

Farmakoterapia chorób układu krążenia u kobiet w ciąży: *primum non nocere*

Pharmacotherapy of cardiovascular disease in pregnant women: "First, do no harm"

Ivan Kocić

Katedra i Zakład Farmakologii
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Choroby układu krążenia to ciągle najważniejsza przyczyna przedwczesnych zgonów u ludzi w krajach wysoko uprzemysłowionych, ale również to najczęstsza przyczyna zgonów w populacji kobiet w ciąży. Ten fakt razem ze znanym już problemem bezpiecznego stosowania jakichkolwiek leków u kobiet w okresie ciąży jednoznacznie wskazuje, jak trudno jest podjąć odpowiednią decyzję i wybrać najlepszą strategię farmakologicznego leczenia chorób układu krążenia u kobiet w ciąży. Ponadto, w piśmiennictwie jest niewiele danych na ten temat i brakuje konkretnych i wyczerpujących zaleceń oraz standardów postępowania. Stąd próba przynajmniej częściowego uzupełnienia tej luki i omówienia skuteczności i bezpieczeństwa najczęściej stosowanych leków sercowo-naczyniowych w tej populacji chorych. W pracy omówiono najczęściej występujące choroby serca u kobiet w okresie ciąży razem z podstawowymi zasadami stosowania leków w tym okresie z podaniem klasyfikacji ryzyka zastosowania według *Food and Drug Administration*.

Forum Medycyny Rodzinnej 2010, tom 4, nr 2, 81–90

słowa kluczowe: ciąża, choroba wieńcowa, arytmie serca, nadciśnienie tętnicze, farmakoterapia, choroby serca, teratogenność

ABSTRACT

Cardiovascular disease continues to be the most important cause of premature death in the developed countries and the most common cause of death in the population of pregnant women. Coupled with the well-known problem of safe use of any pharmaceutical in pregnant women, this fact evidently shows how difficult it is to make the right decision and select the best strategy of pharmacological treatment of cardiovascular disease in pregnant women. There is little data on this topic in the literature and concrete and exhaustive guidelines and management standards are lacking. Hence this attempt to at least partially fill this gap and discuss the efficacy and safety of the most

Adres do korespondencji:

prof. nadzw. dr hab. n. med. Ivan Kocić
Katedra i Zakład Farmakologii GUMed
ul. Dębowa 23, 80–204 Gdańsk
e-mail: kocić@gumed.edu.pl



Istnieją bardzo istotne różnice w działaniu leków stosowanych w terapii chorób układu krążenia u kobiet i mężczyzn

commonly used cardiovascular drugs in this population of patients. We discuss the most common cardiovascular diseases in pregnant women along with the fundamental principles of drug use in pregnancy and providing the Food and Drug Administration (FDA) pregnancy categories.

Forum Medycyny Rodzinnej 2010, vol. 4, no 2, 81–90

key words: pregnancy, coronary artery disease, cardiac arrhythmias, hypertension, pharmacotherapy, heart disease, teratogenicity

CZY STOSOWANIE LEKÓW KARDIOLOGICZNYCH U Kobiet W CIĄŻY JEST POWAŻNYM PROBLEMEM?

Wiadomo, że istnieją bardzo istotne różnice w działaniu leków stosowanych w terapii chorób układu krążenia u kobiet i mężczyzn. Różnice w aspektach farmakokinetycznych, farmakodynamicznych i fizjologicznych przyczyniają się do tego, że pacjentki bardzo często reagują inaczej na leki krążeniowe niż pacjenci [1–3]. Czynniki hormonalne grają tutaj szczególną rolę, jak na przykład miesiączkowanie, menopauza czy ciąża, powodując między innymi większą zawartość wody w organizmie kobiety i inne stężenia leków w osoczu niż u mężczyzn przy stosowaniu podobnych dawek leków. Jest to klinicznie znamienne różnica w przypadku leków o wąskim marginesie bezpieczeństwa, jak na przykład w przypadku leków antyarytmicznych [4, 5]. Ogólnie analizując sytuację skuteczności leczenia chorób układu krążenia u kobiet i mężczyzn, należy stwierdzić, że w przypadku kobiet sytuacja jest trudniejsza z powodu niewystarczającej liczby badań klinicznych.

Niniejsza praca ma na celu omówienie racjonalnych zasad stosowania leków kardiologicznych u kobiet w ciąży, jednak na samym początku warto przypomnieć, jakie są główne różnice dotyczące kobiet i mężczyzn w przypadku stosowania tych leków.

Beta-adrenolityki: przy stosowaniu tych leków stężenie w surowicy jest zazwyczaj wyższe u kobiet, a co zatem idzie efekt hipotensyjny β -adrenolityków jest większy u kobiet.

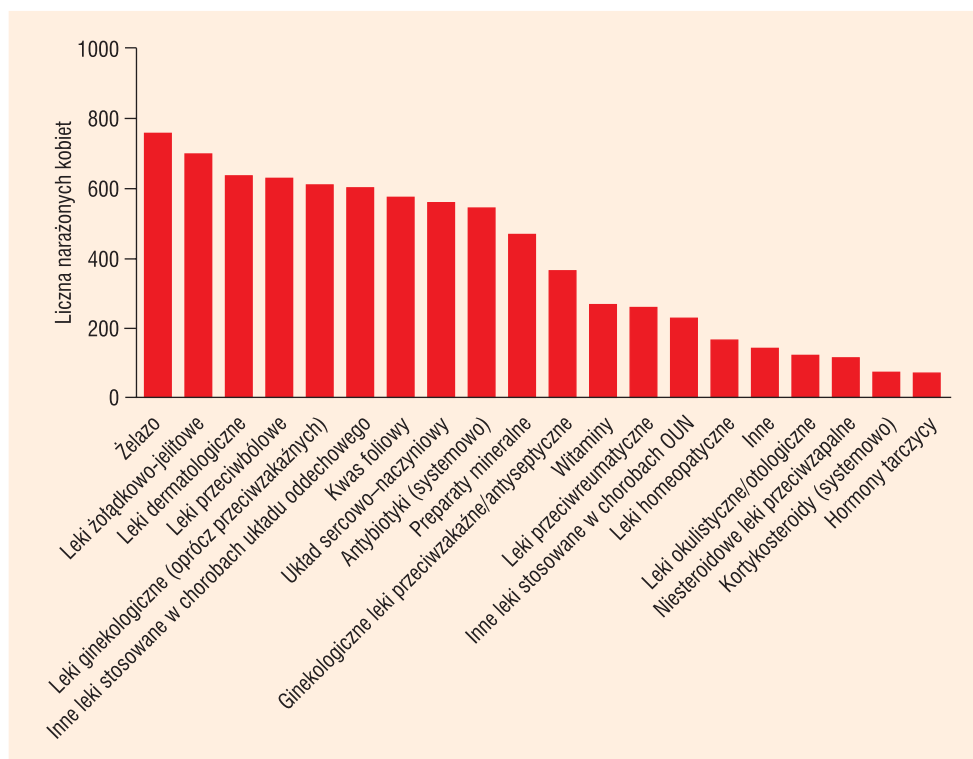
Ponadto zwiększenie częstości akcji serca w trakcie wysiłku fizycznego u kobiet leczonych β -adrenolitykami jest mniejsze niż u mężczyzn. Co do skuteczności β -adrenolityków w prewencji wtórnej po zawale serca, jest ona porównywalna u kobiet i mężczyzn [6, 7].

Inhibitory konwertazy angiotensyny: na podstawie dotychczas wykonanych metaanaliz wydaje się, że skuteczność inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin-converting enzyme inhibitor*) u kobiet z zastoinową niewydolnością serca jest mniejsza niż u mężczyzn. Ponadto leki te są gorzej tolerowane u kobiet. Na przykład suchy kaszel wśród kobiet stosujących ACEI występuje dwa razy częściej niż u mężczyzn [8, 9].

Antagoniści wapnia: leki z tej grupy wykazują podobną skuteczność u kobiet, jak i u mężczyzn z chorobą wieńcową albo zaburzeniami rytmu serca, natomiast ich skuteczność hipotensyjna jest nieco większa u kobiet [10, 11].

Digoksyna: dotychczas przeprowadzone analizy sugerują większą śmiertelność u kobiet niż u mężczyzn z zastoinową niewydolnością serca leczonych digoksyną. Jednak wydaje się, że jest to związane z nieodpowiednim dawkowaniem leku i po korekcie dawkowania i stosowania monitorowanej farmakoterapii digoksyną te różnice przestają istnieć [12].

Kwas acetylosalicylowy: Wiadomo, że rola kwasu acetylosalicylowego w pierwotnej prewencji zawału serca u kobiet była od dawna kwestionowana [13]. Biorąc pod uwagę naj-



Rycina 1. Udział poszczególnych grup leków wśród kobiet w ciąży przyjmujących leki według FDA

nowsze doniesienia Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2009 roku w Barcelonie, gdzie zakwestionowano stosowanie tego leku w pierwotnej prewencji zawału serca, oraz istotne działania toksyczne nawet w dawkach kardiologicznych [14], różnica w działaniu u kobiet nie ma już dużego znaczenia, ponieważ lek ten nie będzie stosowany w tym wskazaniu. Nadal jest jednak zalecany w prewencji wtórnej i odznacza się podobną skutecznością zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn [15].

Statyny: mimo pewnych różnic farmakokinetycznych i nieco wyższych stężeń statyn we krwi kobiet niż mężczyzn przy zastosowaniu tych samych dawek, korzyści ze stosowania tych leków w pierwotnej, jak i we wtórnej prewencji chorób serca są porównywalne, a korekta dawek u kobiet nie jest konieczna [16, 17].

Mimo tego, że częstość zachorowań na choroby układu krążenia wśród kobiet w ciąży nie jest zbyt duża i jest szacowana od 0,01% w przypadku zawału serca do około

16% w przypadku nadciśnienia tętniczego [18], problem wydaje się istotny, ponieważ te choroby są główną przyczyną zgonów w tej populacji kobiet. Ponadto statystyki wskazują, że około 60% kobiet w ciąży stosuje leki sercowo-naczyniowe (ryc. 1). To zwraca uwagę na kolejny aspekt tego problemu: toksyczność i teratogenność tych preparatów dla rozwijającego się płodu.

WPŁYW CIĄŻY NA UKŁAD KRĄŻENIA I DZIAŁANIE LEKÓW

Ciąża charakteryzuje się szeregiem istotnych zmian w organizmie kobiety. Oprócz zwiększenia masy ciała i zatrzymania wody i soli dochodzi do przesunięcia serca z powodu powiększenia się macicy. Najbardziej istotne przemiany zachodzą w układzie krążenia kobiety. Zwiększa się częstość pracy serca. Zmiany hormonalne wpływają na napięcie w mięśniach gładkich naczyń, powodując lekkie obniżenie ciśnienia i wzrost zużycia tlenu przez serce w związku ze zwiększeniem przepływu krwi przez większość narządów [19, 20].

”
Zakwestionowano stosowanie kwasu acetylosalicylowego w pierwotnej prewencji zawału serca, oraz istotne działania toksyczne nawet w dawkach kardiologicznych

**”
Leki z grupy ACEI
i sartanów są absolutnie
przeciwwskazane
w leczeniu nadciśnienia
tętniczego u kobiet ciąży,
dlatego że hamują udział
angiotensyny II
w prawidłowym rozwoju
nerek**

Inny u kobiet w ciąży jest również wpływ organizmu na lek; farmakokinetyczne zmiany są znaczne i bardzo istotne nie tylko w przypadku zażywania leków krążeniowych [21]. Na przykład wchłanianie leków z przewodu pokarmowego staje się bardzo utrudnione, ponieważ zmniejsza się kwasowość żołądka, co zwiększa jonizację leków. Spowolniona zostaje motoryka przewodu pokarmowego i zmniejszona sekrecja soku żołądkowego. Poza tym pojawia się hipoalbuminemia i zwiększona objętość płynów pozakomórkowych [22]. Wszystkie te zmiany doprowadzają do zwiększenia stężenia wolnych frakcji leków i nasilenia ich toksyczności.

Podczas ciąży zachodzą również zmiany metaboliczne. Procesy I fazy metabolizmu leków w wątrobie, w tym szczególnie oksydacja, są wzmożone, natomiast procesy II fazy spowolnione [23]. I wreszcie eliminacja leków drogą nerkową ulega istotnym zmianom. Zwiększają się przesączanie kłębuszkowe (o ok. 50%) i nerkowy przepływ osocza, co znacznie przyspiesza eliminację leków tą drogą [24].

LEKI O UDOWODNIONEJ TOKSYCZNOŚCI U KOBIET W CIĄŻY

■ Klasyfikacja FDA

Najbardziej popularna klasyfikacja substancji leczniczych pod kątem ryzyka szkodliwego działania na płód to klasyfikacja według Amerykańskiej Agencji ds. Leków i Produktów Spożywczych (FDA, *Food and Drug Administration*). Zgodnie z tą klasyfikacją wszystkie środki lecznicze można podzielić na pięć podstawowych grup:

Grupa A: w badaniach kontrolowanych przeprowadzonych u kobiet w ciąży nie wykazano szkodliwego działania leków na płód.

Grupa B: w badaniach na zwierzętach nie wykazano ryzyka dla płodu, lecz nie potwierdzono tego u kobiet ciężarnych.

Grupa C: w badaniach na zwierzętach wykazano działania niepożądane na płód, lecz brakuje badań kontrolowanych u kobiet

ciężarnych (leki te można stosować, gdy korzyść wynikająca ze stosowania ich u matki przewyższa ryzyko niepożądanego działania u płodu).

Grupa D: istnieje udokumentowane ryzyko szkodliwego działania leków na płód (leki te można stosować u kobiet ciężarnych w stanach zagrażających życiu matki).

Grupa X: udokumentowane działanie szkodliwe na płód u ludzi i ryzyko stosowania u kobiety ciężarnej przewyższa wszelkie możliwe korzyści: bezwzględnie przeciwwskazane u kobiety ciężarnej.

Wydaje się, że na samym początku omówienia klasyfikacji najczęściej stosowanych leków w leczeniu chorób układu krążenia należy wyróżnić te, co do których udowodniono teratogenność i których bezwzględnie należy unikać (tab. 1).

Spośród leków wymienionych w tabeli 1 warto zwrócić uwagę na leki z grupy ACEI i sartanów. Są to substancje absolutnie przeciwwskazane w leczeniu nadciśnienia tętniczego u kobiet ciąży, nie z powodu bezpośredniego wpływu teratogennego, ale dlatego, że hamują udział angiotensyny II w prawidłowym rozwoju nerek [25, 26].

NAJWAŻNIEJSZE LEKI KARDIOLOGICZNE A ICH TOKSYCZNOŚĆ W OKRESIE CIĄŻY

Oprócz już wyżej wymienionych toksycznych związków, których należy unikać u kobiet w ciąży, jest wiele substancji leczniczych stosowanych w terapii chorób układu krążenia mieszczących się w różnych kategoriach ryzyka uszkodzenia zdrowia płodu. Warto wymienić te najczęściej stosowane oraz kategorię ryzyka toksycznego oddziaływania w przypadku trudnych wyborów, do których dochodzi w sytuacji wystąpienia poważnej choroby (tab. 2).

Warta odnotowania wydaje się kategoria X dla atorwastatyny. Na podstawie istniejących danych statyny jako grupa leków mogą być bardzo niebezpieczne dla płodu w każdym okresie ciąży i nie należy ich wte-

Tabela 1

Leki stosowane w terapii niektórych chorób układu krążenia o udowodnionej teratogenności

Lek	Działanie teratogenne i embriotoksyczne
Amiodaron	Zawartość jodu w cząsteczce leku może być powodem uszkodzenia tarczycy płodu
Inhibitory konwertazy angiotensyny, sartany	Upośledzenie kostnienia czaszki, zaburzenia tworzenia cewek nerkowych, niewydolność nerek u płodów i noworodków
Leki hamujące krzepnięcie, pochodne kumaryny (warfaryna)	Warfarynowa embriopatia: niedorozwój kości nosa, kończyn, nieprawidłowy rozwój chrząstek stawowych, małogłowie, anomalie narządu słuchu, wzroku, nieprawidłowy rozwój ośrodkowego układu nerwowego; zespół Dandy-Walkera (wodogłowie, wzmożone ciśnienie śródczaszkowe, nieprawidłowy rozwój mózdzku)
Niesteroidowe leki przeciwzapalne (kwas acetylosalicylowy)	Przedwczesne zwężenie lub zamknięcie przewodu tętniczego, zmartwiające zapalenie jelit

Tabela 2

Niektóre z częściej stosowanych leków sercowo-naczyniowych oraz kategoria ryzyka toksyczności u kobiet w ciąży

Kategoria	Lek	Definicja leku
A	Brak	
B	Sildenafil Nitrogliceryna Kolestypol Enkainid Enoksaparyna, dalteparyna Indapamid (oprócz I trymestru) Klopidogrel	Lek blokujący fosfodiesterazę typu 5 Donor NO Lek wiążący sole żółci Antyarytmik IC LMWH Lek moczopędny Lek przeciwpłytkowy, lek blokujący difosfatazę adenyliczną
C	Adenozyna Diltiazem Adrenalina Kwas acetylosalicylowy Karwedilol	Antyarytmik Antagonista wapnia Amina katecholowa Lek przeciwpłytkowy, lek blokujący COX-1 $\beta_1 + \alpha_1$ -adrenolityk
D	Spironolakton Gemfibrozil Kwas acetylosalicylowy w dużych dawkach Noradrenalina	Lek moczopędny oszczędzający potas Fibrat, obniża stężenie trójglicerydów Lek przeciwbólowy Agonista receptorów α_1 i β_1
X	Atorwastatyna	Statyna, obniża stężenie cholesterolu frakcji LDL

LMWH (*low-molecular-weight heparin*) — heparyna drobnocząsteczkowa

dy stosować [27]. Nawet fibraty mają wysoką kategorię toksyczności (tab. 2). Najbardziej bezpieczne leki hipolipemiczne podczas ciąży to najstarsze leki z tej kategorii — żywice jonowymienne, takie jak kolestipol. Jednak nie są to leki obojętne dla matki i można się spodziewać wielu mniej istotnych działań niepożądanych na przewód pokarmowy [28].

**ZALECANE SCHEMATY LECZENIA
 NIEKTÓRYCH CHOROBY UKŁADU KRĄŻENIA
 U KOBIET W CIĄŻY**

■ Leczenie nadciśnienia

Nadciśnienie tętnicze to najczęstsza choroba układu krążenia u kobiet w ciąży. Według różnych źródeł występuje u około 10–16%. Znacznie częściej spotyka się tę chorobę u kobiet otyłych, rasy czarnej albo obarczo-

**”
Spośród wymienionych
leków najwięcej
dowodów skuteczności
i bezpieczeństwa dla
płodu ma metyldopa**

nych innymi chorobami przewlekłymi. Ponadto częstość występowania tej choroby jest zależna od wieku ciężarnej (< 18 lat i > 35 lat). Jeżeli to ciąża jest bezpośrednią przyczyną nadciśnienia tętniczego, to pojawia się ono zazwyczaj po 20. tygodniu ciąży [29–32].

Najczęściej rozróżnia się trzy kategorie nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży:

1. nadciśnienie istniejące przed ciążą;
2. nadciśnienie spowodowane ciążą;
3. nadciśnienie w ramach zespołu rzucawki.

Kryteria rozpoznania są dostępne w wielu publikacjach i nie będą omawiane w tym opracowaniu [33, 34]. Warto przypomnieć, że nieleczone nadciśnienie tętnicze w ciąży to bardzo poważne zagrożenie nie tylko dla płodu, ale i dla kobiety ciężarnej [35]. Prawidłowe leczenie nadciśnienia jest zatem bardzo istotne; sposób leczenia zazwyczaj jest uzależniony od rodzaju nadciśnienia. I tak w przypadku nadciśnienia istniejącego przed ciążą stosuje się trzy grupy leków:

1. leki sympatykolytyczne (metyldopa, atenolol, labetalol);
2. leki blokujące kanały wapniowe (nifedipina i jej pochodne);
3. leki o bezpośrednim działaniu wazodylatacyjnym (dihydralazyna).

Wybór odpowiedniej metody leczenia zależy od stopnia zaawansowania nadciśnienia tętniczego oraz współistniejących chorób. Spośród wymienionych leków najwięcej dowodów skuteczności i bezpieczeństwa dla płodu ma metyldopa [36, 37]. Jest to preparat pierwszego rzutu stosowany zazwyczaj w dawce 250 mg 3 razy/dobę do maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 3 g. Z kolei atenolol, jako selektywny lek blokujący receptory adrenergiczne typu β_1 rozpuszczalny w wodzie, może być bezpiecznie stosowany, ale po zakończeniu I trymestru ciąży (150 mg/d. w 2 podzielonych dawkach) [38]. Jeden z najbardziej skutecznych leków hipotensyjnych z tej pierwszej grupy, zalecany w stanach zagrożenia rzucawką, to labetalol, lek blokujący receptory adrenergiczne β_1 i α_1 . Można go

stosować *i.v.* (1–2 mg/min do 160 mg/godz.) i doustnie (1,2 g/d.), ale należy zaczynać od małych dawek w celu uniknięcia silnego niedociśnienia ortostatycznego [39].

Antagonistów wapnia (pochodne dihydropirydyny) uważa się za leki bezpieczne z jedną uwagą: mogą znacznie rozkurczać macicę. A więc należy unikać ich stosowania bezpośrednio przed akcją porodową, a zalecać, jeżeli pojawiają się przedwcześnie stany wzmożonej aktywności mięśnia macicy [40, 41]. Natomiast dihydralazyna jako preparat bezpośrednio działający na naczynia jest zalecany w II połowie ciąży w dawkach około 150 mg/dobę. Nie należy przekraczać dawki 300 mg/dobę, ponieważ w takiej sytuacji bardzo wzrasta prawdopodobieństwo wystąpienia trombocytopenii płodu i zespołu tocznio-podobnego u matki [42, 43].

W przypadku nadciśnienia tętniczego spowodowanego ciążą, leczenie jest bardzo podobne. Czasami są stosowane takie preparaty, jak donory NO (L-arginina czy plaster z nitrogliceryną) [44]. Warto jednak zaznaczyć, że istnieje bardzo duże zagrożenie znacznego obniżenia ciśnienia. Kontrowersje związane z tak zwanym punktem J (wartości ciśnienia, poniżej której wzrastają powikłania, a zmniejsza się korzystny efekt) są jeszcze bardziej obecne w leczeniu tej populacji pacjentów [45]. Trzeba bardzo uważać i przestrzegać przed nadgorliwym i zbyt dużym obniżaniem ciśnienia u kobiet ciężarnych [46].

■ Leczenie choroby wieńcowej

Choroba wieńcowa i zawał serca występują dość rzadko u kobiet w ciąży, jednak z bardzo dużą śmiertelnością, która jest szczególnie duża w III trymestrze ciąży lub w czasie porodu [47, 48]. Wydaje się, że istotną rolę w patogenezie takich stanów odgrywają substancje, które tworzą się w okresie ciąży i mogą obkurczać naczynia wieńcowe, takie jak niektóre prostaglandyny. Należy również pamiętać o lekach często stosowanych u kobiet w ciąży, które mogą doprowadzać do ostrego nie-

dokrwienia mięśnia sercowego, powodując skurcz naczyń wieńcowych. Należą do nich oksycytyna czy bromokryptyna [49]. Z leków standardowo stosowanych w terapii choroby wieńcowej najbardziej bezpieczne wydają się kardioselektywne β -adrenolityki (metoprolol, atenolol) [50]. Kwas acetylosalicylowy jako lek przeciwplatek w dawkach kardiologicznych (75 mg/d.) w pierwotnej prewencji zawału serca nie jest już zalecany u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową [14]. W prewencji wtórnej i u osób z ostrym zespołem wieńcowym bardziej bezpiecznym lekiem wydaje się kłopidogrel (tab. 2, kategoria B), szczególnie w III trymestrze i w przypadku większych dawek kwasu acetylosalicylowego (może doprowadzić do zamknięcia przewodu Botalego) [51]. Z leków działających moczopędnie, w ostrych stanach z obrzękiem płuc, zastosowanie furosemidu wydaje się najbardziej bezpieczne. Leki tiazydowe nie są zalecane, chociaż indapamid według klasyfikacji FDA ma kategorię B i jest najlepszym wyborem w sytuacji wymagającej nieco dłuższego podawania leków moczopędnych [52]. Z leków o działaniu inotropowym dodatnim adrenalina (kategoria C) jest bardziej bezpieczna niż noradrenalina (kategoria D), prawdopodobnie dlatego, że w przypadku noradrenaliny dochodzi do zbyt gwałtownego wzrostu ciśnienia rozkurczowego, co z kolei powoduje rzadkoskurcz odruchowy i doprowadza układ krążenia pacjentki do dużych obciążeń [53].

■ Leczenie zaburzeń rytmu serca

Mimo że prawie 70% kobiet ciężarnych doświadcza arytmii serca, są one w ogromnej większości bez istotnego znaczenia klinicz-

nego. Jeżeli jednak zaburzeniom rytmu serca towarzyszą zmiany hemodynamiczne, stanowią one poważne zagrożenie życia u takiej pacjentki [54]. Sprzyjają temu różne organiczne choroby serca oraz często towarzyszący kobietom w okresie ciąży lęk i niedokrwistość. Wydaje się, że najczęściej występują częstoskurcze nadkomorowe i przedwczesne skurcze komorowe [55].

Klasyczny podział leków antyarytmicznych według Vaughana Williama wyróżnia cztery podstawowe grupy leków:

- grupa I — leki blokujące kanał sodowy (dzieli się na podgrupy IA, IB i IC);
- grupa II — β -adrenolityki;
- grupa III — leki blokujące kanał potasowy odpowiedzialny za repolaryzację;
- grupa IV — antagoniści kanału wapniowego typu L.

Wszystkie znane leki z wymienionej klasyfikacji nie są zalecane w I trymestrze ciąży z powodu dość znacznego przechodzenia przez łożysko i potencjalnego działania teratogennego.

Analizując dostępne piśmiennictwo, można zaproponować klasyfikację najbardziej znanych leków antyarytmicznych na kilka kategorii, zaczynając od niebezpiecznych, których należy unikać, do bezpiecznych, zalecanych w leczeniu zaburzeń rytmu serca u kobiet w ciąży (tab. 3) [56–58].

Podsumowując, stosowanie leków w terapii chorób układu krążenia u kobiet w ciąży wymaga dużo rozważań i wiedzy. W sytuacji zagrożenia życia matki należy zawsze stosować najbardziej skuteczne leki, jednak zawsze trzeba starać się spośród tych leków wybierać te, które nie są szkodliwe dla płodu, jeżeli jest to możliwe.



Z leków działających moczopędnie, w ostrych stanach z obrzękiem płuc, zastosowanie furosemidu wydaje się najbardziej bezpieczne

Tabela 3

Kategoryzacja leków antyarytmicznych według bezpieczeństwa stosowania u kobiet w ciąży

Kategoria	Wskazanie	Lek	Grupa leku, do której należy
Bezpieczny	Komorowe zaburzenia rytmu	Lignokaina	IB
Bezpieczny	Nadkomorowe i komorowe tachyarytmie	β -adrenolityki	II
Bezpieczny	Nadkomorowe tachyarytmie, migotanie przedsionków	Werapamil	IV
Bezpieczny	Migotanie przedsionków	Digoksyna	Poza klasyfikacją, blokuje pompę sodowo-potasową
Bezpieczny	Przerywanie częstoskurczu nadkomorowego	Adenozyna	Poza klasyfikacją
Względnie bezpieczne	Arytmie nadkomorowe i komorowe	Chinidyna, dizopiramid, prokainami	IA
Prawdopodobnie bezpieczne	Arytmie nadkomorowe, częstoskurcz nadkomorowy	Flekainid, enkainid	IC
Niebezpieczne	Arytmie komorowe i nadkomorowe	Fenytoina	IB
Niebezpieczne	Arytmie komorowe i nadkomorowe	Amiodaron	III

PIŚMIENNICTWO

- Conte M.R. Gender differences in the neurohumoral control of the cardiovascular system. *Ital. Heart J.* 2003; 4: 367–370.
- Legato M. Gender and the heart: sex-specific differences in normal anatomy and physiology. *J. Gend. Specif. Med.* 2000; 3: 15–18.
- Burke J.H., Goldberger J.J., Ehler F.A., Kruse J.T., Parker M.A., Kadish A.H. Gender differences in heart rate before and after autonomic blockade: evidence against an intrinsic gender effect. *Am. J. Med.* 1996; 100: 537–543.
- Kashuba A.D., Nafziger A.N. Physiological changes during the menstrual cycle and their effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. *Clin. Pharmacokinet.* 1998; 34: 203–218.
- Villareal R.P., Woodruff A.L., Massumi A. Gender and cardiac arrhythmias. *Tex. Heart Inst. J.* 2001; 28: 265–275.
- Tabassome S., Mary-Krause M., Funck-Brentano C., Jaillon P. On behalf of the CIBIS II Investigators. Sex differences in the prognosis of congestive heart failure: results from the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II). *Circulation* 2001; 103: 375–380.
- Ghali J.K., Pina I.L., Gottlieb S.S., Deedwania P.C., Wikstrand J.C. Metoprolol CR/XL in female patients with heart failure: analysis of the experience in metoprolol extended-release randomized intervention trial in heart failure (MERIT-HF). *Circulation* 2002; 105: 1585–1591.
- Fischer M., Baessler A., Schunkert H. Renin-angiotensin system and gender differences in the cardiovascular system. *Cardiovasc. Res.* 2002; 53: 672–677.
- Mackay F.J., Pearce G.L., Mann R.D. Cough and angiotensin II receptor antagonists: cause or confounding? *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1999; 47: 111–114.
- Kloner R.A., Sowers J.R., DiBona G.F., Gaffney M., Wein M. For the Amlodipine Cardiovascular Community Trial Study Group. Sex- and age-related antihypertensive effects of amlodipine. *Am. J. Cardiol.* 1996; 77: 713–722.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–2997.
- Rathore S.S., Curtis J.P., Wang Y., Bristow M.R., Krumholz H.M. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003; 289: 871–878.
- Spranger M., Aspey B.S., Harrison M.J. Sex difference in antithrombotic effect of aspirin. *Stroke* 1989; 20: 34–37.
- Fowkes G. AAA: Randomised controlled trial of low dose aspirin in the prevention of cardiovascu-

- lar events and death in subjects with asymptomatic atherosclerosis. August 2009 (www.escardio.org/congresses/esc-2009/congress-reports/Pages/706001-706002-fowkes-patrono.aspx).
15. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
 16. Cheng H., Rogers J.D., Sweany A.E. i wsp. Influence of age and gender on the plasma profiles of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitory activity following multiple doses of lovastatin and simvastatin. *Pharm. Res.* 1992; 9: 1629–1633.
 17. Isaacsohn J., Zinny M., Mazzu A., Lettieri J., Heller A.H. Influence of gender on the pharmacokinetics, safety, and tolerability of cerivastatin in healthy adults. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2001; 56: 897–903.
 18. Hankins G.D.V., Wendel G.D., Leveno K.J., Stoneham J. Myocardial infarction during pregnancy: a review. *Obstet. Gynecol.* 1985; 65: 139–146.
 19. Weissgerber T.L., Wolfe L.A., Physiological adaptation in early human pregnancy: adaptation to balance maternal-fetal demands. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2006; 31: 1–11.
 20. Anderson G.D. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach. *Clin. Pharmacokinet.* 2005; 44: 989–1008.
 21. Pavek P., Ceckova M., Staud F. Variation of drug kinetics in pregnancy. *Curr. Drug. Metab.* 2009; 10: 520–529.
 22. Sabers A., Tomson T. Managing antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. *Curr. Opin. Neurol.* 2009; 22: 157–161.
 23. Tracy T.S., Venkataraman R., Glover D.D., Caritis S.N. Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6, and CYP3A activity) during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005; 192: 633–639.
 24. Frederiksen M.C. Physiologic changes in pregnancy and their effect on drug disposition. *Semin. Perinatol.* 2001; 25: 120–123.
 25. Sedman A.B., Kershaw D.B., Bunchman T.E. Recognition and management of angiotensin converting enzyme inhibitor fetopathy. *Pediatr. Nephrol.* 1995; 9: 382–385.
 26. Quan A. Fetopathy associated with exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists. *Early Hum. Dev.* 2006; 82: 23–28.
 27. Taguchi N., Rubin E.T., Hosokawa A. i wsp. Prenatal exposure to HMG-CoA reductase inhibitors: effects on fetal and neonatal outcomes. *Reprod. Toxicol.* 2008; 26: 175–177.
 28. Tomlinson B., Chan P., Lan W. How well tolerated are lipid-lowering drugs? *Drugs Aging.* 2001; 18: 665–683.
 29. Oleszczuk J., Leszczyńska-Gorzela B. Nadciśnienie tętnicze. W: *Położnictwo i ginekologia*. Bręborowicz G.H. (red.). PZWL, Warszawa 2005.
 30. Szczepaniak-Chichel L., Bręborowicz G., Tykarski A. Leczenie nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży. *Nadciśnienie Tętnicze* 2006; 10: 2.
 31. Więcek A. Leczenie nadciśnienia tętniczego a ciąża i karmienie. W: *Nadciśnienie Tętnicze*. Januszewicz W. i Sznajderman M. (red.). PZWL, Warszawa 2002: 211–215.
 32. Krzemińska-Pakuła M. Nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży. W: *Choroby serca u kobiet*. Świętecka G. (red.). Via Medica, Gdańsk 2000: 481–499.
 33. Heimrath J. Ocena wybranych markerów nadciśnienia indukowanego ciążą. *Akademia Medyczna we Wrocławiu*. Wrocław 2002.
 34. Roberts J.M., Pearson G., Cutler J., Lindheimer M. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertension* 2003; 41: 437–445.
 35. Sibai B.M. Diagnosis, prevention, management of eclampsia. *Obstet. Gynec.* 2005; 105: 402–410.
 36. Magee L.A. Treating hypertension in women of child-bearing age and during pregnancy. *Drug Saf.* 2001; 24: 457–474.
 37. Weitz C., Khouzami V., Maxwell K., Johnson J.W. Treatment of hypertension in pregnancy with methyl dopa: a randomized double blind study. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 1987; 25: 35–40.
 38. Butters L., Kennedy S., Rubin P.C. Atenolol in essential hypertension during pregnancy. *BMJ* 1990; 301: 587–589.
 39. Elatrous S., Nouira S., Ouanes Besbes L. i wsp. Short-term treatment of severe hypertension of pregnancy: prospective comparison of nifedipine and labetalol. *Intensive Care Med.* 2002; 28: 1281–1286.
 40. Aali B.S., Nejad S.S. Nifedipine or hydralazine as a first-line agent to control hypertension in severe preeclampsia. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2002; 81: 25–30.
 41. Lechner W. Calcium antagonists in pregnancy as an antihypertensive and tocolytic agent. *Wien Med. Wochenschr.* 1993; 143: 519–521.
 42. Ashe R.G., Moodley J., Richards A.M., Philpott R.H. Comparison of labetalol and dihydralazine in hypertensive emergencies of pregnancy. *S. Afr. Med. J.* 1987; 71: 354–356.
 43. Magee L.A., Cham C., Waterman E.J., Ohlsson A., von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ* 2003; 327: 955–960.
 44. Meher S., Duley L. Nitric oxide for preventing preeclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 2: CD006490.
 45. Widimský J. Target values in hypertension treatment. Will they apply in older patients with hypertension, diabetics and in patients with IHD? *Vnitr. Lek.* 2009; 55: 833–840.
 46. von Dadelszen P., Ornstein M.P., Bull S.B., Logan A.G., Koren G., Magee L.A. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 355: 87–92.

47. Bernstein D., Finkbeiner W.E., Soifer S., Teitel D. Perinatal myocardial infarction: a case report and review of the literature. *Pediatr. Cardiol.* 1986; 6: 313–317.
48. Bayes-Genis A., Conover C.A., Overgaard M.T. i wsp. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1022–1029.
49. Svanström M.C., Biber B., Hanes M., Johansson G., Näslund U., Bålfors E.M. Signs of myocardial ischaemia after injection of oxytocin: a randomized double-blind comparison of oxytocin and methylethylergometrine during Caesarean section. *Br. J. Anaesth.* 2008; 100: 683–689.
50. Kulas J., Lunell N.O., Rosing U., Stéen B., Rane A. Atenolol and metoprolol. A comparison of their excretion into human breast milk. *Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.* 1984; 118: 65–69.
51. Boztosun B., Olcay A., Avci A., Kirma C. Treatment of acute myocardial infarction in pregnancy with coronary artery balloon angioplasty and stenting: use of tirofiban and clopidogrel. *Int. J. Cardiol.* 2008; 127: 413–416.
52. Sørensen H.J., Mortensen E.L., Reinisch J.M., Mednick S.A. Do hypertension and diuretic treatment in pregnancy increase the risk of schizophrenia in offspring? *Am. J. Psychiatry* 2003; 160: 464–468.
53. Notterman D.A. Inotropic agents. Catecholamines, digoxin, amrinone. *Crit. Care Clin.* 1991; 7: 583–613.
54. Trappe H.J. Arrhythmias during pregnancy. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2008; 133: 1799–1804.
55. Strasburger J.F., Cheulkar B., Wichman H.J. Perinatal arrhythmias: diagnosis and management. *Clin. Perinatol.* 2007; 34: 627–652.
56. Danielsson B.R., Skold A.C., Azarbayjani F. Class III antiarrhythmics and phenytoin: teratogenicity due to embryonic cardiac dysrhythmia and reoxygenation damage. *Curr. Pharm. Des.* 2001; 7: 787–802.
57. Mitani G.M., Steinberg I., Lien E.J., Harrison E.C., Elkayam U. The pharmacokinetics of antiarrhythmic agents in pregnancy and lactation. *Clin. Pharmacokinet.* 1987; 12: 253–291.
58. Lipińska E. Leki stosowane w chorobach układu krążenia w przebiegu ciąży. Praca magisterska. Akademia Medyczna w Gdańsku. Gdańsk 2008.