravi kohe muuta;

- tuleb raseda esmakordsel pöördumisel hoolikalt üle vaadata kasutatavad ravimid ning lõpetada RASi mõjutav ravi, asen-

dades selle vajaduse korral ohutuma vererõhku alandava ravimiga;

- tuleb juhul, kui rase patsient siiski ACEI või ARB rühma ravimit kasutab, ravi nendega kohe lõpetada ning vajaduse korral määrata ohutum ravi.

*anne.kirss@kliinikum.ee*

## KIRJANDUS

1. Kumar D, Moss G, Primhak R, et al. Congenital renal tubular dysplasia and skull ossification defects similar to teratogenic effects of angiotensin converting enzyme inhibitors. *J Med Genet* 1997;34:541–5.
2. Bellomo G, Narducci PL, Rondoni F, et al. Prognostic value of 24-hour blood pressure in pregnancy. *JAMA* 1999;282:1447–52.
3. Tolstrup K. Cardiovascular disease in pregnancy. Current diagnosis and treatment: In: *Cardiology 3rd ed.* New York: Me Graw – Hill Companies, 2009.
4. Von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, et al. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2000;355:87–92.
5. 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.
6. Magee LA. Treating hypertension in women of child-bearing age and during pregnancy. *Drug Safety* 2001;24:457–74.
7. Lydakis C, Lip GY, Beevers M, et al. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. *Am J Hypertens* 1999;12:541–7.
8. Hall DR, Odendaal HJ, Steyn DW, et al. Nifedipine or prazosin as a second agent to control early severe hypertension in pregnancy: a randomised controlled trial. *BJOG* 2000;107:759–65.
9. Yaffe SJ, Aranda JV. Neonatal and pediatric pharmacology: therapeutic principles in practice. 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
10. Muller PR, James A. Pregnancy with prolonged fetal exposure to an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *J of Perinatol* 2002;22:582–4.
11. Gersak K, Cvijic M, Kornhauser Cerar L. Angiotensin II receptor blockers in pregnancy: a report of five cases. *Reproductive Toxicology* 2009;28:109–12.
12. Celentano C, Prefumo F, Di-Vera E, et al. Reversible acute fetal renal failure due to maternal exposure to angiotensin receptor blocker. *Pediatr Nephrol* 2008;23:233–4.
13. Shrim H, Berger J, Kingdom A, et al. Prolonged exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors during pregnancy. Fetal toxicity could be reversible. *Can Fam Physician* 2005;51:1335–7.
14. Tomlinson AJ, Campell J, Walker JJ, et al. Malignant primary hypertension in pregnancy treated with lisinopril. *Ann Pharmacother* 2000;34:180–2.
15. Martinovic J, Benachi A, Laurent N, et al. Fetal toxic effects and angiotensin-II-receptor antagonists. *Lancet* 2001;357:363–7.
16. Tufro-McReddie A, Johns DW, Geary KM. Angiotensin II type 1 receptor: role in renal growth and gene expression during normal development. *Am J Physiol* 1994;266:F911–F918.
17. Barr M. Teratogen Update: angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Teratology* 1994; 50:399–409.
18. Friedman JM. ACE Inhibitors and Congenital Anomalies. *N Engl J Med* 2006;354:2498.
19. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006;354:2443–51.
20. Bowen ME, Ray WA, Arbogast PG, et al. Increasing exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008 198: e1–5.
21. Irs A. Soodsad ja vähem soodsad suundumus hüpertsiooni ravis Eestis. *Vererõhk* 2009;20–3.
22. Bolton A. MiG trial - Metformin in gestational diabetes. New treatment for diabetes in pregnancy is safe. *Eur J Pediatr* 2009;168:203–6.
23. Quan A. Fetopathy associated with exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists. *Early Hum Dev* 2006;82:23–8.
24. Pryde PG, Sedman AB, Nugent CE, et al. Angiotensin converting enzyme fetopathy. *J Am Soc Nephrol* 1993;3:1575–82.

## SUMMARY

**Risks of the use of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and an angiotensin receptor blocker during pregnancy: a case report and a literature review.**

**Key words:** Angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI), angiotensin receptor blocker (ARB), pregnancy, fetopathy

The paper describes the course of pregnancy and the state of the newborn of a woman

who used an angiotensin converting enzyme inhibitor (ACE inhibitor) and angiotensin

II receptor blockers (ARB) for the whole duration of pregnancy. The medication that affects the renin-angiotensin system was prescribed to the woman with type 2 diabetes three years before pregnancy. The treatment remained unchanged during pregnancy. In the 37th gestational week, oligohydramnion, fetal distress and intrauterine growth restriction were

diagnosed and pregnancy was brought to an end with an emergency caesarian section. The newborn died of pulmonary hypoplasia and kidney failure at the age of 38 hours. According to literature data, ACE inhibitor and ARB use during pregnancy is known to cause the described disorders, therefore the use of these medications should be avoided in pregnant women.