ССЗ и беременность

2020

- Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) - наиболее распространенные косвенные причины материнской смертности во время беременности
- Затрагивают от 1% до 2% беременностей и составляют 15,5% материнских смертельных случаев в США.

Use of Medication for Cardiovascular Disease During Pregnancy JACC State-of-the-Art Review. Dan G. Halpern, MD, Catherine R. Weinberg, MD, Rebecca Pinnelas, MD, Shilpi Mehta-Lee, MD, Katherine E. Economy, MD,c Anne Marie Valente, MD
Journal of the American college of cardiology vol. 73 , no. 4 , 2019

Факторы, утяжеляющие прогноз у беременных

- Более старший возраст женщин при первой беременности
- Рост числа женщин с сердечно-сосудистыми факторы риска (ожирение, АГ, СД)
- Рост числа женщин с ВПС

Данные реестра ROPAC (реестр беременности и сердечно-сосудистых заболеваний)

1/3 женщин с ССЗ применяют кардиологические препараты во время беременности.

Это увеличивает риск для плода (в т.ч. - внутриутробное замедление роста плода).

- Наиболее часто используются:
  - ББ
  - антиагреганты
  - мочегонные средства

Сложности

- Фармакокинетика препаратов может меняться в течение всего срока беременности
- Большинство данных о безопасности применения лекарств во время беременности опирается на обсервационные исследования и мнение эксперта.

Физиологические изменения при беременности

В начале

- увеличение массы эритроцитов
- эстроген активирует РААС - увеличивается объем плазмы (до 40% от объема до беременности) и задержку Na, H_2O.
- непропорциональное увеличение объема - гемодилюция и физиологическая анемия при беременности
- большой объем - расширение сосудов и ремоделирование сосудов (снижение системного и легочного сосудистого сопротивления.

Второй триместр

- ОПСС падает на 30-50% от значений до беременности
- незначительное увеличение в конце третьего триместра.

Физиологические изменения при беременности

- Релаксин, простациклин и, возможно, оксид азота также способствовать снижению АД, начиная с уже 6 до 8 недель.
- Первоначально увеличивается СВ в результате увеличения УО.
- Позже нарастает ЧСС на 10-20 уд/мин, максимум в третьем триместре.

- В результате увеличивается СВ на
  - 30-50% выше уровня до беременности при монобеременности
  - + 15% дальнейшее увеличение при беременности-близнецами.

Физиологические изменения во время беременности и родов

Во время схваток и родов

- нарастает ЧСС
- нарастает уровень циркулирующих катехоламинов
- 300-500 мл крови возвращается в системный кровоток при каждом сокращении матки.

Сразу после родов

- аутотрансфузия из маточно-плацентарной системы
- увеличение венозного возврата из-за декомпрессии нижней полой вены

  поднимает центральное венозное давление.

Физиологические изменения во время беременности и родов

В послеродовом периоде

- СВ увеличивается на 50-80% по сравнению с показателями до беременности.

Эти изменения начинают разрешаться в течение первых 48 часов.

Большинство изменений разрешаются в течение первых 2 недель, Полный возврат к базовым уровням в течении 6 месяцев

Во время родов и в начале послеродового периоде пациентки наиболее уязвимы в плане ССО из-за глубоких гемодинамических изменений.

A

↓абсорбции
↓кишечная моторика
↑pH желудка

Гипервентиляция
↑Минутной вентиляции
↑Дыхательный объем=ЧДД=ЖЭЛ
↓Общая емкость легких

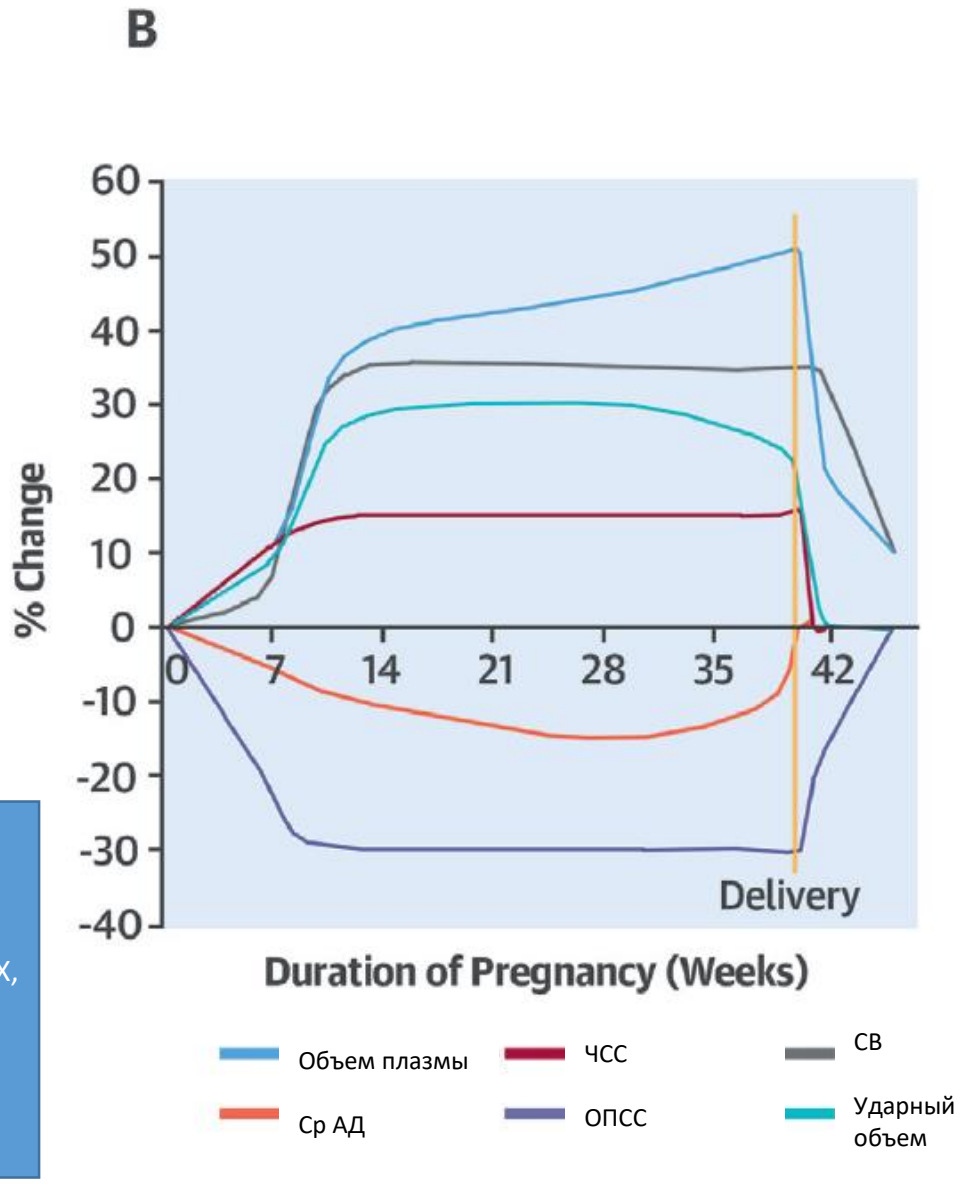
↑Печеночный кровоток+
↑↓ферментная активность
=↑↓печеночный клиренсе

↑Тканевой жир
↑↑Объем плазмы и ↑Эритроциты
Объем = гемодилюция и
↓связывающих белков
↓альбумина

Маточно-плацентарный кровоток
Метаболизм плода

↑СКФ
↑Секреция
↑Реабсорбция
↓моторика мочевой системы
Почечный клиренс

↑Коагуляция
= ↓Протеин С
↓Протеин S
↑Факторы свертывания (VII, VII, IX, X, XII)
↑Фибриноген
↑Фактор Виллебранта
↓фибринолизис



ФАРМАКОКИНЕТИКА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Обычно снижается фармакологическое действие препарата

Однако есть исключения

Немногие исследования непосредственно изучали свойства сердечно-сосудистых препаратов при беременности по сравнению с небеременным состоянием

ФАРМАКОКИНЕТИКА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Абсорбция:

- во время беременности ↑ прогестерон – замедление моторики тонкой кишки,
- тошнота, рвота

могут препятствовать всасыванию лекарства.

Применение антацидов и препаратов железа может еще больше снизить биодоступность препарата из-за хелатирования в условиях повышенного pH желудка.

Однако эти изменения основаны на теории, потому что несколько исследований сердечных препаратов, включая соталол и пропранолол, показали нет разница в биодоступности по сравнению с небеременным состоянием.

ФАРМАКОКИНЕТИКА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

ОБЪЕМ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ (Vраспр.)

- ↑на 50% объема плазмы и ↑общего объема воды в организме ⇒ ↑ Vраспр. гидрофильных и липофильных веществ.
- Vраспр.↑ на протяжении всей беременности ⇒ начальная и пиковая концентрации препарата могут ↓ ⇒ требуется ↑ дозировки.
- Период полураспада лекарств варьируется и зависит как от Vраспр, так и от клиренса (легочного, почечного и печеночного).
- Vраспр. зависит от количества препарата, связанного с белками плазмы (например, альбумин).

- Действие препарата во время беременности зависит от взаимодействия между Vраспр., степень связывания с сывороточными белками, коэффициент извлечения и клиренса.

ФАРМАКОКИНЕТИКА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Печеночный клиренс и метаболизм

- Препараты с высоким уровнем метаболизма при "первом прохождении" через печень:
  - Пропранолол
  - Верапамил
  - нитроглицерин

- быстро попадают в гепатоциты, и их клиренс зависит от скорости кровотока в печени
- При беременности перфузия печени остается стабильной или увеличивается ⇒ скорость метаболизма в печени ⇒ м.б. ↑ дозировка

ФАРМАКОКИНЕТИКА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Печеночный клиренс и метаболизм

- Препараты с низким уровнем метаболизма при "первом прохождении" через печень:
  - варфарин

- Клиренс не зависит от кровотока в печени
- Зависит от функции печени
- От уровня несвязанной фракции препарата в плазме.