

Piśmiennictwo

1. McMurray J.J.V., Adamopoulos S., Anker S.D. i wsp. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 1787–1847.
2. Perk J., De Backer G., Gohlke H. i wsp. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 1635–1701.
3. Schwarz J.B., Zipes D.P. Cardiovascular disease in the elderly. W: Zipes D.P., Braunwald E. (red). *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. W.B. Saunders, Philadelphia 2005: 1925–1949.
4. Widecka K., Grodzicki T., Narkiewicz K. i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2011; 15: 55–82.
5. Gottdiener J.S., Arnold A.M., Aurigemma G.P. i wsp. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 1628–1637.

KOSZYK I. PYTANIE 88**Nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży i kobiet karmiących piersią****dr n. med. Ludwina Szczepaniak-Chicheł**

Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Nadciśnienie tętnicze (NT) jest problemem w 7–10% ciąży i wiąże się z istotnie zwiększonym ryzykiem powikłań i zgonu matki i dziecka. Ogólnie populację kobiet w ciąży można podzielić na dwie grupy — kobiet z NT, które zaszły w ciążę (NT uprzednio występujące lub, inaczej, przewlekłe) oraz kobiet, u których NT rozwinęło się w drugiej połowie ciąży, najprawdopodobniej wskutek nieprawidłowości w rozwoju lub funkcjonowaniu łożyska (NT indukowane ciążą). Obowiązującą klasyfikację NT w okresie ciąży według ostatnich wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2015 roku przedstawiono w tabeli 1 [1].

Z praktycznego punktu widzenia należy pamiętać, że u kobiety z NT uprzednio istniejącym może się ono nałożyć na powikłania w obrębie łożyska i NT indukowane ciążą ze stanem przedrzucawkowym (tab. 1), jak również o tym, że NT uprzednio istniejące może być nadciśnieniem pierwotnym albo wtórnym. Najczęściej występującą postacią NT wtórnego w okresie ciąży jest w praktyce przewlekła choroba nerek (CKD, *chronic kidney disease*). Wtórne NT zwykle wymaga intensywniejszego monitorowania stanu pacjentki, większej liczby i większych dawek leków hipotensyjnych, wiąże się ze znacznie wyższym ryzykiem powikłań i cechuje je gorsze rokowanie niż NT pierwotne, które u kobiet w wieku rozrodczym

jest zwykle nadciśnieniem 1. stopnia (łagodnym). W związku z tym, jeśli nie dojdzie do nałożenia się NT indukowanego ciążą, to w większości przypadków NT wtórne można dobrze kontrolować przez cały okres ciąży za pomocą tylko jednego leku hipotensyjnego. W przypadku guza chromochłonnego nadnerczy lub nadciśnienia naczyniowo-nerkowego rozpoznanych w okresie ciąży — rzadko występujących, ale spotykanych postaci NT wtórnego — wskazane jest leczenie operacyjne lub angioplastyka w II trymestrze ze względu na ciężki przebieg i bardzo duże ryzyko ciężkich powikłań dla matki i płodu w przypadku odstąpienia od terapii. Ze względu na problemy diagnostyczne i terapeutyczne u kobiet w ciąży optymalnym postępowaniem jest przeprowadzenie diagnostyki w kierunku postaci wtórnych NT przed ciążą.

Granica między prawidłowym ciśnieniem tętniczym (BP, *blood pressure*) a NT oraz technika pomiaru u kobiet w ciąży ogólnie jest taka sama jak w populacji ogólnej. W pomiarach gabinetowych należy wykonać co najmniej dwa pomiary na dwóch odrębnych wizytach ze średnim wynikiem $\geq 140/90$ mm Hg, ale w przypadku, kiedy wartości BP są duże ($> 170/110$ mm Hg) i mogą zagrażać bezpieczeństwu ciąży, wystarczy 6-godzinna przerwa między pomiarami. Mierzac BP u kobiety w ciąży, należy pamiętać

Tabela 1. Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego (NT) w okresie ciąży według wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2015 roku (źródło [1])

| Rodzaj NT w okresie ciąży | Definicja |
|--|---|
| NT występujące uprzednio | BP \geq 140/90 mm Hg występujące przed ciążą lub rozwijające się przed 20. tc. i utrzymujące się po 12 tyg. od rozwiązania |
| NT indukowane ciążą | Rozwija się po upływie 20. tc. i ustępuje do 12 tyg. od rozwiązania |
| Stan przedrzucawkowy (preeclampsia) Terminy dotyczące zespołów powikłań związanych z NT w okresie ciąży, które obecnie obejmuje definicja stanu przedrzucawkowego: | NT — BP \geq 140/90 mm Hg (średnia z \geq 2 pomiarów w odstępie \geq 4 h, a jeśli BP \geq 160//110 mm Hg, to w odstępie minut) oraz pojawienie się de novo któregośkolwiek z następujących objawów: |
| <ul style="list-style-type: none"> • zespół HELLP (<i>hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets</i>) zaburzenia układu krzepnięcia, upośledzenie funkcji wątroby, małopłytkowość • rzucawka (<i>eclampsia</i>), czyli pojawienie się objawów dysfunkcji OUN (zaburzenia świadomości, zaburzenia widzenia) | <ul style="list-style-type: none"> • białkomocz (\geq 300 mg/d., białko/kreatynina \geq 1 w teście paskowym) • trombocytopenia ($<$ 100 tys./μl); • pogorszenie funkcji nerek (kreatynina $>$ 1,1 mg/dl lub podwojenie kreatyniny w CKD) • upośledzenie funkcji wątroby (wzrost AIAT, AspAT do wartości $2 \times$ norma) • obrzęk płuc • objawy ze strony OUN • zaburzenia widzenia |
| Uprzednio występujące NT z nałożonym stanem przedrzucawkowym | Uprzednio występujące NT, w którym po 20. tc. następuje dalszy wzrost BP oraz pojawiają się inne objawy świadczące o wystąpieniu stanu przedrzucawkowego (wymienione wyżej) |
| NT niedające się sklasyfikować przed porodem | NT stwierdzono po raz pierwszy po 20. tc., bez innych objawów stanu przedrzucawkowego, a wcześniejsze wartości BP są nieznane lub niepewne; rozpoznanie to należy zweryfikować po upływie 12 tyg. i po porodzie (ustąpiło — NT indukowane ciążą, utrzymuje się — NT uprzednio istniejące) |

BP (blood pressure) — ciśnienie tętnicze; tc. — tydzień ciąży; CKD (chronic kidney disease) — przewlekła choroba nerek; AIAT (alanine aminotransferase) — aminotransferaza alaninowa; AspAT (aspartate aminotransferase) — aminotransferaza asparaginianowa; OUN — ośrodkowy układ nerwowy

o możliwości wystąpienia zespołu żyły głównej dolnej oraz o predyspozycji w ciąży do tachykardii indukowanej relatywnie niewielkim wysiłkiem fizycznym, dlatego w przypadku pomiaru w pozycji leżącej konieczne są ułożenie bardziej na lewym boku oraz odpowiednio długi czas odpoczynku przed pomiarem. Weryfikacji rozpoznania, w tym wykluczeniu efektu „białego fartucha” oraz kontroli wartości BP, służą pomiary domowe lub — metoda bardziej obiektywna i zalecana w okresie ciąży — 24-godzinne automatyczne monitorowanie ciśnienia tętniczego w warunkach ambulatoryjnych (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*).

Istnieją dane odnośnie do prawidłowych wartości BP dotyczące pomiaru metodą ABPM w poszczególnych trymestrach ciąży niepowikłanej, cytowane na przykład w wytycznych *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* (ESH/ESC) [2], ale należy je traktować jako optymalne, w przypadku ich przekroczenia częściej kontrolować stan kobiety

w ciąży, natomiast decyzję o rozpoznaniu lub farmakoterapii, zwłaszcza w przypadku NT uprzednio istniejącego, podejmować wtedy, gdy wartości BP osiągną progi ustalone dla populacji ogólnej uznane przez PTNT. W załącznikach do tekstu wytycznych PTNT można znaleźć rekomendacje dotyczące sfigmomanometrów i aparatów holterowskich, które mają walidację lub dane z badań do stosowania w okresie ciąży [1].

Według wytycznych PTNT moment, w którym należy rozpocząć farmakoterapię hipotensyjną w okresie ciąży, zależy od rodzaju NT w ciąży:

- w przypadku NT uprzednio istniejącego przy wartościach \geq 140/90 do 149/95 mm Hg należy zalecić postępowanie niefarmakologiczne (absolutny zakaz spożywania alkoholu i palenia tytoniu, ograniczenie aktywności fizycznej; nie należy zalecać ograniczenia spożycia soli), farmakoterapia jest wskazana dopiero jeśli BP wynosi \geq 150/95 mm Hg;

- w przypadku NT wywołanego ciążą leki należy podać już przy BP $\geq 140/90$ mm Hg;
- wartości skurczowego BP ≥ 170 mm Hg lub rozkurczowego BP ≥ 110 mm Hg są wskazaniem do hospitalizacji;
- monitorowanie skuteczności leczenia optymalnie jest prowadzić na podstawie wyników ABPM (normy jak dla populacji ogólnej) ze względu na dużą zmienność w pomiarach domowych i często spotykany efekt „białego fartucha” [1].

W wytycznych ESH/ESC dodatkowo zaleca się szybsze wdrożenie farmakoterapii (od 140/90 mm Hg), jeśli NT uprzednio istniejące jest NT objawowym, z powikłaniami narządowymi (zwłaszcza upośledzoną funkcją nerek) lub NT wtórnym [2].

Jeżeli kobietę z NT leczono farmakologicznie przed zajściem w ciążę, to w I trymestrze leki hipotensyjne należy odstawić (NT łagodne) lub zmniejszyć ich liczbę/dawkę (umiarkowane lub ciężkie NT). W pierwszej połowie ciąży BP fizjologicznie się obniża, również u kobiet z NT uprzednio istniejącym, dlatego kontrolowanie łagodnego NT w pierwszej połowie ciąży często jest możliwe wyłącznie metodami nefarmakologicznymi.

Wybór leku hipotensyjnego w okresie ciąży wymaga nie tylko uwzględnienia siły hipotensyjnej zalecanego leku, ale także bezpieczeństwa jego stosowania z punktu widzenia rozwoju płodu. W najnowszych wytycznych PTNT z 2015 roku sugeruje się stosowanie u kobiet z NT w okresie ciąży następujących leków:

- od I trymestru: metyldopy, labetalolu (lek nieobecny na polskim rynku farmaceutycznym, ale dostępny w ramach importu docelowego);
- od II trymestru: winianu metoprololu, nifedipiny o przedłużonym uwalnianiu (lek nieobecny na polskim rynku farmaceutycznym, ale dostępny w ramach importu docelowego), nitrendipiny, werapamilu — wymienionych w kolejności preferencji;
- jako lek IV rzutu można rozważyć dihydralazynę (lek nieobecny na polskim rynku farmaceutycznym, ale dostępny w ramach importu docelowego) [1].

W sytuacjach zagrażającego życiu, ciężkiego i niekontrolowanego lekami doustnymi NT można zastosować nitroglicerynę we wlewie dożylnym (*i.v.*, *intravenous*), labetalolu *i.v.*, ewentualnie urapidilu *i.v.*

Stosowanie nitrogliceryny w praktyce jest ograniczone przez zjawisko tachyfilaksji możliwe do uniknięcia dzięki stosowaniu leku z kilkugodzinnymi przerwami w ciągu doby. Konieczna jest także profilaktyka przeciwdrgawkowa z zastosowaniem siarczanu magnezu *i.v.* wykazującego również działanie hipotensyjne.

Dawkowanie i krótką charakterystykę leków hipotensyjnych stosowanych w okresie ciąży przedstawiono w tabeli 2.

Bezwzględnie przeciwwskazane w okresie ciąży są leki z grup inhibitorów konwertazy angiotensyny i antagonistów receptora dla angiotensyny II oraz diltiazem ze względu na ich znane działanie teratogenne. Jako bezwzględnie przeciwwskazane wymieniono też w polskich wytycznych antagonistów aldosteronu i inhibitory reniny ze względu na zbliżony mechanizm działania (wpływ na układ renina–angiotensyna–aldosteron), dlatego prawdopodobne są podobne powikłania dla płodu [1]. Diuretyki tiazydowe według niektórych wytycznych można stosować w wyjątkowych sytuacjach w przewlekłym NT jako kontynuację leczenia sprzed ciąży, natomiast włączenie ich w trakcie ciąży nie jest wskazane, zwłaszcza w stanie przedrzucawkowym, ponieważ wówczas mogą dodatkowo zmniejszyć objętość wewnątrznaczyniową i pogłębić już obecne upośledzenie przepływu maciczno-łożyskowego w preeklampsji. Niepokojący jest raportowany w czasopiśmie neurologicznych wzrost ryzyka schizofrenii u dzieci z ciąż, podczas których podawano leki z tej grupy — dlatego w polskich wytycznych się ich nie zaleca [3]. Diuretyki pętlowe są wskazane tylko w specyficznych sytuacjach, takich jak ciężka niewydolność serca, obrzęk płuc czy oliguria.

Sięgając do wytycznych amerykańskich, kanadyjskich czy brytyjskich, można znaleźć informacje na temat innych leków hipotensyjnych, co do których stosowania w okresie ciąży istnieją doniesienia z pojedynczych doniesień naukowych, ale ich zastosowania nie skomentowano w obowiązujących wytycznych PTNT czy ESH/ESC [4–7].

Jedyną udowodnioną metodą prewencji wystąpienia stanu przedrzucawkowego u kobiet obciążonych czynnikami ryzyka jest stosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawce 75–150 mg/dobę od 12. tygodnia ciąży do rozwiązania. Trwają badania nad zastosowaniem heparyny drobnocząsteczkowej podawanej podskórnie w określonych sytuacjach szczególnych.

Tabela 2. Krótka charakterystyka podstawowych leków hipotensyjnych zalecanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego (NT) w okresie ciąży

| Lek hipotensyjny | Dawkowanie | Uwagi |
|--------------------|--|--|
| alfa-metyldopa | <i>p.o.</i> 3–4 × 250–500 mg/d. (maks. 4 g/d.) | Lek I rzutu w NT w okresie ciąży Bezpieczny w każdym trymestrze ciąży DN u matki: senność, bóle i zawroty głowy, koszmary senne, stany depresyjne, wysypka skórna, objawy parkinsonizmu w przypadku stosowania dużych dawek, bardzo rzadko uszkodzenie wątroby |
| winian metoprololu | <i>p.o.</i> 2–3 × 25–50 mg/d. (maks. 200 mg/d.) | Lek bezpieczny od II trymestru ciąży Stosowany w I trymestrze zwiększa ryzyko bradykardii u płodu i małej masy urodzeniowej u dziecka DN u matki: bradykardia, zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego, omdlenia, skurcz oskrzeli, zespół Raynauda |
| werapamil | <i>p.o.</i> 3–4 × 40–80 mg/d. (maks. 480 mg/d.) | Można stosować od II trymestru ciąży (w I trymestrze może zwiększać ryzyko wad rozwojowych u płodu) Często łączony z fenoterolem (ogranicza tachykardię) Nie należy łączyć z beta-adrenolitykami — ryzyko bradykardii DN u matki: bradykardia, bóle głowy, obrzęki kostek, uderzenia gorąca, zaczerwienienie skóry, zawroty głowy |
| nitrendipina | <i>p.o.</i> 2–3 × 5–20 mg/d. | Można stosować od II trymestru ciąży (w I trymestrze może zwiększać ryzyko wad rozwojowych) DN u matki: nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego oraz tachykardia, ból głowy, zawroty głowy, nagle zaczerwienienie twarzy, obrzęki obwodowe, wysypka Ostrożnie w przypadku jednoczesnego podawania MgSO ₄ <i>i.v.</i> — synergistyczne działanie hipotensyjne |
| labetalol | <i>p.o.</i> 2 × 100–200 mg/d. (maks. 0,4–1,6 g/d.) <i>i.v.</i> w infuzji 1–2 mg/ /min. z ew. zwiększeniem dawki (maks. 160 mg/h) | Niedostępny w Polsce Możliwe sprowadzenie w ramach importu docelowego z innych krajów UE Lek silniejszy hipotensyjnie od alfa-metyldopy Można stosować od I trymestru (wg wytycznych brytyjskich lek I rzutu w NT w okresie ciąży) DN u matki: bóle głowy, bradykardia, zawroty głowy, przejściowy wzrost transaminaz, spazm oskrzelowy DN u noworodka: miernie nasiloną hipotensja i bradykardia |

DN — działania niepożądane; *p.o.* (*per os*) — doustnie; *i.v.* (*intravenous*) — dożylnie; UE — Unia Europejska

Na temat stopnia przenikania leków hipotensyjnych do mleka kobiet karmiących i wpływu na rozwój noworodka i niemowlęcia istnieje niewiele danych. W badaniach przeprowadzonych w ramach krótkotrwałej obserwacji nie stwierdzono występowania działań niepożądanych metyldopy i dihydralazyny, spośród beta-adrenolityków zaleca się propanolol i labetalol, a w odniesieniu do antagonistów wapnia brakuje danych. Przeciwwskazane są inhibitory konwertazy angiotensyny, sartany, antagoniści aldosteronu i inhibitory reniny (niebezpieczeństwo powikłań nerkowych u noworodka) oraz, dodatkowo, również diuretyki ze względu głównie na ich wpływ ograniczający laktację u kobiety. Ogólnie podczas karmienia piersią zaleca się kontynuację terapii hipotensyjnej lekami zalecanymi podczas ciąży z do-

stosowaniem ich dawek do popołożowych wartości BP u kobiety, zwykle mniejszych niż pod koniec ciąży.

Należy pamiętać że wystąpienie NT indukowanego ciążą, a zwłaszcza stanu przedzrzucawkowego, stanowi czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego dla kobiety na przyszłość — zwiększa ryzyko NT niezwiązanego z ciążą, choroby niedokrwiennej serca, choroby zakrzepowo-zatorowej, CKD, udaru mózgu, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, jak również wystąpienia NT u potomstwa, w tym NT indukowanego ciążą u płci żeńskiej.

Piśmiennictwo

1. Tykarski A., Narkiewicz K., Gaciong Z. i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce 2015; 1: 1–70.
2. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European

- Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J. Hypertens.* 2013; 31: 1925–1938.
- Sorensen H.J., Mortensen E.L., Reinisch J.M. i wsp. Do hypertension and diuretic treatment in pregnancy increase the risk of schizophrenia in offspring? *Am. J. Psychiatry* 2003; 160: 464–468.
 - Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). RCOG Press, London 2010 August, Revised 2011.
 - Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2013; 122: 1122–1131.
 - Regitz-Zagrosek V., Blomstrom Lundqvist C., Borghi C. i wsp. European Society of Gynecology (ESG); Association for European Paediatric Cardiology (AEPC); German Society for Gender Medicine (DGesGM). ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2011; 32: 3147–3197.
 - Al Khaja K.A., Sequeira R.P., Alkhaja A.K., Damanhori A.H. Drug treatment of hypertension in pregnancy: a critical review of adult guideline recommendations. *J. Hypertens.* 2014; 32: 454–463.

KOSZYK I. PYTANIE 58

Farmakologiczne leczenie poprawiające rokowanie w stabilnej chorobie wieńcowej

lek. Michalina Galas

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Wstęp

Poprawa rokowania oraz zmniejszenie dolegliwości dławicowych to główne cele leczenia stabilnej choroby wieńcowej (CAD, *coronary artery disease*). Optymalna farmakoterapia wraz z modyfikacją stylu życia mogą wpływać na zmniejszenie progresji miażdżycy, stabilizację blaszek miażdżycowych dzięki działaniu przeciwzapalnemu oraz zapobieganie zakrzepicy w przypadku pęknięcia lub erozji blaszki poprzez hamowanie aktywności płytek krwi. Ma to swoje przełożenie na ograniczenie śmiertelności, zmniejszenie częstości występowania zawałów serca i innych zdarzeń sercowo-naczyniowych (CV, *cardiovascular*) oraz ograniczaniu rozwoju dysfunkcji mięśnia sercowego.

W obowiązujących standardach leczenia stabilnej CAD Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2013 roku wskazano trzy grupy leków poprawiających rokowanie w tej grupie pacjentów: leki antyagregacyjne, statyny, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) (tab. 1) [1].

Leczenie przeciwplatek

Stosowanie leków przeciwplatekowych obniża ryzyko zakrzepicy naczyń wieńcowych i jest

zalecane bezterminowo u wszystkich pacjentów z udokumentowaną CAD. Podstawą tego rodzaju farmakoterapii pozostaje kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylsalicylic acid*) zalecany w dawce 75–150 mg/dobę (klasa zaleceń I, poziom dowodów A). Jego działanie antyagregacyjne polega na nieodwracalnym zahamowaniu aktywności cyklooksygenazy 1 (COX-1, *cyclooxygenase 1*), a tym samym zablokowaniu wytwarzania tromboksanu A₂ — substancji silnie pobudzającej płytki krwi i kurczącej naczynia. Długotrwale przyjmowanie małej dawki (≥ 75 mg/d.) całkowicie hamuje COX-1, zmniejszając jednocześnie zależne od dawki ryzyko działań niepożądanych leku, tj. uszkodzenia błony śluzowej żołądka i krwawienia z przewodu pokarmowego czy śródczaszkowego.

W przypadku nietolerancji ASA lub przeciwwskazań do jego stosowania, tj. aktywnego krwawienia w przebiegu choroby wrzodowej, skazy krwotocznej, astmy aspirynowej czy uczulenia na salicylany, alternatywnym lekiem przeciwplatekowym jest kłopidogrel w dawce 75 mg/dobę (I B). Jest on pochodną tienopirydyny, niekompetycyjnie hamującą aktywność receptora adenosynodifosforanu (ADP, *adenosine diphosphate*). Podstawą wskazań do stosowania kłopidogrelu w stabilnej dławicy piersio-