

Behandlung der Hypertonie: Fokus auf ältere Patienten und Schwangere

B. Vogt, M. Mohaupt

Die Kontrolle der arteriellen Hypertonie ist ein Hauptpunkt der kardiovaskulären Prävention. Obwohl die Behandlung der Hypertonie auch interventionelle Therapieformen beinhaltet, ist die Pharmakotherapie im Zentrum der Behandlung hypertoner Patienten in der Praxis. In diesem Artikel gehen wir zuerst auf drei allgemeine Punkte ein, die bei der Behandlung der Hypertonie berücksichtigt werden sollten, und im zweiten Teil besprechen wir speziell zwei Problemgruppen, die älteren Patienten und die schwangeren Frauen.

Nicht-medikamentöse Behandlung der Hypertonie

Von den vielen angepriesenen nicht-pharmakotherapeutischen Therapiearten möchten wir lediglich drei besprechen.

Natriumrestriktion

Bereits 1906, als noch keine antihypertensiven Medikamente zur Verfügung standen, konnte Ambard zeigen, dass die Natriumrestriktion den Blutdruck senkt. Wird Salzrestriktion als alleinige Therapie eingesetzt, so ist der Gewinn bezüglich Blutdrucksenkung relativ gering. Wichtig ist die Erkenntnis, dass in der weissen Bevölkerung lediglich 30–40% der hypertensiven Patienten salzsensitiv sind, d.h. nur in jedem dritten Patienten führt eine Reduktion des Kochsalzkonsums zu einem bedeutsamen Abfall des Blutdrucks.

Auch bei Patienten mit Niedrig-Renin-Hypertonie kann eine Einschränkung des Kochsalzkonsums zu einer geringen, klinisch jedoch relevanten Abnahme des Blutdrucks führen. Eine praktisch relevante Bedeutung hat die Salzrestriktion bei Patienten mit therapieresistenter

Hypertonie (schlechte Blutdruckkontrolle mit mehr als 2–3 Antihypertonika), die grosse Mengen Kochsalz einnehmen. Die Analyse der 24-Stunden-Natriumausscheidung im Urin erlaubt die Quantifizierung des Salzkonsums. Dies gilt auch unter chronischer Diuretikatherapie, da dann der Patient im «steady state» ist. Dabei entsprechen 50 mmol Natriumausscheidung etwa einem Kochsalzkonsum von 3 g. Konsumiert ein therapieresistenter Patient mehr als 9 g/24 h Salz, so ist eine Einschränkung der Salzzufuhr zu diskutieren. Um die Compliance bezüglich der 24-Stunden-Urinsammlung zu kontrollieren, empfiehlt es sich, in derselben Urinsammlung die Kreatininausscheidung zu bestimmen. Es lohnt sich offenbar in jedem Fall, die Salzzufuhr einzuschränken. In einer kürzlich veröffentlichten Studie konnten Tuomi-lehto und Mitarbeiter zeigen, dass durch hohe Salzzufuhr die kardiovaskuläre Mortalität unabhängig vom blutdrucksteigernden Effekt erhöht wird [1].

Aktives Rauchen

Der Einfluss des Rauchens auf die Hypertonie wurde lange verkannt, weil früher der Blutdruck nach Beendigung des Rauchens und nicht während des Rauchens gemessen worden war. Dass während des Rauchens der Blutdruck steigt, war bereits um die Jahrhundertwende bekannt, geriet jedoch in Vergessenheit und wurde während der letzten Jahre wieder neu studiert. Gropelli et al. konnten zeigen, dass während des Rauchens der ersten Zigarette am Tag der Blutdruck im Mittel um etwa 20 mm Hg ansteigt. Der Blutdruckanstieg bleibt über mehr als 15 Minuten bestehen [2]. Da es sich in dieser Studie um normotensive Raucher handelte, ist dieser Anstieg besonders beeindruckend und unterstreicht die Rolle des aktiven Rauchens als Ursache der Hypertonie. Ein Abbruch des Tabakkonsums ist somit dem hypertonen Patienten dringend anzuraten. Leider ist es schwierig, dies in die Praxis umzusetzen, da die generell beobachtete Gewichtszunahme nach Absetzen des Rauchens viele davon abhält.

Stress und Entspannungsübungen

Leider gibt es relativ wenig Studien, welche die Wirkung von Entspannungsübungen auf den Blutdruck analysiert haben. Generell scheinen Entspannungsübungen den Blutdruck zu senken, der Effekt ist jedoch nicht von langer Dauer, wenn der auslösende Stress nicht vermieden werden kann. Interessant in diesem Zusammenhang ist eine prospektive Studie

Abteilung für Nephrologie/
Hypertonie,
Inselspital,
Bern

Korrespondenz:
Dr. med. Bruno Vogt
Abteilung für Nephrologie/
Hypertonie
Inselspital
Freiburgstrasse 10
CH-3010 Bern

bruno.vogt@insel.ch

über 20 Jahre, bei der das Blutdruckverhalten von Klosterfrauen in einer ruhigen Umgebung und gleichaltrigen Frauen ohne ruhige Umgebung verglichen wurde [3]. Wie zu erwarten, war Hypertonie nicht das Problem der Klosterfrauen, sondern der Kontrollgruppe. Die Umsetzung einer stressreduzierenden, relaxierenden Strategie in der Praxis ist jedoch äusserst schwierig.

Medikamentöse Behandlung der Hypertonie

Während der letzten Jahre wurde die medikamentöse Therapie des hohen Blutdrucks effizienter und verträglicher. Es ist deshalb nun möglich, auch hohe Blutdruckwerte praktisch zu normalisieren. In der HOT (Hypertension Optimal Treatment)-Studie [4] konnte der diastolische Blutdruck bei mehr als 90% der eingeschlossenen Patienten auf Werte von 90 mm Hg und weniger gesenkt werden. Dabei brauchten etwa 60% der Patientin mehr als ein blutdrucksenkendes Medikament. Diese wichtige Studie hat gezeigt, dass das kardiovaskuläre Risiko am niedrigsten ist, wenn der diastolische Blutdruck auf 80–85 mm Hg und der systolische Blutdruck auf 135–140 mm Hg gesenkt wird. Die WHO-Richtlinien 1999 betreffend dem Zielblutdruck bei der Hypertoniebehandlung stützen sich im wesentlichen auf die HOT-Studie

([4], und WHO-Richtlinien). In diesen Richtlinien werden für erwachsene Leute und für diabeteskranke Personen sogenannte «optimale» (<120/<80 mm Hg) oder «normale» (<130/<85 mm Hg) Blutdruckwerte angestrebt. Für ältere Patienten werden Blutdruckzielwerte von <140/<90 mm Hg empfohlen. Dabei ist zu bemerken, dass diese Zielblutdruckwerte noch nicht in klinischen Studien belegt worden sind. Das Hauptproblem der Blutdruckeinstellung ist heute die Compliance. In der Regel wird eine Monotherapie besser akzeptiert als eine Polytherapie. Deshalb empfiehlt es sich, zuerst eine Monotherapie zu versuchen.

Mit welcher Substanzklasse soll die Therapie eingeleitet werden? Die verschiedenen Substanzklassen bewirken eine vergleichbare Senkung des arteriellen Blutdrucks. Wegen des vergleichbaren therapeutischen Effekts der Antihypertensiva, wenn sie als Monotherapie verschrieben werden, richtet sich deshalb heute die Wahl nach den zu erwartenden Nebenwirkungen. Verglichen mit Plazebo senkt eine Monotherapie den Blutdruck um 4–8%. Generell gilt die Faustregel, je höher der Ausgangsdruck, desto grösser die Senkung.

Bei vielen Patienten kann durch eine Monotherapie keine optimale Blutdruckkontrolle erreicht werden. Deshalb müssen mehrere Medikamente kombiniert werden. Dies konnte unter anderem auch in der HOT-Studie gezeigt werden: bei 70% der Patienten mit unter 90 mm Hg

Tabelle 1. Effekt einer antihypertensiven Therapie auf die Morbidität und Mortalität beim älteren Menschen. Resultate aus 5 grossen prospektiven, kontrollierten Interventionsstudien bei 17 670 Patienten im Alter >60 Jahren.

Studie	Therapie	Patientenjahre	Blutdruck (mm Hg) initial	BD-Abnahme	Hirnschlag	Herzinfarkt	Tod
SHEP	Plazebo	11855	160–220/<90		231	143	242
1991	Chlort/Atenolol	11825		–12/–4	158 (–46)	99 (–44)	213 (–13)
STOP	Plazebo	1630	180–230/90–120		41	22	63
1991	Diur/β-Bl.	1624		–20/–8	26 (–57)	19 (–15)	36 (–74)
MRC	Plazebo	12835	160–210/<115		92	49	315
1992	HCTZ+Amilorid	6270		–18/–7	29 (–55)	15 (–60)	134 (–15)
	Atenolol	6392		–17/–6	35 (–31)	28 (13)	167 (6)
SYST-EUR	Plazebo	9188	160–220/<95		57	70	137
1997	Nitrendepin	9592		–10/–5	34 (–75)	50 (–46)	123 (–16)
STOP-2	Konventionell	11065	>180/105	–35/–17	237	154	369
1999	ACE-I	11025		–35/–16	215 (–10)	139 (–10)	380 (3)
	Ca-Antag.	10980		–35/–18	207 (–14)	179 (15)	362 (–1)

In Klammer = Risikoreduktion

Diur = Diuretika, Chlort = Chlortalidon, HCTZ = Hydrochlorothiazid, β-Bl. = Betablocker, Ca-Antag. = Kalzium-Antagonist, ACE-I = ACE-Hemmer.

gesenktem diastolischem Blutdruck musste eine Polytherapie eingesetzt werden. Die Zusammensetzung der Polytherapie richtet sich

- a. nach klinischen Befunden,
- b. nach den Wirkungsmechanismen der einzelnen Substanzen und
- c. nach dem Nebenwirkungsprofil der verschiedenen Antihypertensiva.

Zum Beispiel: weist ein Patient, der mit einem Kalziumantagonisten behandelt wird, Ödeme auf, so drängt sich ein Diuretikum auf, oder induziert ein ATII-Blocker eine Hyperkaliämie, so kann dem mit einem Thiazid-Diuretikum entgegengewirkt werden. In speziellen Situationen hat der Einsatz von fixen Kombinationspräparaten den Vorteil, eine höhere Responderate und eine bessere Wirksamkeit bei gleicher Compliance zu bewirken.

Behandlung der Hypertonie bei älteren Patienten (über 65 Jahre)

Die Wirksamkeit der antihypertensiven Therapie beim älteren Menschen ist in zwei guten, kürzlich publizierten Übersichtsarbeiten zusammengefasst [5, 6]. Im Zentrum der Behandlung der arteriellen Hypertonie bei Patienten im fortgeschrittenen Alter stehen auch heute noch Diuretika vom Thiazid-Typ. Drei Studien belegen die Wirksamkeit dieser Strategie. In der SHEP-Studie wurden 4736 Patienten randomisiert, prospektiv und plazebokontrolliert behandelt [6]. Die behandelten Patienten erhielten Chlorthalidon plus/minus Betablocker (Tab. 1). Der Effekt bezüglich Mortalität und kardiovaskulären Komplikationsraten war günstig (Tab. 1). In der STOP-Studie wurde Hydrochlorothiazid plus/minus Betablocker verwendet, dabei wurden über eine Beobachtungsperiode von 3,7 Jahren in der Plazebo-Gruppe deutlich mehr Todesfälle, Herzinfarkte und Hirnschläge als in der behandelten Gruppe beobachtet (Tabelle 1) [6]. Die MRC-Studie konnte diese Resultate bestätigen (Tab. 1) [6]. Aufgrund dieser wichtigen Studie behalten die Thiazid-Diuretika ihren sicheren Platz bei der Behandlung der arteriellen Hypertonie bei älteren Patienten, dies mit harten Endpunkten, das heisst Reduktion der Mortalität und des kardiovaskulären Risikos. Diese Medikamente sind äusserst preisgünstig. Die Thiazide haben zudem eine interessante Nebenwirkung: Sie vermindern die Kalziumausscheidung. Zuerst in Tierexperimenten und später dann auch beim Menschen konnte gezeigt werden, dass durch diese verminderte Kalziumausscheidung die Knochendichte erhalten, ja sogar erhöht werden kann. Dazu gibt es wichtige klinische Beobachtungen: in einer randomisierten, doppelblind und plazebokontrollierten Studie

konnte gezeigt werden, dass Hydrochlorothiazid niedrig dosiert (12,5–25 mg/Tag) die Knochendichte bei alten Patienten konstant hält, und dass Thiazid-Diuretika das Risiko für Schenkelhalsfrakturen bei Frauen nach Menopause etwa um 30% senken [7]. Dies ist ein nicht zu vernachlässigender Faktor bei der Auswahl einer antihypertensiven Medikation bei älteren Patienten.

In der SYST-EUR-Studie konnte nun gezeigt werden, dass auch der dihydropyridinhaltige Kalzium-Kanalblocker Nitrendipin die Mortalität und Morbidität bei älteren Hypertonikern senkt (Tab. 1) [6]. Zurzeit sind Studien im Gange und z.T. bereits beendet, um die Wirksamkeit von ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptor-Typ 1 im Patientenkollektiv der über 65jährigen zu testen. Erst die STOP-2-Studie im Jahr 1999 dokumentierte die Wirksamkeit der ACE-Hemmer-Behandlung der Hypertonie in diesem Patientenkollektiv (Tab. 1) [8]. Die Therapie mit ACE-Hemmern war dabei vergleichbar mit der anerkannten konventionellen Therapie mit Thiazid-Diuretika plus/minus Betablocker bezüglich Mortalität und kardiovaskulärer Morbidität, nicht aber bezüglich Kosten. Hervorzuheben ist trotzdem, dass ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Typ 1 bei älteren Patienten nur mit Vorsicht gebraucht werden dürfen. Dies hat zwei Gründe: Erstens weisen diese Patienten vermehrt eine eingeschränkte Nierenfunktion oder signifikante Stenosen der Nierenarterien auf, weshalb diese Klasse von Medikamenten eine neue Niereninsuffizienz induzieren oder eine vorbestehende Niereninsuffizienz verschlechtern kann. Ferner sind diese Medikamente in Kombination mit Spironolacton, welches zunehmend zur Behandlung der Herzinsuffizienz im hohen Alter eingesetzt wird, wegen der gesteigerten renalen Kaliumretention gefährlich. Wenn diese wertvollen Substanzen eingesetzt werden, sind regelmäßige Laborkontrollen (Kalium und Kreatinin) unbedingt notwendig.

Hochdruckbehandlung in der Schwangerschaft

Wird eine Schwangerschaft von einer Patientin mit arterieller Hypertonie gewünscht, so muss einerseits der Blutdruck gut kontrolliert sein, andererseits sollten potentiell fruchtschädigende Medikamente vermieden werden [9]. Zu den verbotenen Medikamenten zählen insbesondere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Typ-I-Blocker [10]. Tritt eine arterielle Hypertonie während der Schwangerschaft erstmalig auf, ist die Zielsetzung, für die Mutter kurzfristig die Schäden der arteriellen Hypertonie zu vermeiden, ins Verhältnis zu setzen mit dem Ziel, mittel- oder langfristige Schädigung

Tabelle 2. Medikamente für die Behandlung der chronischen arteriellen Hypertonie in der Schwangerschaft.

Substanz	Markenname	Dosis	Schwangerschaftskategorie
α -Methyldopa	Aldomet®	0,5–3,0 g/d in 3 Gaben	B
Labetalol	Trandate®	200–1200 mg/d in 2–3 Gaben	C
β -Blocker	Abhängig von der Substanz		C
Thiazid-Diuretika	Abhängig von der Substanz		C

Tabelle 3. Medikamente für die Behandlung der akuten arteriellen Hypertonie in der Schwangerschaft.

Substanz	Markenname	Dosis
Dihydralazin	Nepresol®	5 mg i.v., gefolgt von 5–10 mg i.v. alle 20–40 Min. oder 0,5–10 mg/h i.v. kontinuierlich
Labetalol	Trandate®	20 mg i.v., gefolgt von 20–80 mg alle 20–30 Min. (max. 300 mg) oder 1–2 mg/Min. i.v. kontinuierlich
Diazoxid	Hyperstat®	30–50 mg i.v. alle 5–15 Min.
Nitroprussidnatrium	Nipruss®	0,5–10 μ g/kg/Min. i.v. kontinuierlich

gen des Feten abzuwenden [11]. Daher ist es schwierig, definitive Blutdruckziele allgemeingültig festzulegen. Allerdings besteht Konsens, dass Blutdruckwerte von $>170/110$ mm Hg bei einer während der Schwangerschaft aufgetretenen arteriellen Hypertonie auf jeden Fall therapiert werden müssen [11].

Bezüglich **chronischer Behandlung** (Tab. 2) ist die Datenlage für Antihypertensiva in der Schwangerschaft limitiert. Während des ersten Trimesters kann kein Antihypertensivum als absolut sicher bezeichnet werden. Es sollten nur Medikamente eingesetzt werden, die in die FDA-Kategorie A oder allenfalls B (*nur mit Vorsicht*) fallen (Arzneimittelkompendium der Schweiz, Fachinformation S. 3). Diese sind jedoch sehr spärlich, so dass mit Ausnahme von Aldomet (Gruppe B) alle hier vorgestellten Medikamente in die Gruppe C (*schädliche Wirkungen im Tierversuch, keine kontrollierten Studien bei Menschen, Gebrauch, falls Risiko gerechtfertigt*) fallen.

Plazebokontrollierte Studien, die auch die Langzeitentwicklung der Kinder behandelter Mütter untersuchten, existieren nur für den zentral wirksamen α_2 -adrenergen Agonisten α -Methyldopa (Aldomet®), welcher das bevorzugte Medikament in der chronischen Behandlung darstellt [12]. Der α_1/β -Rezeptorenblocker

Labetalol (Trandate®) scheint gewisse fetale Probleme im Sinne einer Wachstumsretardierung und einer neonatalen Hypoglykämie neigung auszulösen ([12]. Ausschliessliche β -Rezeptorenblocker können zu fetaler Bradykardie, einem reduzierten uteroplazentaren Blutfluss und bei Gabe bereits in der Frühschwangerschaft ebenfalls zu fetaler Wachstumsretardierung führen [13]. Kalziumantagonisten sind unzureichend untersucht, um eine unreflektierte längerfristige Gabe während der Schwangerschaft zu befürworten, obwohl neuerdings diese Medikamente für die Behandlung der Hypertonie bei Schwangeren zugelassen wurden [11]. Thiazid-Diuretika sind in kontrollierten Studien untersucht worden, wobei die klinischen Endpunkte nicht sorgfältig bestimmt wurden. Jedoch sprechen die verfügbaren Daten dafür, dass Diuretika insbesondere bei der Fortsetzung der Behandlung chronischer, salzsensitiver arterieller Hypertonieformen, die bereits vor der Schwangerschaft bestanden, eine mögliche Option sind [11]. Bei milden Hypertonieformen wird jedoch häufig dank der schwangerschaftsassozierten Vasodilatation auf die Fortführung dieser Medikamente verzichtet werden können. Es ist zudem zu beachten, dass durch die relative Volumenkontraktion der Serumharnsäurespiegel ansteigen und damit eine beginnende Präeklampsie verspätet erkannt werden kann. Im angelsächsischen Sprachraum wird häufig der periphere Vasodilatator Dihydralazin eingesetzt. Dieser ist jedoch in der Schweiz nicht mehr als orales Medikament verfügbar. Kontraindiziert sind die oben bereits erwähnten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Typ 1. Sie sollten Frauen im reproduktionsfähigen Alter nur ausnahmsweise und nur mit sicherer Antikonzeption und entsprechender Aufklärung verabreicht, jedoch auf keinen Fall in der Schwangerschaft verordnet werden.

Bei der **akuten Behandlung** (Tab. 3) von diastolischem Blutdruckanstieg ≥ 105 mm Hg ist das Sicherheits- und Wirkungsprofil von Dihydralazin parenteral (Nepresol®) vorteilhaft. Weniger Erfahrung besteht mit der akuten Gabe von intravenösem Labetalol. Orale Kalziumantagonisten können mit den Wehen hemmend interferieren oder die Wirkung von Magnesiumsulfat potenzieren und sollten nur mit Vorsicht verwendet werden. Diazoxid (Hyperstat®) kann die Wehen vermindern, zu Hypoglykämien führen und wird deshalb seltener angewandt. Als Ultima ratio kann in schweren Fällen Nitroprussidnatrium (Nipruss®) mit dem möglichen Risiko einer Zyanidintoxikation i.v. eingesetzt werden.

Bei fortgesetzter antihypertensiver Therapie nach Beendigung der Schwangerschaft ist zu bedenken, dass bestimmte Medikamente in die Muttermilch übertreten können. Die Exposition

Quintessenz

- Die nicht-medikamentöse Behandlung der arteriellen Hypertonie ist unzureichend, jedoch sollte Risikoverhalten (exzessiver Kochsalzkonsum und Nikotinabusus) eingeschränkt werden.
- Ziel jeder antihypertensiven Therapie sollten normale Blutdruckwerte (<140/90 mm Hg) sein, wobei häufig mehrere Antihypertensiva kombiniert werden müssen, um dieses Ziel zu erreichen.
- Bei älteren Patienten (>65 Jahre) ist auch eine isolierte systolische Hypertonie zu behandeln. Bevorzugt zum Einsatz kommen sollten hierbei Thiazid-Diuretika, β -Blocker, Kalziumantagonisten oder ACE-Hemmer.
- Eine schwere arterielle Hypertonie in der Schwangerschaft ist eine bedrohliche Situation für Mutter und Kind. In der akuten Phase empfiehlt sich die Gabe von Hydralazin, chronisch α -Methyldopa. Eine interdisziplinäre Betreuung ist unbedingt erforderlich.

des Neugeborenen gegenüber α -Methyldopa ist gering und dieses Medikament wird als sicher angesehen. Thiazid-Diuretika erscheinen in nur mässiger Konzentration in der Muttermilch, können jedoch die Milchproduktion kritisch beeinflussen [14]. Während β -Blocker wie Atenolol (Tenormin®) und Metoprolol (Beloc ZOK®) konzentriert in der Milch erscheinen und damit kontraindiziert sind, ist die Exposition bezüglich Propranolol (Inderal®) und Labetalol (Trandate®) gering. ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Blocker sollten auch hier nicht angewendet werden.

Verdankung

Wir danken Herrn Dr. Ch. Merlo, Luzern, für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Literatur

- 1 Tuomilehto J, Jousilahti P, Rastenyte D, Moltchanov V, Tanskanen A, Pietinen P, Nissinen A. Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: a prospective study. *Lancet*. 2001; 357:848-51.
- 2 Groppelli A, Giorgi DM, Omboni S, Parati G, Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens* 1992;10: 495-9.
- 3 Timio M, Verdecchia P, Venanzi S, Gentili S, Ronconi M, Francucci B, et al. Age and blood pressure changes. A 20-year follow-up study in nuns in a secluded order. *Hypertension* 1988;12:457-61.
- 4 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755-62.
- 5 Mulrow C, Lau J, Cornell J, Brand M. Pharmacotherapy for hypertension in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000028.
- 6 Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000;355:865-72.
- 7 LaCroix AZ, Ott SM, Ichikawa L, Scholes D, Barlow WE. Low-dose hydrochlorothiazide and preservation of bone mineral density in older adults. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;133:516-26.
- 8 Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlof B, Lanke J, Schersten B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354:1751-6.
- 9 Umans JG, Lindheimer MD. Antihypertensive treatment. In: *Hypertensive Disorders in Pregnancy*, ed. by Lindheimer MD, Cunningham FG, Roberts JM. Appleton&Lange, Stamford: 1999; p. 581-604.
- 10 Pryde PG, Sedman AB, Nugent CE, Barr M. Angiotensin-converting enzyme inhibitor fetopathy. *J Am Soc Nephrol* 1993;(3):1575-82.
- 11 The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
- 12 Sibai BM, Mabie WC, Shamsa F, Villar MA, Anderson GD. A comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162: 960-7.
- 13 Paran E, Holzberg G, Mazor M, Zmora E, Insler V. Beta-adrenergic blocking agents in the treatment of pregnancy-induced hypertension. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1995;33: 119-23.
- 14 White WB. Management of hypertension during lactation. *Hypertension* 1984;6:297-300.