

クリニカルカンファレンス1 母体合併症

2) 高血圧

座長：神戸大学
山田 秀人福岡市立こども病院
月森 清巳川崎医科大学
下屋浩一郎

はじめに

妊娠出産の高年齢へのシフトや生殖年齢期の女性における高血圧発症頻度の増加に伴い、高血圧合併妊娠は増加傾向にある。高血圧合併妊娠の母児予後は血圧の重症度、標的臓器障害の有無などに影響される。したがって高血圧患者においては、妊娠前あるいは妊娠初期に高血圧の原因と標的臓器障害を把握し、妊娠時のリスク評価を行い、高血圧の重症化の防止と周産期合併症の予防策を講じることが重要である。本稿では、1)高血圧合併妊娠における母児のリスク、2)降圧薬の使用法、3)加重型妊娠高血圧腎症の早期発見・予防法、4)分娩時期の決定に関する up-to-date な知識を中心に述べ、高血圧合併妊娠のリスク評価に応じた管理について概説する。

高血圧合併妊娠の定義と分類

高血圧合併妊娠とは、妊娠前または妊娠20週以前に140/90mmHg 以上の高血圧を認め、分娩後も12週以降に高血圧が持続する場合をいう。日本産科婦人科学会の妊娠高血圧症候群(PIH)の定義・分類によると¹⁾、高血圧症(chronic hypertension)は、病型分類には含めないが、加重型妊娠高血圧腎症を併発しやすく、妊娠高血圧腎症と同様の嚴重な管理が求められることが付記されている。発症頻度は、全妊婦の0.5～5%であるが、平成18年国民健康・栄養調査によれば高血圧症有病者は高齢になるほど増加し、20～29歳で1.1%、30～39歳で4.6%、40～49歳で14.2%とされ、妊娠出産の高年齢へのシフトに伴い高血圧合併妊娠の頻度は増加している。

高血圧症患者の約90%は原因が究明されていない本態性高血圧、すなわち一次性高血圧症(primary hypertension)で、残りの約10%は腎疾患(慢性糸球体腎炎、慢性腎盂腎炎、多発性嚢胞腎など)や内分泌疾患(原発性アルドステロン症、クッシング症候群、褐色細胞腫など)などの二次性高血圧症(secondary hypertension)である。

Hypertension

Kiyomi TSUKIMORI

Department of Obstetrics, Fukuoka Children's Hospital, Fukuoka

Key words: Hypertension · Preeclampsia · Perinatal Risk · Management

(表 1) 高血圧合併妊娠における周産期リスク

Authors (years)		Superimposed Preeclampsia	Abruptio placentae	Delivery at < 37wk	SGA	Perinatal mortality
Rey (1994)	incidence(n = 337) OR(95%CI) *	21.2% 6.5 (5.2 ~ 8.2)	0.7% 0.5 (1.0 ~ 2.1)	34.4% 1.6 (1.4 ~ 1.9)	15.5% 2.4 (1.7 ~ 3.6)	45/1,000 3.2 (1.8 ~ 5.5)
McCowan (1996)	incidence(n = 155) OR(95%CI) *	16.8% —	2.6% —	24.0% 2.7 (1.8 ~ 4.0)	13.8% 3.5 (21. ~ 5.7)	25.8/1,000 2.8 (0.7 ~ 7.9)
Sibai (1998)	incidence(n = 763)	25.0%	1.5%	33.3%	11.1%	45.8/1,000
Chappell (2008)	incidence(n = 822)	21.9%	—	22.7%	27.3%	29.2/1,000
Range		16.8 ~ 25.0%	0.7 ~ 2.6%	22.7 ~ 34.4%	11.1 ~ 27.3%	25.8 ~ 45.8/1,000

*compared with general population

高血圧合併妊娠における母児のリスク

高血圧合併妊娠における主な周産期リスクは、加重型妊娠高血圧腎症の発症、常位胎盤早期剥離、早産、SGA 児や周産期死亡率の増加があげられる(表1)^{2)~5)}。

高血圧合併妊娠における加重型妊娠高血圧腎症の発症率は16.8~25.0%で、正常妊娠群との比較では相対危険度は6.5(95%CI: 5.2~8.2)であると報告されている。高血圧の重症度による加重型妊娠高血圧腎症の発症率の比較では、軽症例は10~25%、重症例は50%であると報告されている⁶⁾。また、高血圧の既往が4年以上経過しているもの、前回妊娠高血圧腎症、拡張期血圧が100~110mmHg のものは加重型妊娠高血圧腎症の発症率が増加する(それぞれの発症率 31%, 32%, 42%)とされている⁴⁾。

常位胎盤早期剥離の発症頻度は0.7~2.6%と報告されている。正常妊娠群との比較では、Rey et al. の報告では²⁾相対危険度は0.5(95%CI: 1.0~2.1)と有意な差がないとしているが、Ananth et al. の報告によれば⁷⁾、米国における1995~2002年の単胎症例(高血圧合併妊娠群221,404例、高血圧症を伴わない妊娠群29,968,545例)の検討では、高血圧症を伴わない場合の常位胎盤早期剥離の発症頻度は1,000例あたり5.8例であったが、高血圧合併妊娠では15.6例で相対危険度は2.4(95%CI: 2.3~2.5)であると報告している。高血圧の重症度による常位胎盤早期剥離の発症頻度の比較では、軽症例は0.7~1.5%、重症例は5~10%であると報告されている⁶⁾。また、加重型妊娠高血圧腎症を併発するとその頻度はさらに増加(0.5% vs 9.5%)するとしている⁸⁾。

児への影響として早産率は22.7~34.4%、SGA 児の頻度は11.1~27.3%、周産期死亡率(1,000出生あたり)は25.8~45.8であると報告されている。正常妊娠群との比較では早産の相対危険度は1.6~2.7、SGA 児の相対危険度は2.4~3.5、周産期死亡率の相対危険度は2.8~3.2であるとされている。高血圧の重症度による早産率、SGA 児の頻度の検討では、重症と軽症では早産率はそれぞれ61.5%、16.2%(相対危険度8.3 [95%CI: 2.5~27.6])、SGA 児の頻度はそれぞれ30.8%、10.6%(相対危険度3.8 [95%CI: 1.0~13.7])と、ともに重症例で有意に増加した³⁾。また、加重型妊娠高血圧腎症を併発した群

(表 2) 高血圧合併妊娠における周産期リスク層別化

ローリスク群
軽症高血圧(妊娠 20 週以前)で臓器障害を伴わないもの
ハイリスク群
重症高血圧(妊娠 20 週以前)
収縮期圧 160(180)mmHg 以上 and/or 収縮期圧 110mmHg 以上
軽症高血圧(妊娠 20 週以前)に加え、
現病歴・既往歴
周産期死亡の既往
妊娠高血圧腎症の既往
母体年齢 40 歳以上
4 年以上の高血圧持続
臓器障害・合併症(二次性高血圧)
心拡大, 左心室肥大
網膜症
腎疾患(血清クレアチニン 1.4mg/dL)
糖尿病(class R/F)
膠原病・抗リン脂質抗体症候群

(Sibai, Chronic hypertension in pregnancy 2000, AJOG2002)

としない群での早産率, SGA 児の頻度の比較検討では, 早産率はそれぞれ51.7%, 14.6% (相対危険度3.52 [95%CI: 2.79~4.45]), SGA 児の頻度はそれぞれ48.3%, 21.3% (相対危険度2.30 [95%CI: 1.85~2.84])と, ともに加重型妊娠高血圧腎症を併発した群で有意に増加した⁵⁾.

このように高血圧合併妊娠における母児のリスクは, 高血圧の重症度, 加重型妊娠高血圧腎症の併発の有無によって異なる. 妊娠20週以前の血圧が160~180/110mmHg 以上の重症, あるいは軽症(140~160/90~110mmHg)でも臓器障害や合併症(心拡大, 左心室肥大, 網膜症, 血清クレアチニン1.4mg/dL 以上の腎機能障害など)や既往歴(周産期死亡, 妊娠高血圧腎症など)を有する場合には, 加重型妊娠高血圧腎症, 常位胎盤早期剥離, 早産率, SGA 児が増加するためハイリスク群と考えられている(表2)⁶⁾⁹⁾.

高血圧合併妊娠の管理

高血圧合併妊娠の管理目的は, 周産期合併症(加重型妊娠高血圧腎症, 常位胎盤早期剥離, 早産, SGA 児など)の減少と高血圧の重症化による母体脳血管障害などの臓器障害の防止である. したがって高血圧合併妊娠の管理においては, 適切な降圧薬の使用, 加重型妊娠高血圧腎症の早期発見および分娩時期の決定が重要なポイントである.

1) 降圧薬の使用法

(1) 降圧薬投与の有効性と安全性

軽症から中等度の高血圧合併妊娠(血圧140~169/90~109mmHg)に対する降圧薬投与(methyldopa, labetalol, atenolol, thiazide)の meta-analyses(6文献7治験 n=623)による検討では¹⁰⁾, 降圧薬投与の有益性として重症化の防止(相対危険度0.27 [95%CI: 0.14~0.53]), 入院期間の短縮(相対危険度0.23 [95%CI: 0.07~0.70])を認めるが, 加重型妊娠高血圧腎症の発症頻度(相対危険度0.70 [95%CI: 0.45~1.08])には有意な差を認めず, SGA の発症頻度(相対危険度1.28 [95%CI: 0.69~2.36])は降圧薬投

与により増加することが報告されている。なかでも、 β 遮断薬である atenolol 投与による SGA 発症頻度は(相対危険度17.3 [95%CI: 3.8~77.9])きわめて高い。

また、軽症から中等度の高血圧(血圧<180/110mmHg)である妊娠高血圧、妊娠高血圧腎症、高血圧合併妊娠に対する降圧薬投与の meta-analyses(27治験 n=2,305)による検討では、降圧薬治療により児体重は低下(MAP10mmHg の低下あたり児体重145g の減少)し、この減少は高血圧の種類、降圧薬、治療期間に関係なく存在することが報告されている¹¹⁾。

さらに2007年 Cochrane Database of Systematic Reviews によれば¹²⁾、軽症から中等度の高血圧(BP 140~169/90~109mmHg)である妊娠高血圧、妊娠高血圧腎症、高血圧合併妊娠に対する降圧薬治療は明らかな重症化防止効果をみるが(19治験, 2,409例, Relative risk 0.50, 95%CI 0.14~0.61), 母児予後(加重型妊娠高血圧腎症の併発, 早産, SGA 児, 胎児死亡)には差がみられない。

このように軽症・中等症の高血圧合併妊娠に対する降圧薬投与は高血圧の重症化の抑制効果を認めるが、周産期合併症(加重型妊娠高血圧腎症の併発, 早産, SGA 児など)については有効性が確認されていない。したがって、軽症高血圧合併妊娠で臓器障害を伴わない例では、妊娠中に降圧薬投与を必ずしも必要としない。

妊娠高血圧症候群(PIH)管理ガイドライン2009によれば¹³⁾、高血圧合併妊娠の降圧薬開始血圧値と降圧目標値として、1)軽症高血圧(血圧140~160/90~110mmHg)で臓器障害のない一次性高血圧は経過観察してもよい。2)重症高血圧(血圧160~180/110mmHg)では降圧薬投与を考慮し、軽症高血圧を降圧目標とする。3)臓器障害のある高血圧合併妊娠の場合は、重症高血圧および軽症高血圧でも降圧薬投与を考慮し、140/90mmHg 未満(110~140/80~90mmHg)を降圧目標とすることを推奨している。

(2) 降圧薬の選択

降圧薬の選択は主として胎児への安全性を優先して決定される。高血圧合併妊娠に使用する降圧薬を表3に示す。

わが国で妊婦有益性投与として認可されている降圧薬は、methyldopa(錠剤; 中枢性 α 遮断薬)、hydralazine(錠剤, 注射薬; 血管拡張剤)、nicardipine(注射薬; Ca拮抗薬)であり、欧米において妊婦有益性が認められている nifedipine(錠剤; Ca拮抗薬)、labetalol(錠剤; $\alpha\beta$ 遮断薬)は妊婦禁忌薬に指定されている。最近の国際学会における降圧薬使用に関するガイドラインでは、National high blood pressure education program (NHBPEP)2000¹⁴⁾では第一選択薬に hydralazine, labetalol, 第二選択薬に nifedipine を位置づけし、American College of Obstetricians and Gynecologists(ACOG)2002¹⁵⁾では hydralazine, labetalol を、そして Australasian Society for the study of Hypertension in Pregnancy(ASSHIP)2000¹⁶⁾と Canadian Hypertension Society Consensus Conference(CHS)1997¹⁷⁾では、hydralazine, labetalol, nifedipine のいずれもが第一選択薬として示されている。

わが国においては、胎児期に曝露された児の長期 follow up(7.5年)から児への副作用の少ない methyldopa が第一選択薬となる。しかし、hydralazine, nifedipine, nicardipine のような即効性は乏しいので比較的軽度で病態増悪が切迫していない重症高血圧(血圧<170/110mmHg)に使用しやすい。効果が不十分な場合は、hydralazine(錠剤)、あるいは nifedipine(錠剤)、labetalol(錠剤)に変更するか、またはこれらを第一選択薬に追加する。血圧が180/120mmHg 以上の場合は、緊急避難的に入院管理下にて hydralazine 系静脈投与あるいは nicardipine 持続点滴などの降圧治療が必要となる。

(表 3) 高血圧合併妊娠に使用する降圧薬

	薬剤	分類	妊婦への 適応	FDA	投与量	コメント
経口投与	Methyldopa (アルドメット®)	中枢性 α 遮断剤	有益性 投与	C	750 ～ 2,000mg/day	児への安全性が高い(大規模な7歳までの追跡調査で発育・発達に影響なし)。即効性がなく、効果発現まで投与後4～6時間必要。副作用として肝障害に注意。
	Hydralazine (アプレゾリン® など)	血管 拡張剤	有益性 投与	C	30 ～ 200mg/day	経口投与では降圧効果は軽度であるが、心拍出量と腎血流量を改善。副作用として母体頻脈、頭痛、新生児血小板減少、急激な血圧低下による胎児機能不全に注意。
	Labetalol (トランデート®)	$\alpha\beta$ 遮断薬	妊婦禁忌	C	150 ～ 450mg/day	国際学会(ACOG, NHBPEP, ASSHP, CHS)では第一選択薬。注射薬はわが国では未発売。CFI(cerebral flow index)に影響せず、CPP(cerebral perfusion pressure)を低下。IUGRとの関連は否定できていない。
	Nifedipine (アダラート®)	Ca 拮抗薬	妊婦禁忌	C	1回10～20mg, 2回/day	国際学会(ASSHP, CHS)では第一選択薬。NHBPEPは第二選択薬。舌下投与は過度の降圧と心悸亢進を起こすため禁止。子宮収縮抑制作用を有するので分娩中や産褥期の投与に注意。
静脈投与	Hydralazine (アプレゾリン® など)	血管 拡張剤	有益性 投与	C	5mg iv その後5～ 10mg/20～ 30min 持続投与 0.5～10mg/hr	他の降圧薬に比して過度の血圧低下(Relative risk: labetalol 5.46, nifedipine 2.50)。帝王切開、胎盤早期剥離、胎児心拍異常、1分Apgar scoreの低下する頻度が高い。
	Nicardipine (ペルシピン®)	Ca 拮抗薬	有益性 投与	C	0.5 μ g/kg/minで 開始。最大維持量 6 μ g/kg/min	Mg製剤使用時には降圧効果増強。胎盤通過性が少なく(9%)、末梢血管抵抗を減少させると同時に子宮循環血流量を増加。

(3) 妊娠前から降圧薬を服用している場合の対応

妊娠前から降圧薬を服用している場合は、降圧薬による胎児への影響について考慮する。ACE阻害薬、Angiotensin II receptor 拮抗剤(ARB)は胎児発育遅延、羊水過少、先天奇形、新生児腎不全をきたす¹⁸⁾¹⁹⁾ので禁忌であり、妊娠成立時期からの中止が必要となる。

また、前述のとおり β 遮断薬である atenolol 投与では SGA の発症頻度が高い¹⁰⁾。

一方、高血圧合併妊娠における血圧の変動は、正常妊娠と同じく妊娠初期から中期にかけて低下し、以後分娩発来に向け上昇する²⁾。したがって、臓器障害のない軽症高血圧合併妊娠では、生理的な血圧下降を期待して、妊娠初期からの降圧薬投与を控えることも可能である。Nakhai-Pour et al.²⁰⁾は、高血圧合併妊娠において妊娠初期に降圧薬を休薬あるいは減量した場合の加重型妊娠高血圧症候群の発症頻度について検討し、休薬あるいは減量群は持続投与群と比して加重型妊娠高血圧症候群の発症頻度に差がない(相対危険度 0.66 [95%CI : 0.27~1.56])ことを報告している。

これらの成績から妊娠高血圧症候群(PIH)管理ガイドライン2009では¹³⁾、妊娠前から降圧薬を服用している場合の対応は、1)妊娠前から降圧薬を内服している場合は妊娠中も同様の薬剤を内服してもよい。ただし、ACE 阻害薬、ARB やアテノロールなどの β ブロッカーは除く。2)軽症高血圧合併妊娠であれば、妊娠初期から中期ごろまで生理的血圧低下を期待して妊娠初期に降圧薬を減量、または中止してもよい。しかし必ずしも血圧低下を示さない症例もあり、厳重な管理が必要である。3)重症高血圧合併妊娠は加重型妊娠高血圧腎症、胎児発育遅延、胎盤早期剥離のハイリスク群であるため、妊娠初期からの降圧薬による適切な血圧コントロールの重要性について説明し同意を求めて理解を得る必要があることを推奨している。

2) 加重型妊娠高血圧腎症の早期発見、予防法

高血圧合併妊娠における加重型妊娠高血圧腎症の早期発見法としては、生理的マーカーとして妊娠22~24週における子宮動脈の血流波形(diastolic notch)、生化学マーカーとして血清クレアチニン値や尿酸値増加、レニン活性の低下、蛋白尿の出現、angiogenic factor の異常(sFlt-1の上昇、free VEGF や free PLGF の低下など)が試みられている。

August et al.²¹⁾は、高血圧合併妊娠において妊娠20週時に収縮期血圧140mmHg 以上、尿酸値3.6mmHg 以上、レニン活性4ng/mL/hr 未満の3つが揃えば、加重型妊娠高血圧腎症の発症率は100%(n/N=2/2)、2つでは69%(n/N=9/13)、そして1つでは25%(n/N=11/43)に発症すると報告している。Sibai et al.²²⁾は、加重型妊娠高血圧腎症では妊娠初期(妊娠12~15週)より angiogenic factor の異常(sFlt-1やinhibin Aの上昇、free PLGFの低下)を認めるが、発症予知の指標として用いた場合、sensitivity は38~52%、PPV は15.8~18.8%と低値であると報告している。

高血圧合併妊娠に対する加重型妊娠高血圧腎症の発症予防については低用量アスピリン療法および抗酸化療法(ビタミンC、E)が試みられている。Askie et al.の報告²³⁾によると、加重型妊娠高血圧腎症の発症率はアスピリン投与群(50~150mg/日)で17.5%(293/1,678)、placebo 投与群で18.2%(295/1,625)と、両群間に有意な差がない(相対危険度0.97[95%CI : 0.84~1.12])ことを報告している。また、抗酸化療法(ビタミンC 1,000 mg/日とビタミンE 400IU/日)による randomized placebo-controlled trial の成績では、加重型妊娠高血圧腎症の発症率は投与群で15.7%(29/185)、placebo 投与群で19.6%(36/184)と、両群間に有意な差がない(Adjusted risk ratio 0.78[95%CI : 0.50~1.23])ことを報告している²⁴⁾。

3) 分娩時期の決定

分娩時期は、高血圧の重症度、臓器障害の有無、加重型妊娠高血圧症の併発の有無により決定する。妊娠高血圧症候群(PIH)管理ガイドライン2009によれば¹³⁾、臓器障害のない軽症高血圧合併妊娠は分娩まで厳重管理下での外来経過観察が可能である。高リスクとなる重症高血圧症例や、軽症高血圧でも臓器障害を伴う症例では、母児病態の増悪がみられ

リスク評価	ローリスク	ハイリスク
病因	一次性高血圧	二次性高血圧
重症度	軽症(140~160/90~110mmHg)	重症(160/110mmHg以上)
臓器障害	なし	腎障害、網膜症、左室肥大
既往歴	なし	周産期死亡、PIH
現病歴	年齢:40歳未満 高血圧持続期間:4年未満	年齢:40歳以上 高血圧持続期間:4年以上
管理	なし ↓	投与 ↓
降圧薬	なし (妊娠前から服用している場合は減量/中止)	(ACE阻害薬、ARB、 β -blockerは禁忌) 降圧目標:140~160/90~100mmHg
PIHの 早期発見	尿酸値>3.6mg/dL、レニン活性<4ng/mL/hr、sBP>140mmHg(妊娠20週) 子宮動脈 diastolic notch(妊娠22~24週)、突然の血圧上昇、 蛋白尿の出現、血清クレアチニン値上昇、血小板減少、FGR	
分娩時期	自然分娩	妊娠34週以降分娩誘発

(図 1) 高血圧合併妊娠の管理方針のまとめ

なければ児の成熟を期待して、可能であれば妊娠34週頃までは妊娠の継続を図ってもよい。加重型妊娠高血圧腎症の場合、妊娠高血圧腎症における分娩時期と管理上の差はない。

おわりに

高血圧合併妊娠の母児予後は血圧の重症度、標的臓器障害の有無、加重型妊娠高血圧腎症の併発に影響される。高血圧合併妊娠の管理方針を図1に示す。高血圧患者においては、妊娠前あるいは妊娠初期に高血圧の原因と標的臓器障害を把握し、妊娠時のリスク評価を行い、高血圧の重症化を防止するとともに、加重型妊娠高血圧症候群の早期発見・予防策を講じることが重要である。

《参考文献》

1. 委員会提案：新しい“妊娠中毒症”の定義・分類について。日産婦誌 2004；56：12—32
2. Rey E, Couturier A. The prognosis of pregnancy in women with chronic hypertension. Am J Obstet Gynecol 1994；171：410—416
3. McCowan LM, Buist RG, North RA, et al. Perinatal morbidity in chronic hypertension. Br J Obstet Gynaecol 1996；103：123—129
4. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, et al. Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. N Engl J Med 1998；339：667—671
5. Chappell LC, Enye S, Seed P, et al. Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension : a prospective study. Hypertension 2008；51：1002—1009
6. Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. Obstet Gynecol 2002；100：369—377
7. Ananth CV, Peltier MR, Kinzler WL, et al. Chronic hypertension and risk of placental abruption : is the association modified by ischemic placental disease? Am J Obstet Gynecol 2007；197：273.e1—7
8. Sibai BM, Abdella TN, Anderson GD. Pregnancy outcome in 211 patients with mild chronic hypertension. Obstet Gynecol 1983；61：571—576

9. Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. In : Current therapy in Obstetrics and Gynecology. 5th ed. Quilligan EJ, Zuspan FP (eds). Philadelphia : W. B. Saunders Company, 2000 ; 256—261
 10. Magee LA, Ornstein MP, von Dadelszen P. Fortnightly review : management of hypertension in pregnancy. *BMJ* 1999 ; 318 : 1332—1336
 11. 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
 12. Abalos E, Duley L, Steyn DW, et al. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 ; CD002252
 13. 三宅良明, 中本 収. 高血圧合併妊娠の管理. 妊娠高血圧症候群 (PIH) 管理ガイドライン2009. 日本妊娠高血圧学会 (編), 東京 : メジカルビュー社, 2009 ; 101—113
 14. NHBPEP. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000 ; 183 : S1—S22
 15. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2002 ; 77 : 67—75
 16. Brown MA, Hague WM, Higgins J, et al. Australasian Society of the Study of Hypertension in Pregnancy. The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy : full consensus statement. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000 ; 40 : 139—155
 17. 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—1254
 18. 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—2451
 19. Alwan S, Polifka JE, Friedman JM. Angiotensin II receptor antagonist treatment during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005 ; 73 : 123—130
 20. Nakhai-Pour HR, Rey E, Bérard A. Discontinuation of antihypertensive drug use during the first trimester of pregnancy and the risk of preeclampsia and eclampsia among women with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2009 ; 201 : 180.e1—8
 21. August P, Helseth G, Cook EF, et al. A prediction model for superimposed preeclampsia in women with chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004 ; 191 : 1666—1672
 22. Sibai BM, Koch MA, Freire S, et al. Serum inhibin A and angiogenic factor levels in pregnancies with previous preeclampsia and/or chronic hypertension : are they useful markers for prediction of subsequent preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 2008 ; 199 : 268.e1—9
-

-
23. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, et al. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia : a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007 ; 369 : 1791—1798
 24. Spinnato JA 2nd, Freire S, Pinto E, Silva JL, et al. Antioxidant therapy to prevent preeclampsia : a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007 ; 110 : 1311—1318