



MEDIGROUP

Kardiofarmakologija u trudnoći

Prof. dr Goran Rađen



Uvod

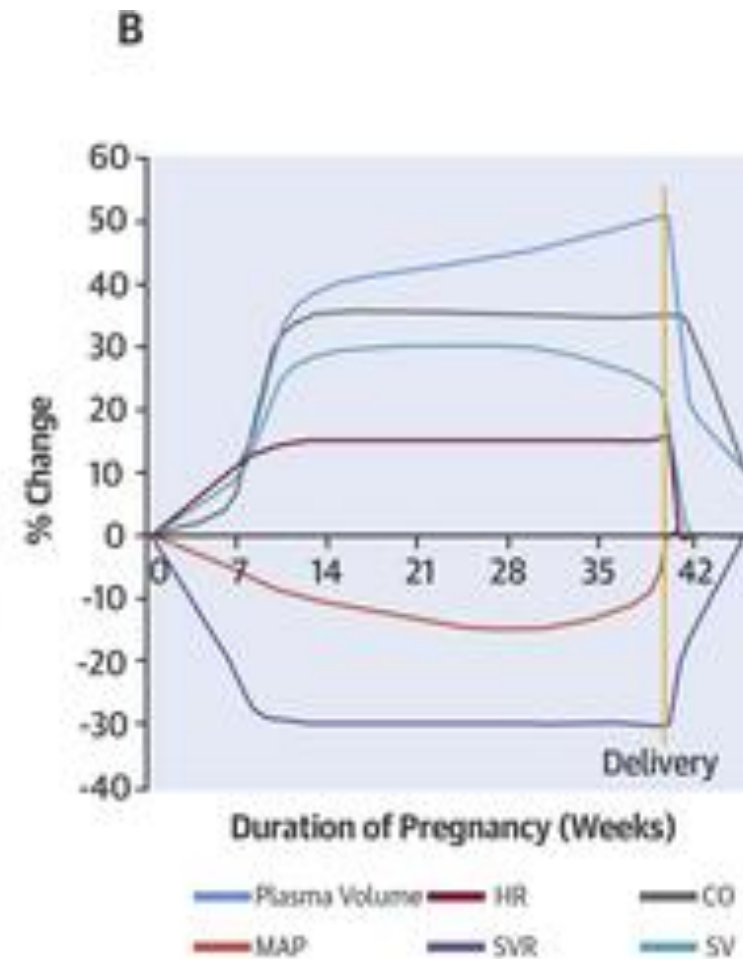
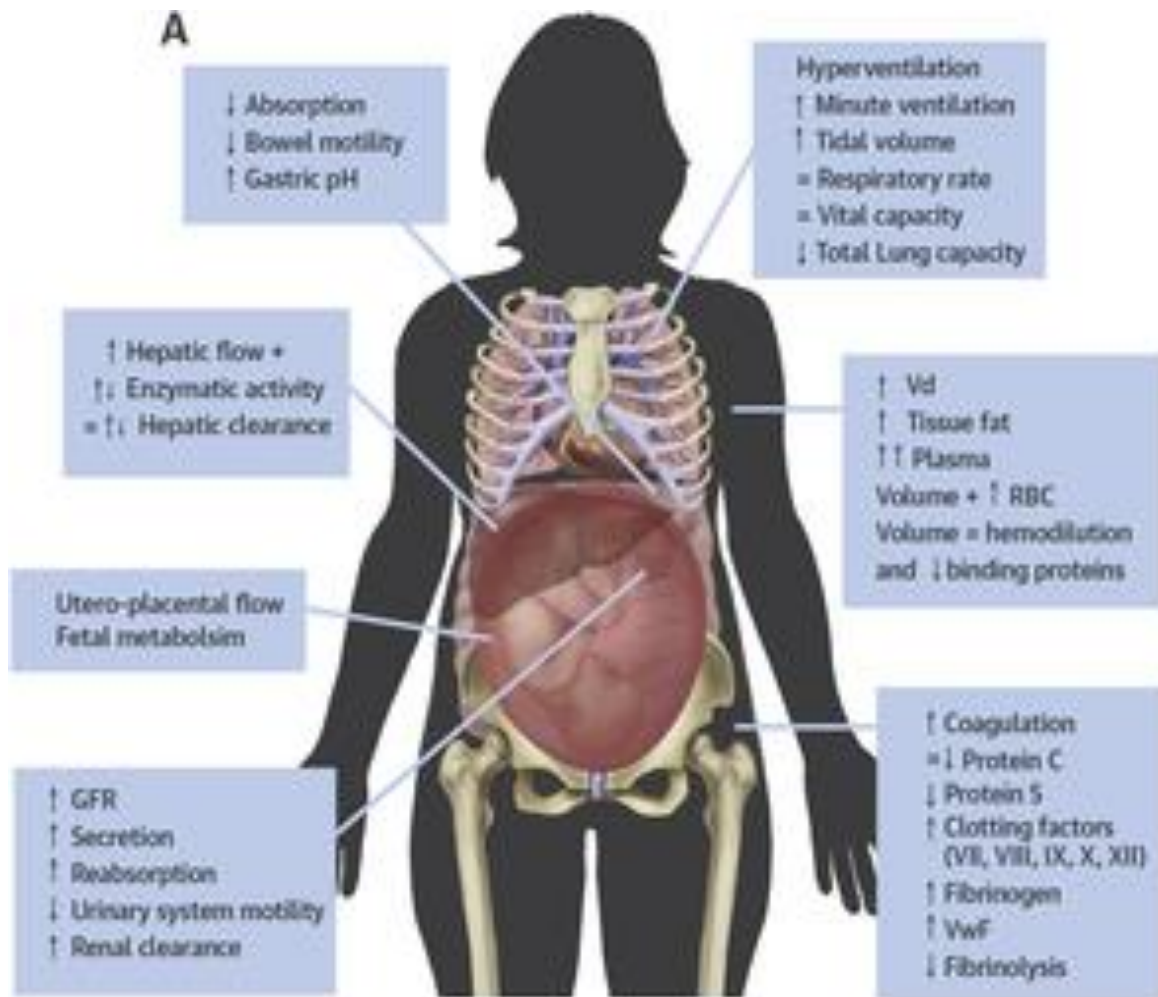
- **KVB su najčešći uzrok indirektnog mortaliteta majke tokom trudnoće**
 - javlja se kod 1-2% trudnoća¹
 - Uzroci: RHD; HSS; IBS i kardiomiopatije²
 - odgovorne za oko **15.5%** smrti žena u SAD¹
- **Uzroci**
 - starija životna dob prvorođene
 - raste broj žena sa KV faktorima rizika: gojaznost, hipertenzija, DM
 - porast broja žena reproduktivne dobi sa USM
- **ROPAC (Registry of Pregnancy and Cardiac Disease)**
 - 1/3 žena koristi KV lekove u trudnoći
 - β blokatori, antitrombocitni lekovi i diuretici
- **Poseban izazov: izmenjena farmakokinetika** leka u trudnoći
- Većina podataka o bezbednosti Th: observacione studije i mišljenja eksperata



Opšti principi propisivanja lekova u trudnoći

- Ne postoji lek 100% siguran u trudnoći
- Rizik vs benefit
- Kontrola osnovnog oboljenja kao što su artritis, astma, epilepsija, IBD poboljšava neonatalne ishode
- Limitirani podaci za brojne lekove
- Više podataka ima o starijim generičkim lekovima
- Cilj: minimizirati ekspoziju leku – kada god je moguće monoterapija
- Najveći rizik za fetus je tokom organogeneze, ali lekovi mogu imati štetne efekte u bilo kom period gestacije

“Drugo stanje” - Šta je različito?





Promenjena fiziologija može uticati na farmakokinetiku u trudnoći

- Povećan volumen distribucije za 50%
- Povećan bubrežni i jetreni klirens
- Izmenjena aktivnost enzima jetre i Faze I: oksidacija, redukcija, hidroliza I Faze II: konjugacija i citohrom P450
- Smanjeno vezivanje za proteine
- Mučnina i povraćanje
- Usporeno pražnjenje želuca i smanjen motilitet
- Porast želudačnog pH

Teratogeni

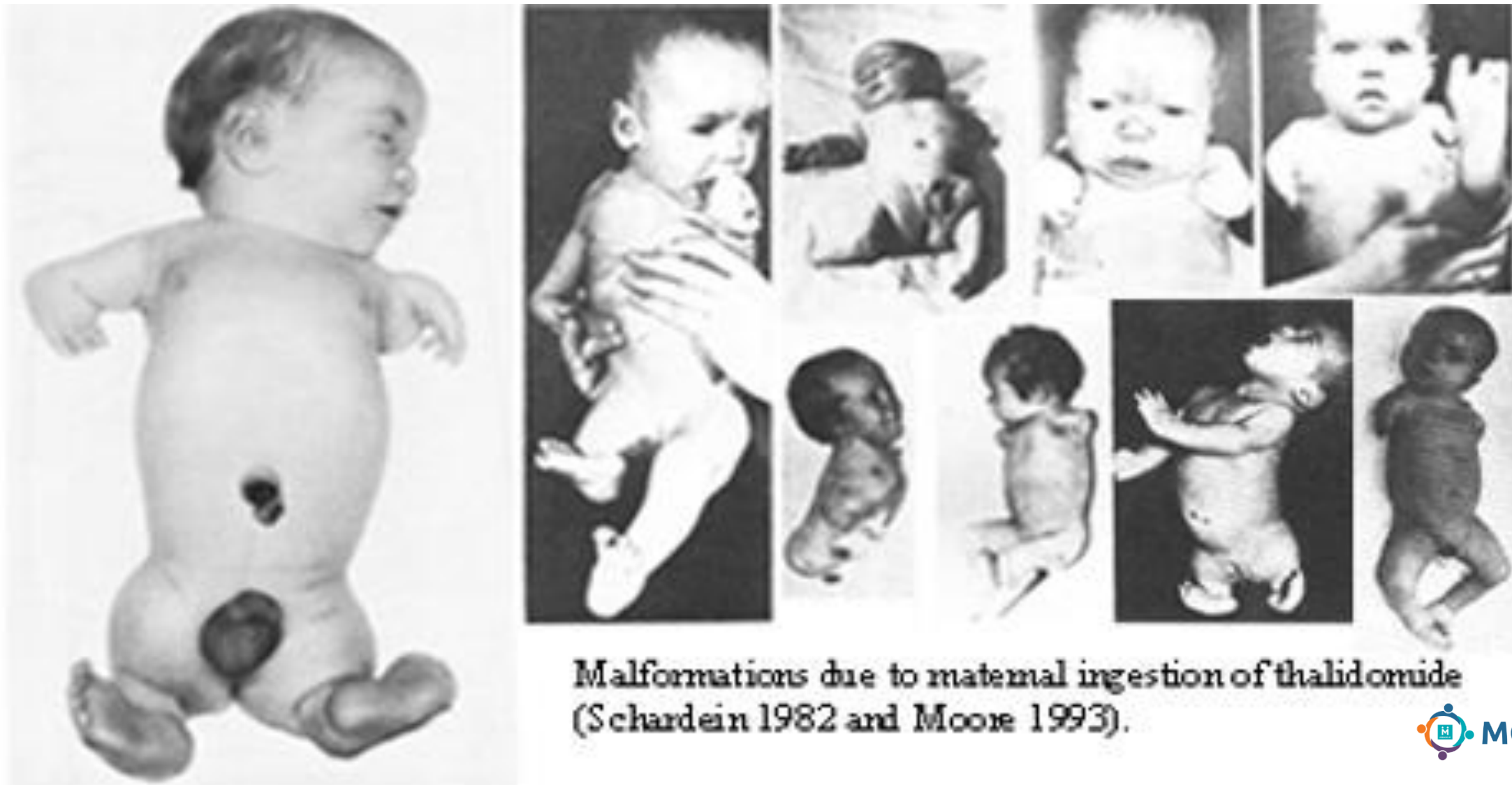
Hemijske substance koje mogu indukovati malformacije tokom razvoja



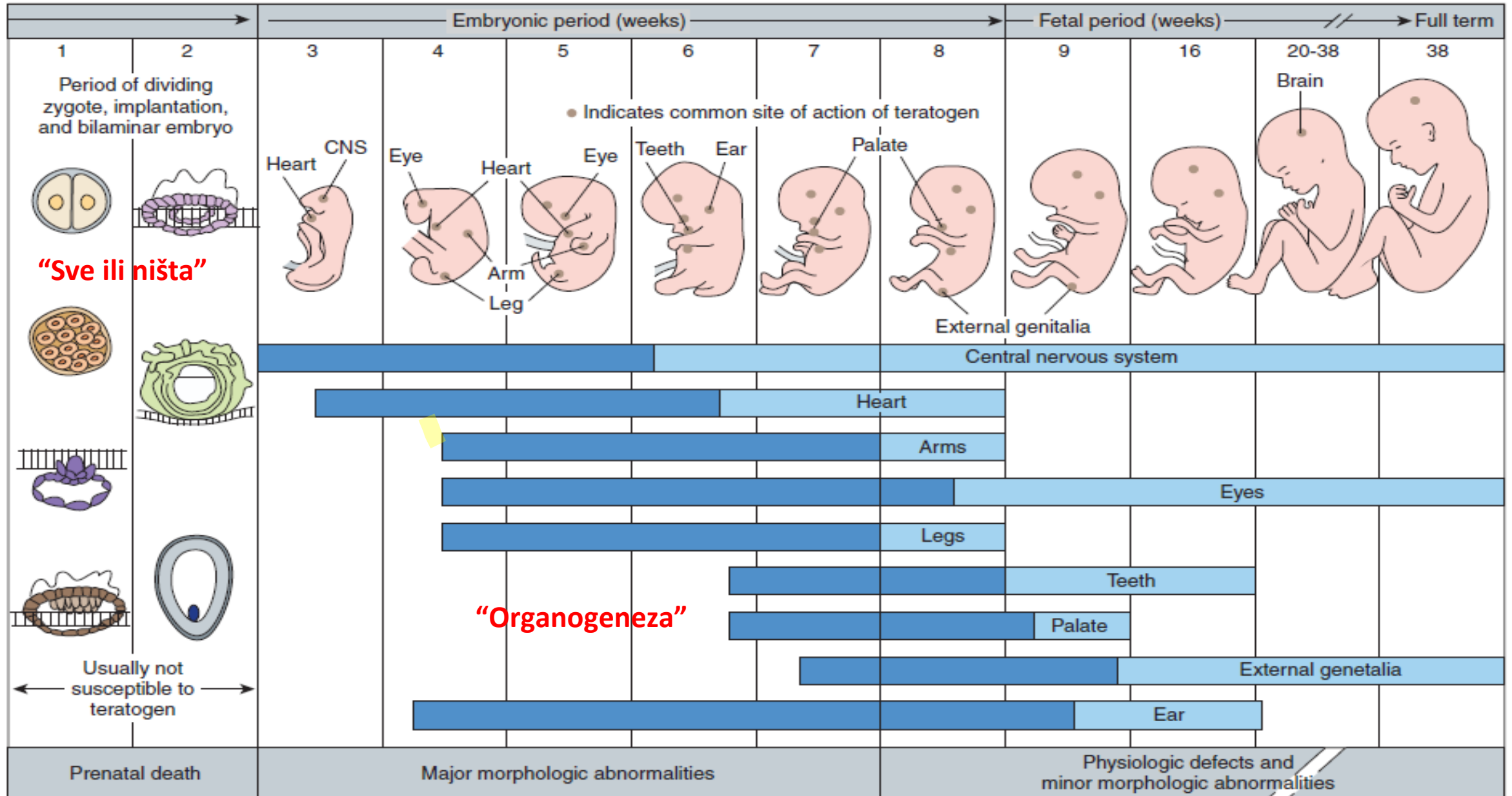
Teratogeni lekovi:

- Karbamazepin
- Citotoksična hemoterapija
- DES
- Isotretinoin i Etreinat
- Litium
- Metimazol
- Misoprostol
- Phenitoin
- Talidomid
- Trimetoprim
- Valproična kiselina
- Warfarin
- ACE inhibitori

Talidomidska tragedija: placenta nije perfektna barijera za lekove date majci



Periodi gestacije



Kategorizacija lekova prema stepenu rizika primene u trudnoći (FDA)

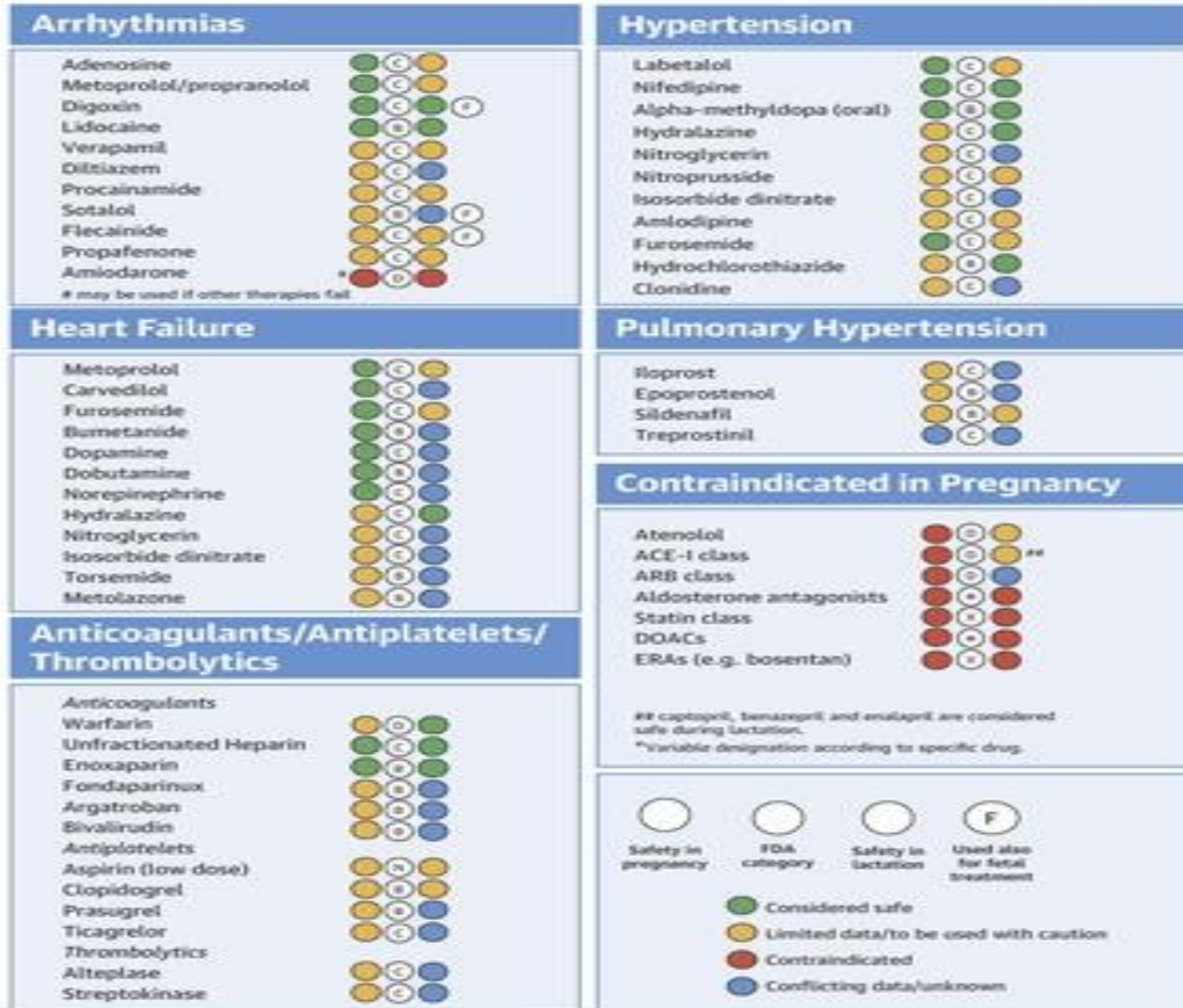
A	Kontrolisane studije pokazale nema rizika po fetus
B	Nema dokaza rizika po fetus: proučavanja na životinjama nisu pokazala rizik, kao ni iskustva primene na ljudima
C	Rizik se ne može isključiti: nema studija u humanoj primeni, a istraživanja na životinjama pokazuju rizik po fetus ili nedostaju. Ipak, potencijalni benefiti mogu opravdati potencijalni rizik
D	Pozitivni dokaz rizika: istraživački i postmarketiški podaci pokazuju rizik po fetus. Ipak potencijalni benefiti mogu nadmašiti rizike
X	Kontraindikovani u trudnoći



Problem:
Niska korelacija sa rizikom



CENTRAL ILLUSTRATION: Cardiovascular Medications in Pregnancy



Halpern, D.G. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;73(4):457-76.

Izvori informacija

- Referentni udžbenici
 - Lekovi u trudnoći i laktaciji (Briggs)
 - Toksikologija majka-fetus (Koren)
- Kompjuterske baze podataka
 - Reprotox
 - TERIS
 - www.embryotox.de (Nemačka)
 - www.safefetus.com (Engleska)
- Informacioni servisi o teratogenima
 - Motherisk Program
 - FRAME Program
- 2015. FDA usvojila
 - PLLR (Pregnancy and Lactation Labeling Rule)



Koji lek za koju bolest



Antiaritmijski lekovi

Supraventrikularna tahikardija (SVT)

Stanje

Lek izbora

Akutna PSVT

Adenozin IV / Verapamil IV / Metoprolol IV

Hronična SVT

Oralno Digoxin / β blokatori : Metoprolol / Propranolol
II linija Th: Sotalol / Flekainid / Propafenon

AF

β blokatori i LMWH

Ventrikularna tahikardija (VT)

Stanje

Lek izbora

Akutna VT sa stabilnom HD

Sotalol IV / Prokainamid IV

Akutna VT sa nestabilnom HD

Amiodaron IV

Urođeno dug QT interval

β blokatori

Idiopatska VT sust

Oralno β blokatori: Metoprolol / Propranolol ili Verapamil
II linija Th: Sotalol / Flekainid / Propafenon





Srčana slabost i IBS

Bolest

Terapija izbora

Srčana slabost

β blokatori; Hidralazin i Nitrati umesto ACE inhibitora

Plućni edem

NTG IV; Diuretici: Furosemid i Hidrohlortiazid

Angina pectoris

β blokator; Nitrati

Infarkt miokarda

NTG IV; Nefrakcionisani heparin; LMWH; ASK < 100 mg/dan





Hipertenzija u trudnoći

Target KP: < 140/90 mmHg

Stanje

Blaga hipertenzija

Akutno nastala teška hipertenzija

Hipertenzivna kriza

Preklampsija/ Eklampsija

Terapija izbora

Metil Dopa; α - β blokator: Labetalol
II linija TH: Antagonisti Ca⁺⁺: Nifedipin per os

NTG IV; Diuretici: Furosemid i Hidrohlortiazid; Nifedipin

Na nitroprusid IV: NTG IV; Urapidil

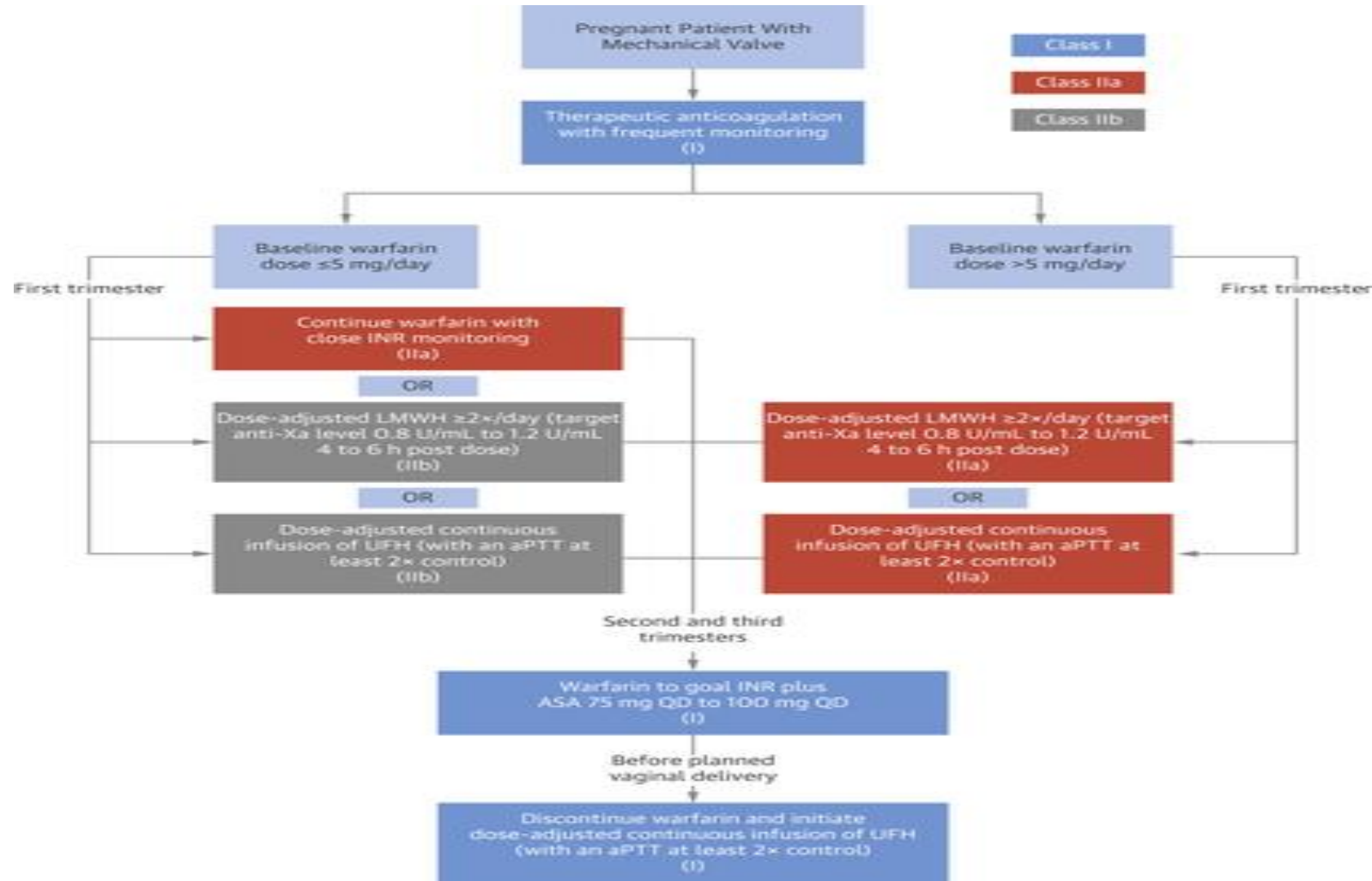
NTG IV

Diuretici se ne preporučuju zbog redukcije protoka ka placenti





Antikoagulantna terapija



Za VTE: LMWH

Prikaz slučaja

- BD, 10 god; USM: veliki ASD I rascep mitralnog kuspisa
- U 11. god urađena KH Op: perikardni patch VV na MP
 - AV blok III stepena
 - Implantiran trajni DDDR PM
 - AK Th: Farin i redovne kontrole rada PM
- U 23. god reimplantacija trajnog PM
- U 28. godini neplanirana trudnoća
 - Nakon 6. NG saznaje da je trudna, do tada na Farinu (2mg prosečna doza)
 - UZ srca: EF 60%, LP 45 mm, MVA 1.3 cm², RV 34 mm
 - U dogovoru ginekologa i kardiologa odlučila da zadrži trudnoću
 - Prevedena na LMWH sa striktnom kontrolom anti Xa naredna 3 meseca
 - Metoprolol 50 mg zbog palpitacija i SVT
 - Vraćena na Farin 15-36. NG kada je prevedena na LMWH
 - SC uz Ab profilaksu u 38. NG: zdravo muško dete
- Dečak danas ima 12 godina, majku čeka zamena PM i VV



Infektivni endokarditis

- Relativno retko se javlja 1/100.000
- Predisponirajući faktori:
 - Prisustvo VV
 - Istorija prethodnog IE
 - USM
- Terapija izbora:
 - Penicilin
 - Ampicilin
 - Amoksicilin
 - Eritromicin
 - Mezlocilin
 - Cefalosporini



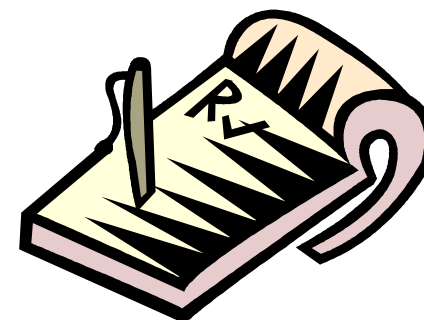
Imajte na umu...

Nenamerno izlaganje

- 1/2 trudnoća je neplanirana
- Teratogeni potencijal trebalo bi razmotriti i objasniti ženama u vreme propisivanja leka
 - <50% žena ne zna da su trudne do 4. nedelje, a ~20% još uvek ne zna do 8. nedelje

Vreme izlaganja (osetljiv period)

- Period „sve ili ništa“.
- *Organogeneza*
- „Izbegavajte davanje leka tokom 1. trimestra”
- Razvoj mozga
- Doza leka (prag, doza-odgovor)
- Genetska podložnost

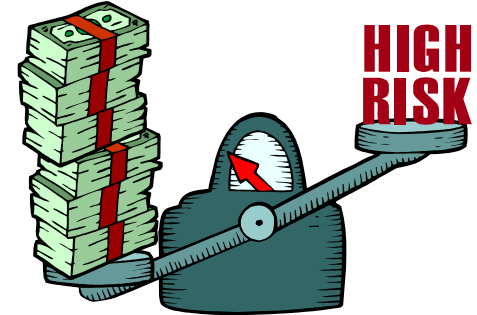
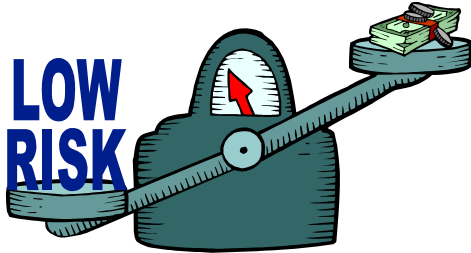


Generalne preporuke upotrebe lekova u trudnoći

- Smanjite upotrebu lekova: **samo neophodni** i u **najkraćem mogućem trajanju**
- Poželjniji lekovi koji su duže u upotrebi od novijih alternativa
- Izbegavajte kombinacije lekova
- Spisak lekova koji su povezani sa neželjenim efektima kada se uzimaju tokom trudnoće je relativno kratak
- Nedovoljno informacija, ali važno je da se izbegnu dezinformacije
- Značaj osnovnog rizika

Evaluacija rizika propisivanje u trudnoći

Ravnoteža između **rizika od neželjenih efekata leka na fetus** i **rizika da se bolest majke ne leči.**





MEDIGROUP

Hvala!