Бета-блокери и бременност

Проф. д-р Мария Миланова, д. н. м., FESC
Началник на Клиника по Кардиология
УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“

BG-NONC-00017
March/2021

Мерк е спонсор на презентацията.
Лекторът представя материала от името на Мерк.
Лекторът представя информация, която е в съответствие с приложимото законодателство и кодекси.

Физиологични промени по време на бременността

Hilfiker-Kleiner D et all., Nat Rev Cardiol 2014;11:364–370, Kampman MA et all., Heart 2016;102:1302–1308.
Cornette J et all., Int J Cardiol 2013;168:825–831, Wald RM et all., J Am Heart Assoc 2015;4:e002414.

Бременността имитира сърдечно-съдовите заболявания

- Симптоми

- Намален функционален капацитет
- Хипервентилация – задух
- Периферни отоци
- Напълнени шийни вени
- Шумова находка

Monika Sanghavi and John D. Rutherford, Cardiovascular Physiology of Pregnancy, CirculationVolume 130, Issue 12, 16 September 2014, Pages 1003-1008

Функционални промени по време на бременност

- Аускултация
- Функционални шумове при 96%
- ✓ Мезосистолен и нискоамплитуден

- ЕКГ промени
- Промяна в електричната ос
- ST-T промени
- Синусова тахикардия и аритмии

Monika Sanghavi and John D. Rutherford, Cardiovascular Physiology of Pregnancy, CirculationVolume 130, Issue 12, 16 September 2014, Pages 1003-1008

Клинична оценка на бременната жена

- Снемане на продробна анамнеза и статус

- Инструментални изследвания
  - ЕКГ
  - Рентгенография
  - Ехокардиография
  - Холтер мониториране
  - Тест с натоварване
  - Сърдечна катетаризация

- Фетална ехокардиография около 28-30 г.с.

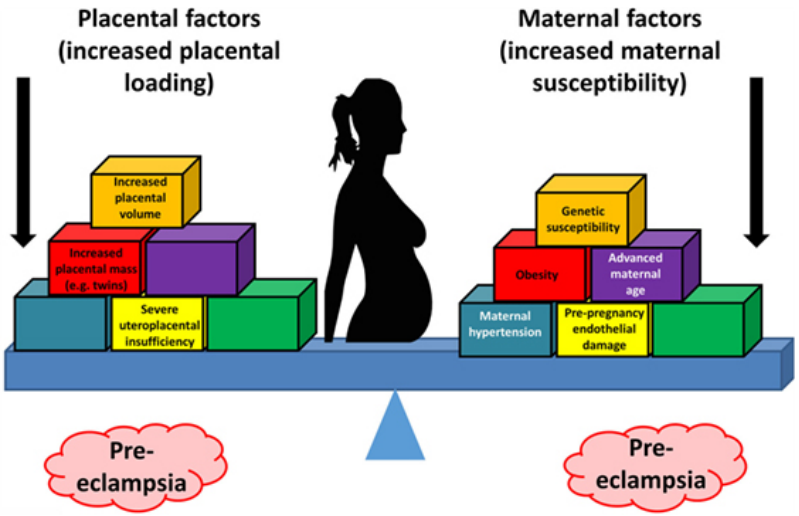
ESC Guidelines, 2018, European Heart Journal (2018) 00, 1–83, CPP 2021 – The 6th International Congress on Cardiac Problems in Pregnancy

Индикации за употреба на бета-блокери по време на бременност

- Артериална хипертония
- Аритмии
- Коронарен синдром
- Кардиомиопатии
- Клапни сърдечни заболявания
- Болести на аортата
- Синдром на Марфан

ESC Guidelines, 2018, European Heart Journal (2018) 00, 1–83, CPP 2021 – The 6th International Congress on Cardiac Problems in Pregnancy

Артериална хипертония по време на бременността



- Предшестваща хипертония
- Гестационна хипертония
- Преeклампсия
- Предшестваща хипертония плюс насложена гестационна хипертония с протеинурия
- Антенатално некласифицируема хипертония

ESC Guidelines, 2018, European Heart Journal (2018) 00, 1–83

Артериална хипертония по време на бременността - лечение

Препоръки за поведение при хипертония

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
При жени с висок или умерен риск от преeклампсия, от седмица 12 до седмици 36–37, се препоръчва ниска доза аспирин (100–150 mg дневно).[347,348]	I	A
При жени с гестационна хипертония или предшестваща хипертония с наслоена гестационна хипертония, или с хипертония и субклинично органно увреждане или симптоматика се препоръчва инициране на лекарствено лечение при САН >140 mmHg или ДАН >90 mmHg.185 Във всички останали случаи инициране на лекарствено лечение се препоръчва при САН ≥150 mmHg или ДАН ≥95 mmHg.[348,375]	I	C
САН ≥170 mmHg или ДАН ≥110 mmHg при бременна жена е спешно състояние и се препоръчва хоспитализация.	I	C
За лечение на хипертония по време на бременност се препоръчват метилдопа (B), лабеталол (C) и калциеви антагонисти (C).[51,379,389]	I	B (метилдопа) C (лабеталол и калциеви антагонисти)

- Лабеталол е бета блокер на избор за лечение на АХ по време на бременност (α/β блокер) – ниво на препоръка IC

ESC Guidelines, 2018, European Heart Journal (2018) 00, 1–83

Аритмии и Бременност

- Надкамерна екстрасистолия
- Камерна екстрасистолия
- Надкамерна тахикардия
- Предсърдно мъждене / трептене – рядко се проявяват по време на бременност без наличие на структурно сърдечно заболяване или белодробен емболизъм
- Камерна тахикардия
- Синдром на удължения QT-интервал – не се спира приема на бета-бллокери по време на бременността, поради повишен риск от полиморфна камерна тахикардия след раждане
- Имплантиран дефибрилатор

ESC Guidelines, 2018, European Heart Journal (2018) 00, 1–83, CPP 2021 – The 6th International Congress on Cardiac Problems in Pregnancy

Надкамерни тахикардии по време на бременност

НКТ – най-често AVNRT

- Re-entry тахикардия по допълнителна връзка (WPW)
- Продължителната тахикардия може да се отрази на перфузията на матката и плацентата

Предсърдно мъждене / трептене

- Необходима оценка за структурно сърдечно заболяване, белодробна емболия или щитовидна патология

ESC Guidelines, 2018, European Heart Journal (2018) 00, 1–83, CPP 2021 – The 6th International Congress on Cardiac Problems in Pregnancy

Надкамерна тахикардия по време на бременност – лечение (остър подход)

- **Вагусови приоми – ниво на препоръка IC**
- **Аденозин (клас C) – ниво на препоръка IC**
- **Не** е тератогенен
- Ефективен
- Доза: 6-12 мг (максимална доза 24 мг)
- Кратък полуживот
- **Бета-1 селективни блокери- ниво на препоръка IIaC**
  Метопролол (клас C)
- Доза: 1мг/мин до 10 мг
- Таблетна форма
- При WPW
- **Кардиоверзио – ниво на препоръка IC**
- При хемодинамично нестабилни пациенти
- Мониториране на плода
- 10-50J

ESC Guidelines, 2018, European Heart Journal (2018) 00, 1–83, CPP 2021 – The 6th International Congress on Cardiac Problems in Pregnancy

Надкамерна тахикардия по време на бременност – лечение (дългосрочен подход)

Дългосрочен подход (перорално приложение на лекарства) при надкамерна тахикардия и ПМ		
За превенция на надкамерна тахикардия при пациентки без преексцитация в ЕКГ при покой се препоръчват бета-1-селективни блокери или верапамил.[d 12,327]	I	C
За превенция на надкамерна тахикардия при пациентки с WPW синдром се препоръчват флекаиниде или пропафенон.[e 12]	I	C
За контрол на честотата при предсърдна тахикардия или ПМ се препоръчват селективни бета-блокери.[12]	I	C
За превенция на надкамерна тахикардия, при предсърдна тахикардия и ПМ, при неуспех от приложените средства за блокиране на AV възел, трябва да се имат предвид флекаиниде,пропафеноне или соталол.[f 12]	IIa	C
За контрол на честотата при при предсърдна тахикардия или ПМ, при неуспех от бета-блокерите, трябва да се имат предвид дигоксинd и верапамил.[d]	IIa	C
В случаите на рефрактерна към лекарства и лошо понасяна надкамерна тахикардия трябва да се вземе предвид катетърна аблация с електроанатомична система осъществена в опитни центрове.[15–17]	IIa	C

- За превенция на надкамерна тахикардия и за контрол на честотата при предсърдна тахикардия и ПМ се препоръчват бета-1 селективни блокери – ниво на препоръка IC

ESC Guidelines, 2018, European Heart Journal (2018) 00, 1–83

Коронарен синдром / Миокарден инфаркт

- Нестабилна ангина пекторис
- Остър миокарден инфаркт
- Анамнеза за коронарна болест или преживян остър исхемичен инцидент
- С нарастване на дялът на жените, раждащи >40-годишна възраст, ОКС усложняващи бременността ще станат по-чести, тъй като с всяка година увеличение на майчината възраст рискът от МИ нараства с 20%

ESC Guidelines, 2018, European Heart Journal (2018) 00, 1–83, CPP 2021 – The 6th International Congress on Cardiac Problems in Pregnancy, Bush N et all,. Eur J Prev Cardiol 2013;20:12–20

Кардиомиопатия или Сърдечна недостатъчност

- Дилатативна кардиомиопатия с редуцирана фракция на изтласкване
- Вродени сърдечни малформации
- Такоцубо кардиомиопатия
- Аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия
- Фамилна анамнеза за внезапна сърдечна смърт
- Перипартална кардиомиопатия
- Предшестваща кардиотоксична химиотерапия и/или лъчетерапия
- Хипертрофична кадиомиопатия
- Сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване
- Бета-блокер: Карведилол, Метопролол, Бизопролол

ESC Guidelines, 2018, European Heart Journal (2018) 00, 1–83, CPP 2021 – The 6th International Congress on Cardiac Problems in Pregnancy

Препоръки за поведение при кардиомиопатии и сърдечна недостатъчност ESC guidelenes 2018

- Препоръчва се лечение при жени със ЛК СН по време на бременността в съответствие със сегашните препоръки при небременни пациентки при едновременно зачитане на противопоказанията за някои лекарства при бременност – I B
- При СН с намалена ФИ се препоръчва продължаване на бета-блокерите при жени, които са ги вземали преди бременността, или внимателното им включване, ако има клинични показания - I C
- При пациентки с ХКМП се препоръчва продължаване на бета-блокерите при жените, които са ги използвали преди бременността - I C
- При пациентки с ХКМП, при които, поради обструкция на изходния тракт или аритмия се развива симптоматика по време на бременност, трябва да бъде започнато лечение с бета-блокери - IIa C

ESC Guidelines, 2018, European Heart Journal (2018) 00, 1–83

Клапни сърдечни заболявания

- Митрална стеноза – ревматична или вродена: риск от предсърдно мъждене или хронична сърдена недстатъчност
- Бета-блокерите повишават камерното пълнене, което предотвратява аритмии
- Аортна стеноза

ESC Guidelines, 2018, European Heart Journal (2018) 00, 1–83, CPP 2021 – The 6th International Congress on Cardiac Problems in Pregnancy

Аортопатии

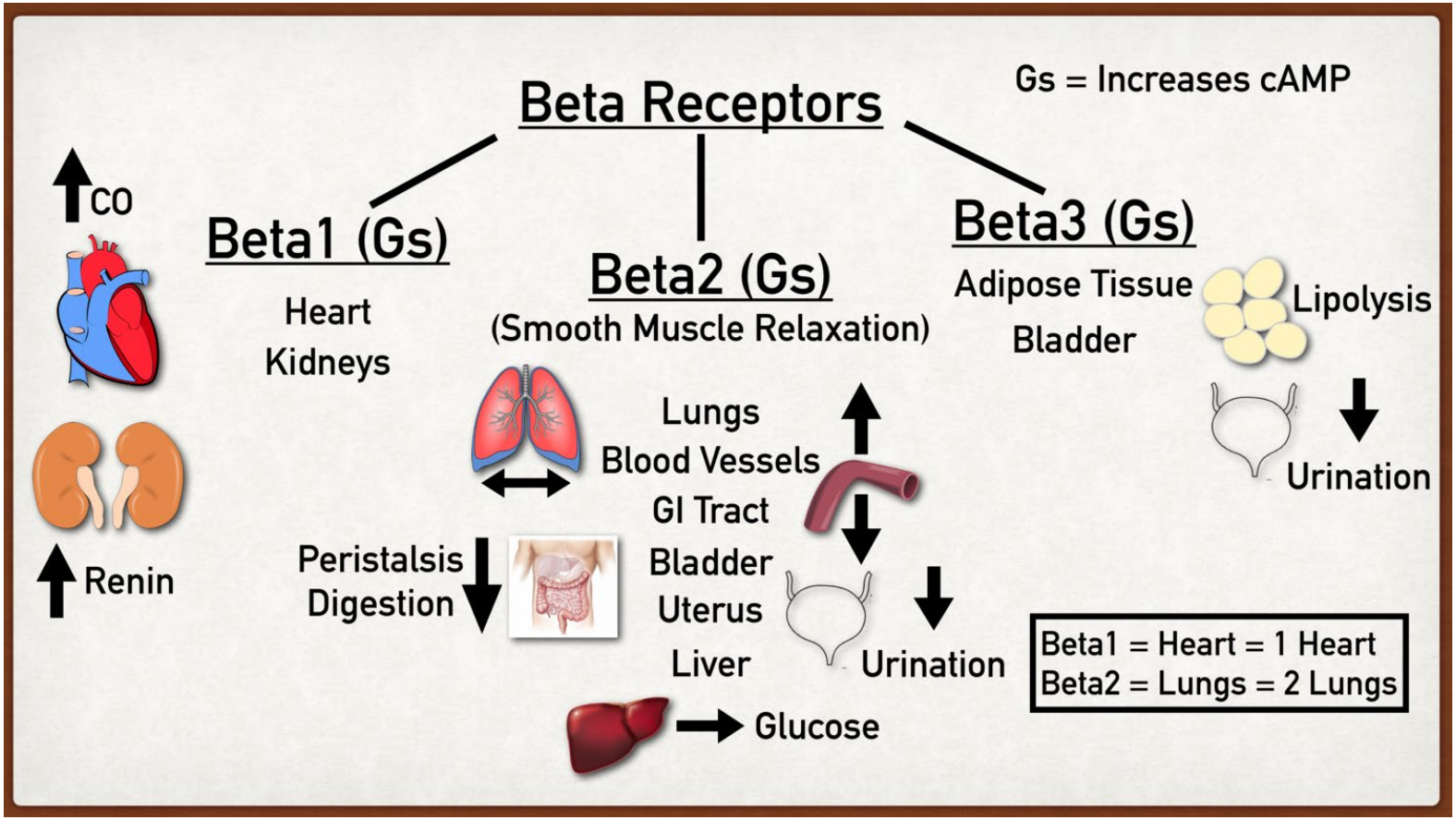
- Синдром на Марфан
- Коарктация на аортата - повишен риск от артериална хипертония по време на бременност
- Бикуспидна аортна клапа
- Артериит на Такаясу - повишен риск от хипертония по време на бременността
- Синдром на Търнър – повишен риск от дисекация и по-малки размери на аортата

По време на бременност има повишен риск от дилатация, дисекация или руптура на аортата.

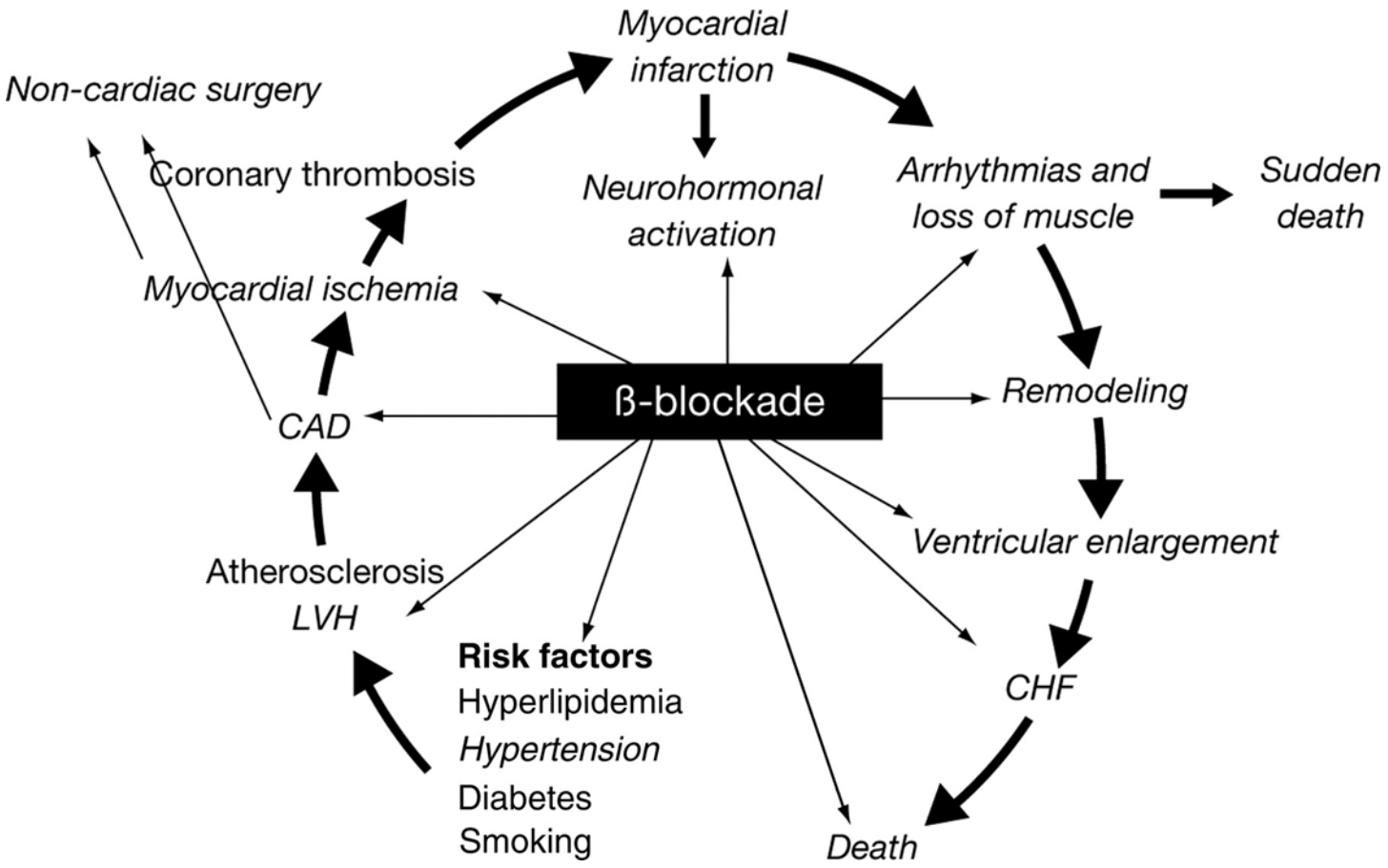
При жени с наследствени болести на гръдната аорта трябва да се провежда бета-блокерна терапия през цялата бременност

ESC Guidelines, 2018, European Heart Journal (2018) 00, 1–83, CPP 2021 – The 6th International Congress on Cardiac Problems in Pregnancy

Бета рецептори



Роля на бета-блокерите при сърдечно-съдовите заболявания



Бета-блокери по време на бременност: РИСК

- Забавен вътреутробен растеж на плода
- По-ниско телесно тегло на плода при раждане
- Риск от преждевременно раждане
- Неонатална брадикардия
- Неонатална хипогликемия
- **Без** риск от вродени малформации при употреба по време на първия триместър

ESC Guidelines, 2018, European Heart Journal (2018) 00, 1–83, CPP 2021 – The 6th International Congress on Cardiac Problems in Pregnancy

Тегло на плода при раждане при жени със сърдечно-съдови заболявания

- Grewei et al, (letter in JACC 2020): 404 жени
- По-ниско тегло на плода при раждане
- Значително по-ниско тегло на плода при: тютюнопушене, цианоза, камерна дисфункция, значителна клапна регургитация
- По-ниско тегло с 200 гр средно
- Бета-блокери: Метопролол (72%)

  Атенолол (11%)

  Бизопролол (6%)

  Лабеталол (4%)

Тегло на плода при раждане при жени със сърдечно-съдови заболявания (2)

- Tanaka, Circulation Journal 2016:2221: 158 жени със сърдечно-съдови заболявания
- Забавен вътреутробен растеж на плода при жени на терапия с Метопролол, Атенолол, Пропранол
- Липса на забавен вътреутробен растеж на плода при жени на терапия с Карведилол

Тегло на плода при раждане при жени със сърдечно-съдови заболявания (3)

- Ersbell et al, (BJOG 2014:1475): 175 жени на терапия с бетаблокери сравнени с контроли
- По-ниско тегло на плода при раждане
- Различни видове бета-блокери
- С най-честа причина за терапия с бета-блокер артериална хипертония

Тегло на плода при раждане при жени със сърдечно-съдови заболявания (4)

- Jennifer Nguyen et al, Circulation 2016;134:A19275: 4753 жени с артериална хипертония на терапия с бета-блокери сравнени с контроли жени с артериална хипертония, неприемащи бета-блокери

- Експозиция на атенолол и лабеталол е свързана с по-висок риск от ниско телесно тегло при раждането
- Рискът при прием на метопролол или пропранолол няма сигнификантна разлика сравнен с контролната група

Тегло на плода при раждане при жени със сърдечно-съдови заболявания (5)

- Lydakis et al (Am J Hypertens 1999 Jun;12(6):541-7)
- Приложението на Атенолол през ранните етапи на бременността за лечение на **артериална хипертония** води до **висока** честота на **преждевременно раждане и ниско тегло** на плода спрямо гестационна възраст, в сравнение с други антихипертензивни средства
- След това проучване Атенолол преминава към клас D

Мета-анализ, проведен от Duan и сътр.

- 379 238 жени, родили през периода 2003-2014 г.,
- 4847 (1,3%) от тях са лекувани с бета-блокер по време на бременността: *Labetalol (69%), Atenolol (13%), Propranolol (10%), Metoprolol (7%), Друг ББ (1%)*
- При 54% ББ е прилаган през 1-вия триместър
- Лекуваните с ББ са с 3 год. по-възрастни спрямо жените без ББ (средно 33 спрямо 30 год.)
- Лекуваните с ББ са с по-висок индекс на телесна маса (32 спрямо 26 кг/м^2 при жените без ББ)
- АХ при 75% от лекуваните с ББ спрямо 7% без ББ
- Дислипидемия при 28% спрямо 10% без ББ
- ЗД тип 2 - 18 спрямо 4%
- Ритъмни нарушения - 19 спрямо 4%
- СН - 3 спрямо 0,3%
- Хрон. бъбречно увреждане 5,1 спрямо 0,5%

Duan L, Ng A, Chen W, et al. β-blocker exposure in pregnancy and risk of fetal cardiac anomalies. *JAMA Intern Med* 2017; DOI:10.1001/jamainternmed.2017.0608.

Мета-анализ, проведен от Duan и сътр. (2)

- Бременните, лекувани с ББ като цяло са с **много по-изразен рисков профил** спрямо бременните без ББ.
- **Резултати**: След статистическа корекция по отношение на факторите възраст на майката, BMI и налични коморбидни състояния **лечението с ББ не води** до повишен риск от възникване на **Вродени Сърдечни Малформации,** дори при лечение с ББ през първия триместър

Duan L, Ng A, Chen W, et al. β-blocker exposure in pregnancy and risk of fetal cardiac anomalies. *JAMA Intern Med* 2017; DOI:10.1001/jamainternmed.2017.0608.

Данни от други ретроспективни рандомизирани проучвания:

- *“Голяма част от наблюдаваните странични ефекти при лечение на **бременни с бета-блокери** може би се дължат на **дистрес** на плода при **високорискова бременност**.”*

Bateman BT, Ho E, et al. The risk of congenital malformations associated with exposure to β-blockers early in pregnancy: a meta-analysis. *Hypertension*. 2013;62:375-381.

Бета-блокери и кърмене

- **Бета-блокерите** не причиняват странични ефекти при **кърмачета** с нормална **чернодробна и бъбречна функция**

- До момента е докладван 1 случай на брадикардия при дете, кърмено от майка, лекувана с **Атенолол** поради секреция на този медикамент в кърмата.

Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy. NICE Clinical Guidelines, No. 107. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK).London: RCOG Press; 2010

Медикаментозна безопасност при бременни жени FDA

A - *Контролирани проучвания не показват риск – медикаментът може да се прилага през цялата бременност*

B *- Няма данни за риск при хора – не може да се изключи далечна вероятност за увреждане на плода*

C *- Не може да се изключи риск – съществува вероятност за увреждане на плода, но ползата преобладава*

D *- има данни за риск при хора – потенциалната полза може да надвишава риска*

X - противопоказани при бременност – риск за плода, който надхвърля всяка възможна полза

Класификация на US Food and Drug Administration

- FDA класификационна система A-X

- След 30 юни 2015: PLLR (Pregnancy and Lactation Labelling Rule, Правило за етикетиране при бременност и кърмене) - осигурява описателно обобщение на риска и подробна информация за клинични данни и данни при животни

Лабеталол

- Клас С
- Неселективен алфа, бета-1 и бета-2 блокер
- Показания: артериална хипертония
- Повишена доза поради повишения GFR
- Повишена прежевяемост на плода
- Преминава плацентарната преграда
- Странични ефекти: хипотония, негативен инотропен ефект, обостряне на астма
- Интравенозно приложение
- Ефект върху плода: хипогликемия, брадикардия, забавен вътреутребен растеж
- Не предизвикава вродвени малформации при плода
- Екскретира се в кърмата

ESC Guidelines, 2018, European Heart Journal (2018) 00, 1–83, CPP 2021 – The 6th International Congress on Cardiac Problems in Pregnancy

Атенолол

- Клас D
- Контраиндициран при бременност поради данни от проучвания за забавен вътреутробен растеж на плода
- Кардиоселективен бета-1 блокер
- Показания: артериална хипертония, Синдром на Марфан
- Преминава плацентарната преграда
- Странични ефекти: хипотония, брадикардия
- Ефект върху плода: хипогликемия, хипотония, брадикардия, респираторен дистрес, забавяне във вътреутробния растеж
- Екскретира се в кърмата

ESC Guidelines, 2018, European Heart Journal (2018) 00, 1–83, CPP 2021 – The 6th International Congress on Cardiac Problems in Pregnancy

Пропранолол

- Клас С
- Неселективен бета-1 и бета-2 блокер
- Показания: артриална хипертония, мигрена в миналото
- Преминава плацентарната преграда
- Страничен ефект: хипотония, негативен инотропен ефект, екзацербация на бронхиална астма
- Ефект върху плода: хипогликемия, хипербилирубинемия, забавен вътреутробен растеж
- Екскретира се в кърмата

ESC Guidelines, 2018, European Heart Journal (2018) 00, 1–83, CPP 2021 – The 6th International Congress on Cardiac Problems in Pregnancy

Метопролол

- Клас С
- Кардиоселективен бета-1 блокер
- Индикации: хипертония, аритмии, коронарен синдром, кардиомиопатии, клапни сърдечни заболявания, аортопатии
- Преминава плацентарната преграда
- Повишена доза на формата със забавено освобождаване проради повишен клиранс по време на бременност.
- Странични ефекти: хипотония, брадикардия
- Наличен за интравенозна употреба при лечение на аритмии
- Ефект върху плода: хипогликемия, брадикардия, забавен вътреутробен растеж
- Не предизвиква вродени малформации
- Екскретира се в кърмата в малки количества

ESC Guidelines, 2018, European Heart Journal (2018) 00, 1–83, CPP 2021 – The 6th International Congress on Cardiac Problems in Pregnancy

Бизопролол

- Клас С
- Кардиоселективен бета блокер
- Показания: хипертония, сърдечна недостатъчност, предсърдно мъждене
- Преминава плацентарната преграда
- Странични ефекти: хипотония, брадикардия
- Ефект върху плода: мониториране растежа на плода, не е проучван все още
- Не предизвиква вродени малформации на плода
- Екскретира се в кърмата в малки количества

ESC Guidelines, 2018, European Heart Journal (2018) 00, 1–83, CPP 2021 – The 6th International Congress on Cardiac Problems in Pregnancy

Небиволол

- Клас С
- Кардиоселективен бета-1 блокер
- Показания: хипертония, сърдечна недостатъчност
- Преминава плацентарната преграда
- Странични ефекти: хипотония, брадикардия
- Ефект върху плода: мониториране за забавен вътреутробен растеж, по последни проучвания не води до брадикардия и метаболитни нарушение
- Не предизвиква вродени малформации на плода
- Не е известно дали се екскретира в кърмата

ESC Guidelines, 2018, European Heart Journal (2018) 00, 1–83, CPP 2021 – The 6th International Congress on Cardiac Problems in Pregnancy

Карведилол

- Клас С
- Неселективен алфа, бета-1 и бета-2 блокер
- Показания: артериална хипертония, дилататвна кардиомиопатия и сърдечна недостатъчност, аритмии
- Може да се налага по-висока доза поради повишен GFR
- Преминава плацентарната преграда
- Странични ефекти: хипотния, брадикардия, отпадналост
- Ефект върху плода: не е проучван за забавен вътреутробен растеж до сега
- Не пречинява вродени малформации при плода
- Риск при кърмене - неизвестен

ESC Guidelines, 2018, European Heart Journal (2018) 00, 1–83, CPP 2021 – The 6th International Congress on Cardiac Problems in Pregnancy

Соталол

- Клас В
- Неселективен бета-1 и бета-2 блокер (в ниски дози, антиаритмик)
- Индикации: предсърдни и камерни аритмии при липса на струкурно сърдечно заболяване
- Преминава плацентарната преграда – използва се за лечение на аритмии при плода
- Странични ефекти: удължен QT-интревал, torsades de pointes, хипотония, брадикардия
- Наличен за интравенозна употреба
- Ефект върху плода: налични отделни клинични случа, мониториране за забавен вътреутробен растеж
- Не предизвиква вродени малформации – недостатъчно проучен
- Екскретира се в кърмата в малки количества

ESC Guidelines, 2018, European Heart Journal (2018) 00, 1–83, CPP 2021 – The 6th International Congress on Cardiac Problems in Pregnancy

Надолол

- Клас С
- Неселективен бета-1 и бета-2 блокер
- Показания: хипертония, ангина пекторис, аритмия
- Приемът се преустановява постепенно
- Преминава плацентарната преграда
- Странични ефекти: умора
- Ефект върху плода: хипотония, брадикардия, хипогликемия, респираторен дистрес, мониториране за забавен вътреутробен растеж
- Не предизвиква вродени малформации на плода
- Екскретира се в кърмата

ESC Guidelines, 2018, European Heart Journal (2018) 00, 1–83, CPP 2021 – The 6th International Congress on Cardiac Problems in Pregnancy

Ацетбутолол

- Клас D през 2-ри и 3-ти триместър
- Кардиоселективен бета блокер
- Показания: хипертония, камерна тахикардия ангина пекторис
- Преминава плацентарната преграда
- Странични ефекти: хипотония, умора
- Ефект върху плода: брадикардия, хипотония, забавен вътреутробен растеж
- Не предизвиква вродени малформации на плода
- Екскретира се в кърмата – не се препоръчва

ESC Guidelines, 2018, European Heart Journal (2018) 00, 1–83, CPP 2021 – The 6th International Congress on Cardiac Problems in Pregnancy

Пиндолол

- Клас B
- Неселективен бета-1 и бета-2 блокер
- Показания: хипертония
- Недостатъчно проучен при бременност
- Преминава плацентарната преграда
- Странични ефекти: хипотония
- Ефект върху плода: неизвестен, възможно забавян вътреутробен растеж
- Не предизвиква вродени малформации на плода
- Екскретира се в кърмата в малки количества

ESC Guidelines, 2018, European Heart Journal (2018) 00, 1–83, CPP 2021 – The 6th International Congress on Cardiac Problems in Pregnancy

Есмолол

- Клас С
- Кардиоселективен бета-1 блокер
- Показания: лечение на аритмии (надкамерна тахкардия, предсърдно мъждене / трептене), хипертония
- Повишеване на дозата поради повишен GFR
- Преминава плацентарната преграда
- Странични ефекти: хипотония, брадикардия
- Наличен за интравенозно приложение
- Ефект върху плода: брадикардия, недостатъчно проучен
- Не предизвиква вродени малформации на плода – недостатъчно проучен

ESC Guidelines, 2018, European Heart Journal (2018) 00, 1–83, CPP 2021 – The 6th International Congress on Cardiac Problems in Pregnancy

Заключение

- Да се използват при преценка полза - риск
- Най-ниска ефективна доза
- Да не се преустановява приема при установяване на бременност
- Множество ефекти от един медикамент
- Мониториране сърдечната честота и артериалното налягане на майката
- Мониториране растежа на плода

ESC Guidelines, 2018, European Heart Journal (2018) 00, 1–83, CPP 2021 – The 6th International Congress on Cardiac Problems in Pregnancy

Благодаря за вниманието!