



REDAKTOR DZIAŁU

dr hab. n. med.

Andrzej Kleinrok

Oddział Kardiologii

Samodzielny Publiczny

Szpital Wojewódzki

im. Papieża Jana Pawła II

w Zamościu

Choroby układu krążenia u kobiet w ciąży – część 1

MAŁGORZATA STEFAŃCZYK-DZIDA,

DANIEL PŁACZKIEWICZ, ANDRZEJ KLEINROK

Oddział Kardiologii, Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki
im. Papieża Jana Pawła II, Zamość

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Andrzej Kleinrok, Oddział Kardiologii,
Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Papieża Jana Pawła II
Aleje Jana Pawła II 10, 22-400 Zamość, e-mail: kardiol@szpital.zam.pl

Kardiologia po Dyplomie 2011; 10 (7): 62-72

Wprowadzenie

Choroby układu krążenia u ciężarnych występują rzadko. Ocenia się, że częstość występowania chorób serca wynosi 0,5-1,0% wszystkich ciąż [1,2], a częstość nadciśnienia tętniczego w tej grupie kobiet waha się w granicach 3-10% [3]. Odsetek pacjentek z chorobami serca może jednak wzrastać, wraz ze zwiększaniem się wieku kobiet zachodzących w ciążę i co się z tym częściowo wiąże – częstszym występowaniem obciążającego wywiadu otyłości, nadciśnienia, palenia tytoniu czy cukrzycy. Istotną grupą pacjentek są chore z wadami serca. O ile w ubiegłych dekadach istotny problem stanowiły pacjentki z wadami zastawkowymi pochodzenia reumatycznego, obecnie coraz częściej w codziennej praktyce lekarskiej spotyka się ciężarne z wadami wrodzonymi po korekcie kardiochirurgicznej. Ze względu na brak randomizowanych badań z udziałem ciężarnych wytyczne dotyczące leczenia pacjentek w ciąży z chorobami układu krążenia oparte są głównie na doświadczeniu klinicznym, metaanalizach dotyczących niewielkich grup pacjentek oraz opiniach ekspertów. Publikowane standardy dotyczące poszczególnych jednostek chorobowych i leczenia chorób układu krążenia u ciężarnych są skąpe.

Zmiany fizjologiczne w prawidłowej ciąży

Prawidłowy przebieg ciąży wiąże się z występowaniem zmian hemodynamicznych, które mają istotne znaczenie w przypadku współistniejących chorób układu krążenia. Najważniejsze zmiany hemodynamiczne przedstawiono w tabeli 1. Już w pierwszym trymestrze, od około 5 tygodnia, dochodzi do wzrostu objętości krążącej krwi i częstości rytmu serca o 11-15% [1,2]. To prowadzi do wzrostu pojemności minutowej o 30% [1,2]. Kolejna zmiana to zmniejszenie oporu naczyniowego o 21-30% oraz spadek rozkurczowego, a w mniejszym stopniu również skurczowego ciśnienia tętniczego [1,2,4]. W drugim trymestrze następuje istotne nasilenie opisywanych zmian. Nadal gwałtownie zwiększa się objętość krwi krążącej, a czynność serca pozostaje przyspieszona w podobnym stopniu jak pod koniec I trymestru. Rośnie również pojemność minutowa, sięgając 130-160% wartości sprzed ciąży [1,2,4]. Wzrost ten jest dość gwałtowny do 24 tygodnia, następnie utrzymuje się na stabilnym poziomie. W tym okresie ciąży nadal maleje systemowy opór naczyniowy i obniża się ciśnienie tętnicze rozkurczowe. Ciśnienie skurczowe spada nieznacznie lub utrzymuje się na takim poziomie jak

TABELA 1. Zmiany hemodynamiczne w układzie krążenia w ciąży

Parametr	Zmiana w przebiegu ciąży
Objętość krwi krążącej	Wzrost o 40-50% (ok. 1500 ml) od ok. 6 tygodnia ciąży, z gwałtownym przyrostem w II trymestrze oraz brakiem dalszego wzrostu przez ostatnie 8 tygodni ciąży, większy przyrost w przypadku ciąży mnogiej
Częstość rytmu serca	Wzrost o 10-20 uderzeń/min od 7 tygodnia ciąży, z maksymalną częstością w III trymestrze
Pojemność minutowa	Wzrost o ok. 40% (30-60%), maksymalnie pod koniec II oraz na początku III trymestru
Ciśnienie tętnicze krwi	Zmniejszenie rozkurczowego i w nieco mniejszym stopniu skurczowego ciśnienia krwi, zmiany głównie w I i II trymestrze, największy spadek ciśnienia w II trymestrze o 10-20%, w III trymestrze powraca do normy lub nieco wzrasta
Opór naczyniowy	Spadek obwodowego oporu naczyniowego (zmiany hormonalne typowe dla ciąży, wzrost ilości krążących prostaglandyn, NO, relaksyny, wzrost wydzielania przedsionkowego czynnika natiuretycznego)
Objętość płynu pozakomórkowego	Wzrost objętości płynu pozakomórkowego, głównie w III trymestrze, o około 4 l (nawet 6-8 l), związane z rozszerzeniem łożyska naczyń obwodowych, pobudzeniem układu RAA oraz retencją sodu i wody

NO – tlenek azotu, RAA – renina-angiotensyna-aldosteron.
Na podstawie [1,2,4].

na początku ciąży. Ze względu na charakter i tempo narastania zmian hemodynamicznych w tym okresie ciąży (koniec II i początek III trymestru) pacjentki z chorobami układu krążenia wymagają szczególnego nadzoru.

W trzecim trymestrze nieznacznie wzrasta objętość krążącej krwi, która nie zmienia się przez ostatnie 8 tygodni ciąży [5,6]. Jeszcze bardziej wzrasta natomiast częstość akcji serca, osiągając wartości maksymalne, czyli wzrost o około 20 uderzeń/min w stosunku do stanu sprzed ciąży. Pojemność minutowa utrzymuje się na podobnym poziomie, jak pod koniec II trymestru. Spadek systemowego oporu naczyniowego jest nieco mniejszy, a wartości ciśnienia tętniczego wracają do normy lub mogą być nawet nieco wyższe, o 6-10% w porównaniu z wartościami stwierdzanymi przed ciążą [1,2].

Podczas porodu dochodzi do kolejnych zmian hemodynamicznych, które zależą w dużej mierze od sposobu jego prowadzenia. W czasie porodu drogami natury dochodzi do wzrostu rzutu serca wtórnego do skurczów macicy (skurcze macicy znacząco zwiększają powrót żylny, co zwiększa rzut serca o 25%) oraz wzrostu napięcia układu współczulnego, związanego z bólem i niepokojem, co prowadzi do wzrostu pojemności minutowej i średniego ciśnienia o 10% [6]. Skurcze macicy prowadzą jednocześnie do przesunięcia do krążenia matki 300-500 ml krwi [4]. W czasie porodu prowadzonego w pozycji na lewym boku obserwuje się mniejsze wahania objętości minutowej i ciśnienia tętniczego. Również w przypadku znieczulenia nadoponowego zniesienie niepokoju i bólu prowadzi do zmniejszenia częstości rytmu

serca i ciśnienia tętniczego, przez co zmniejsza się rzut serca. Nie zapobiega to jednak wzrostowi pojemności minutowej spowodowanemu skurczami macicy. W przypadku cięcia cesarskiego dochodzi do mniejszych zmian hemodynamicznych związanych z samym porodem, jednak w trakcie znieczulenia ogólnego obserwuje się znaczne przejściowe zmiany objętości minutowej, częstości rytmu serca, a także ciśnienia podczas intubacji, ekstubacji i wybudzania [1]. Największą stabilność hemodynamiczną uzyskuje się, wykonując cięcie cesarskie w znieczuleniu nadoponowym.

Bezpośrednio po porodzie wskutek odpływu krwi z kurczącej się macicy dochodzi do kolejnego wzrostu pojemności minutowej, nasilonego jeszcze przez zwolnienie ucisku macicy na żyłę główną dolną, co istotnie zwiększa powrót żylny [2,6]. Zmiany hemodynamiczne zazwyczaj normalizują się w ciągu 1-3 dni po porodzie, w niektórych przypadkach po około tygodniu [5].

Poza zmianami hemodynamicznymi związanymi z ciążą i położeniem bardzo ważne w tym okresie są również zaburzenia hemostazy, głównie w postaci wzmożonej krzepliwości. Jest to spowodowane zwiększeniem aktywności osoczkowych czynników krzepnięcia (XII, X, IX, VIII, VII, von Willebranda), zmniejszeniem aktywności fibrynolitycznej, wzrostem stężenia fibrynogenu i liczby płytek krwi, obniżeniem stężenia białka S i opornością na aktywne białko C [4]. Nadkrzepliwość w czasie ciąży i w pierwszych tygodniach po porodzie ma szczególne znaczenie u pacjentek ze sztucznymi zastawkami i u chorych z czynnikami ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

TABELA 2. Zmiany echokardiograficzne w przebiegu prawidłowej ciąży

Struktura	Zmiana w trakcie ciąży
Lewa komora	Wzrost wymiaru rozkurczowego o 4-7% oraz objętości końcoworozkurczowej i końcowoskurczowej
Lewy przedsionek	Wzrost wymiaru o ok. 12%
Prawa komora	Wzrost wymiaru rozkurczowego o ok. 20 %
Prawy przedsionek	Wzrost wymiaru o ok. 20%
Zastawki przedsionkowo-komorowe w badaniu dopplerowskim	Wzrost prędkości przepływu przez zastawki, małe niedomykalności zastawek przedsionkowo-komorowych
Pierścienie zastawek	Niewielkie poszerzenie pierścienia zastawki aortalnej o 2-3 mm, mitralnej o ok. 3 mm, trójdzielnej o ok. 3-9 mm oraz płucnej o ok. 5 mm
Osierdzie	Niewielka ilość płynu w worku osierdziowym

Na podstawie [1,2,4,19].

Postępowanie u ciężarnych z podejrzeniem choroby układu krążenia

Czasami z powodu obrzęków, zmniejszenia tolerancji wysiłku, duszności lub kołatania serca w przebiegu prawidłowej ciąży kierowane są do kardiologa ciężarne bez dotychczas obciążającego wywiadu kardiologicznego. Może się również zdarzyć, że z powodu wzrostu obciążeń hemodynamicznych w czasie ciąży ujawniają się klinicznie choroby, które dotychczas nie dawały objawów. U pacjentek, u których dotychczas nie rozpoznawano chorób serca, niepokój lekarza powinny budzić takie objawy, jak ciężka i narastająca duszność, napadowa duszność nocna, utraty przytomności oraz bóle w klatce piersiowej związane z wysiłkiem. W badaniu fizykalnym stwierdzenie masywnych obrzęków, zastoju w krążeniu płucnym, sinicy, głośnego szmeru skurczowego lub szmeru rozkurczowego oraz utrwalonych zaburzeń rytmu czyni rozpoznanie choroby serca bardzo prawdopodobnym. Pacjentki takie wymagają wnikliwej oceny, ale z uwagi na ciążę nie wszystkie metody diagnostyczne mogą być stosowane bezpiecznie. U każdej pacjentki należy zmierzyć ciśnienie tętnicze, wykonać badanie EKG (można stwierdzić fizjologiczne odchylenie osi elektrycznej w lewo, załamki Q w odprowadzeniu III, często tachykardię zatokową) [1,2,4] i echokardiograficzne (tab. 2). Istotne znaczenie, zwłaszcza w diagnostyce różnicowej, mają badania laboratoryjne – morfologia, TSH, BNP, troponina. Pozostałe metody diagnostyczne, takie jak zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej, tomografia komputerowa (TK) oraz badania inwazyjne, ze względu na promieniowanie jonizujące powinny być wykonywane jedynie w wybranych przypadkach i głównie ze wskazań życiowych. Badanie rezonansem magnetycznym (MR), choć uważane za

względnie bezpieczne i coraz częściej wykorzystywane na przykład w rozpoznawaniu anomalii u płodu, również powinno być zalecane z dużą ostrożnością [1,2,4].

Postępowanie z ciężarnymi z chorobą serca

Pacjentki z rozpoznaną przed ciążą chorobą serca powinny zostać ocenione przez kardiologa w miarę możliwości jeszcze przed zajściem w ciążę pod kątem ryzyka dla matki oraz możliwości donoszenia ciąży i urodzenia zdrowego dziecka. Powinny być następnie objęte opieką przez wykwalifikowany zespół specjalistów, w skład którego powinien wchodzić doświadczony kardiolog, położnik i anestezjolog. Konieczne bywa wykonanie przed ciążą testu wysiłkowego, badania echokardiograficznego i 24-godzinnego zapisu EKG metodą Holtera, Należy również dokonać korekty przyjmowanych leków (np. odstawienie inhibitora konwertazy, ACE-I), ocenić stan ogólny pacjentki, zaawansowanie choroby i klasę niewydolności serca wg NYHA. Bardzo istotny jest wywiad w kierunku zdarzeń sercowo-naczyniowych i epizodów mózgowych, wywiad położniczy, rodzinny oraz w wybranych przypadkach poradnictwo genetyczne [4].

Wyodrębniono grupy pacjentek, u których ryzyko związane z ciążą jest szczególnie duże (tab. 3). Należą do nich przede wszystkim kobiety z niewydolnością serca w klasie III i IV wg NYHA, z rozstrzenią lewej komory i obniżoną frakcją wyrzutową <40%. Kolejną grupę stanowią kobiety z wadami zastawkowymi, zwłaszcza ciężką stenozą mitralną i aortalną, pacjentki z nadciśnieniem płucnym (zarówno pierwotnym, jak i z zespołem Eisenmengera) i zespołem Marfana. Za istotnie obciążają-

TABELA 3. Choroby i stany obciążone dużym ryzykiem dla ciężarnej

Niewydolność serca w III i IV klasie czynnościowej wg NYHA
Nadciśnienie płucne (ryzyko śmierci matki nawet 30-50%)
Istotne zwężenie zastawki mitralnej i aortalnej
Upośledzona funkcja skurczowa oraz rozstrzeń lewej komory (gdy EF <40%, z powiększeniem lewej komory)
Choroby ściany aorty (np. zespół Marfana)
Przebyte zdarzenia sercowo-naczyniowe, zaburzenia rytmu

Na podstawie [5-7].

cy element wywiadu uważa się również przebyte zdarzenie sercowo-naczyniowe, w tym zawał serca i udar mózgu, oraz istotne zaburzenia rytmu. W badaniu przedmiotowym za czynnik, który znacznie obciąża rokowanie, uważa się występowanie sinicy u ciężarnej. Udowodniono przy tym, że u kobiety z sinicą (bez zespołu Eisenmengera) na prawdopodobieństwo donoszenia ciąży i urodzenia o czasie zdrowego dziecka przekłada się bezpośrednio saturacja. Rokowanie jest jeszcze względnie dobre, gdy saturacja przekracza 85% – prawdopodobieństwo urodzenia zdro-

wego dziecka wynosi wówczas 63%, gdy saturacja jest niższa – jedynie 12% [4,7]. Jeżeli ryzyko dla matki jest duże, ciążę powinno się odradzać. W części przypadków, gdy jest to możliwe, można pacjentce zaproponować leczenie interwencyjne. Najlepiej jeszcze przed planowaną ciążą. Wielkim problemem dla kardiologa, położnika i anestezjologa jest pacjentka obciążona dużym ryzykiem kierowana już po zajściu w ciążę.

Większość chorób układu krążenia nie stanowi na szczęście dla ciężarnych istotnego ryzyka (pod warunkiem prawidłowej funkcji lewej i prawej komory) i pacjentki te mogą rodzić bez powikłań. Zawsze jednak istnieje ryzyko zaostrzenia objawów, zwłaszcza w okresie okołoporodowym – konieczny jest więc nadzór przez całą ciążę. W niektórych stanach korzystne może być obserwowane w przebiegu ciąży zmniejszenie oporu naczyniowego. Dotyczy to małych i umiarkowanych niedomykalności zastawek. Z małym ryzykiem wiąże się obecność niewielkich do umiarkowanych przecieków lewo-prawych bez nadciśnienia płucnego, skorygowanych wad serca (tetralogia Fallota, przełożenie wielkich naczyń, ubytki w przegrodach, koarktacja aorty), niewielkiego zwężenia drogi odpływu lewej komory – nawet przy dwukrotnym zwiększeniu gradientu (przy umiarkowanym zwężeniu ryzyko pogorszenia stanu klinicznego rośnie znacznie) [5,6].

TABELA 4. Klasyfikacja FDA leków stosowanych w ciąży

A	Badania z grupą kontrolną nie wykazały ryzyka dla płodu w I trymestrze, uszkodzenie płodu wydaje się mało prawdopodobne
B	Badania na zwierzętach nie wskazują na istnienie ryzyka dla płodu, ale nie przeprowadzono badań z grupą kontrolną u ludzi lub badania na zwierzętach wykazały działanie niepożądane na płód, ale badania w grupie kobiet ciężarnych nie potwierdziły ryzyka dla płodu
C	Badania na zwierzętach wykazały działanie teratogenne lub zabójcze dla płodu, ale nie przeprowadzono badań z grupą kontrolną kobiet lub nie przeprowadzono odpowiednich badań ani na zwierzętach, ani u ludzi
D	Istnieją dowody na niekorzystne działanie leku na płód, ale w pewnych sytuacjach klinicznych potencjalne korzyści z jego zastosowania przewyższają ryzyko, np. w stanach zagrażających życiu lub chorobach, w których inne, bezpieczne leki nie mogą być zastosowane lub są nieskuteczne
X	Badania przeprowadzone na zwierzętach lub u ludzi wykazały nieprawidłowości płodu w wyniku stosowania danego leku lub istnieją dowody na niekorzystne działanie leku na płód ludzki i ryzyko zdecydowanie przewyższa potencjalne korzyści z jego zastosowania

Na podstawie [21].

Oczywiście postępowanie z pacjentką z chorobą układu krążenia musi być indywidualne, choćby ze względu na dodatkowe czynniki (np. wiek, cukrzyca), obciążenia położnicze oraz możliwy bardzo różny przebieg tej samej choroby serca u poszczególnych osób (inne rokowanie w tej samej wadzie serca w zależności od skuteczności korekty chirurgicznej, obecności zdarzeń sercowo-naczyniowych czy też zachowanej lub upośledzonej funkcji lewej lub prawej komory). Na podstawie wstępnej oceny ciężarnej z chorobą serca można zwykle oszacować ryzyko powikłań (w tym zgonu matki) oraz zdarzeń niepożądanych oraz w którym okresie ciąży można się ich spodziewać. Pacjentki te wymagają w przebiegu całej ciąży regularnego nadzoru, najlepiej wielodyscyplinarnego, aby zminimalizować ryzyko powikłań dla matki i dziecka oraz aby doprowadzić do szczęśliwego rozwiązania ciąży w wyznaczonym terminie.

Leki a ciąża

W odniesieniu do farmakoterapii istnieje kilka ogólnych zasad, które powinny być przestrzegane u ciężarnych. Należy unikać stosowania jakichkolwiek leków, chyba że są bezwzględnie konieczne. Jeśli stosuje się leki, należy zawsze wybierać te o najlepszym profilu bezpieczeństwa (najczęściej są to leki najdłużej obecne w praktyce klinicznej). Należy stosować najmniejsze skuteczne dawki przez możliwie najkrótszy czas. To jednak nie wystarczy. Kilkadziesiąt procent ciąż jest nieplanowanych. Wiele kobiet nie zdaje sobie sprawy z tego, że jest w ciąży, co może mieć poważne konsekwencje zwłaszcza w pierwszych 6-8 tygodniach, gdy zarodek jest szczególnie narażony na działania teratogenne. Wszystkie kobiety w wieku rozrodczym, które otrzymują jakiegokolwiek leki, powinny być więc wcześniej uświadamiane na temat związanego z leczeniem

ryzyka dla płodu. Jeśli pacjentka w wieku rozrodczym otrzymuje lek potencjalnie teratogeny (co powinno mieć miejsce tylko gdy nie planuje zajścia w ciążę), powinna przyjmować również skuteczną antykoncepcję i regularnie wykonywać testy ciążowe.

W 1980 roku amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) wprowadziła klasyfikację leków pod kątem bezpieczeństwa stosowania ich w ciąży (tab. 4), która obowiązuje do dziś mimo prób jej zmodyfikowania [21]. Dla celów praktycznych należy przyjąć, że nie istnieją leki całkowicie bezpieczne, czyli zaliczające się do kategorii A. Uznaje się natomiast powszechnie, że bezpiecznie stosowane w ciąży mogą być leki zaliczane do kategorii B – wystarczą jednoznaczne wskazania medyczne. Warunkiem umieszczenia leków w kategorii C jest brak dowodów na ich szkodliwe działanie u ludzi, jednak zaleca się ostrożność. Jeśli po leku zaliczanym do kategorii B można spodziewać się porównywalnych korzyści – to on powinien być wybierany w pierwszej kolejności. Z drugiej strony, jeśli jest konieczne podanie ciężarnej leku kategorii C, należy to zrobić. Do kategorii D zaliczono leki, których podawanie ciężarnym wiąże się z ryzykiem. Leki te nie powinny być stosowane w czasie ciąży, chyba że leki alternatywne są gorsze, a korzyści z leczenia w sposób bezdyskusyjny przeważają nad potencjalnym ryzykiem. I wreszcie leki kategorii X, o udowodnionym działaniu szkodliwym dla ludzkiego płodu, dla których nie znaleziono uzasadnienia do stosowania w ciąży, ponieważ ryzyko przewyższa w ich przypadku jakiegokolwiek korzyści.

Nadciśnienie tętnicze w ciąży

Nadciśnienie tętnicze, stwierdzone w 3-10% wszystkich ciąż, stanowi zagrożenie dla matki i płodu [4]. Poza typowymi powikłaniami nadciśnienia u matki mogą wystąpić

incydenty mózgowo-naczyniowe, niewydolność wielonarządowa, zespół rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego (DIC), przedwczesne odklejenie łożyska. U dziecka może wystąpić opóźnienie rozwoju wewnątrzmacicznego, wcześniactwo, a w najgorszych przypadkach zgon [1,4,8].

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (European Society of Hypertension) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (European Society of Cardiology) nadciśnienie tętnicze stwierdzone w ciąży można podzielić na nadciśnienie istniejące przed ciążą, indukowane ciążą, nadciśnienie przewlekłe, na które nakłada się nadciśnienie tętnicze ciążowe, oraz nadciśnienie, którego nie można zakwalifikować na podstawie oceny w trakcie ciąży [5,9]. Za nadciśnienie istniejące przed ciążą uważa się nadciśnienie występujące przed ciążą lub rozwijające się przed jej 20 tygodniem, a utrzymujące się do 42 dni od porodu. Białkomocz bywa częścią obrazu klinicznego. Ta postać nadciśnienia dotyczy 1-5% wszystkich ciąż. Nadciśnienie wywołane ciążą może przybierać postać bez białkomoczu lub z białkomoczem. Gdy białkomocz występuje i przekracza 300 mg/l, 500 mg/24 h albo 2+ w teście paskowym, rozpoznajemy stan przedrzucawkowy. Ta postać nadciśnienia rozwija się po 20 tygodniu ciąży i w większości przypadków ustępuje po 42 dniach od porodu. Towarzyszy jej upośledzenie perfuzji narządów. Dotyczy ok. 6-7% ciąż. Zgodnie z badaniami Bartona i wsp. w 46% przypadkach nadciśnienia indukowanego ciążą występuje stan przedrzucawkowy, a u ok. 9,6% rzucawka [3]. Do grupy ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego zalicza się kobiety z nadciśnieniem ciążowym rozwijającym się wcześniej w trakcie ciąży, zwłaszcza gdy w poprzednich ciążach występowały już poronienia lub nadciśnienie, a stwierdzone wartości ciśnienia są wysokie [8]. Kolejną postacią jest wcześniej występujące nadciśnienie, na które nakłada się nadciśnienie tętnicze wywołane ciążą z białkomoczem. Mamy wówczas do czynienia z postępującym wzrostem wartości ciśnienia oraz białkomoczem powyżej 3 g/24 h po 20 tygodniu ciąży. Ta postać nadciśnienia rozwija się u 20-25% kobiet ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym przewlekłym [5,8]. Częste jest w tej grupie ciężkie nadciśnienie wymagające podawania wielu leków hipotensyjnych [8]. Nadciśnieniem, którego nie udaje się sklasyfikować przed porodem, określa się nadciśnienie rozpoznane po 20 tygodniu ciąży, gdy wcześniejsze wartości ciśnienia nie są znane. Należy w tych przypadkach ocenić pacjentkę po 42 dniach od porodu i ostatecznie zakwalifikować do jednej z wymienionych grup.

Podstawą rozpoznania nadciśnienia w ciąży może być stwierdzenie co najmniej dwukrotnie nieprawidłowych wartości w pomiarze wykonanym w pozycji siedzącej lub leżącej na lewym boku lub też w 24-godzinny pomiarze automatycznym (ABPM). Wartości graniczne dla rozpoznania nadciśnienia są takie same jak w popu-

lacji ogólnej i wynoszą 140 mm Hg dla ciśnienia skurczowego i 90 mm Hg dla rozkurczowego. Pacjentki w ciąży, ze względu na potencjalne ryzyko dla matki i dziecka, wymagają regularnej kontroli ciśnienia tętniczego, nadzoru płodu, monitorowaniu badań laboratoryjnych, które mogą przewidywać wystąpienie powikłań narządowych. Wśród badań zalecanych w monitorowaniu ciężarnej z nadciśnieniem tętniczym wymienia się: morfologię (wzrost hematokrytu i stężenia hemoglobiny, a także spadek liczby płytek krwi świadczą o zaawansowaniu choroby), aktywność aminotransferaz (ich wzrost świadczy o ciężkości choroby), badanie moczu, szczególnie w kierunku białkomoczu, stężenie kreatyniny, kwasu moczowego i dehydrogenazy mleczanowej (LDH) [4].

Leczenie nadciśnienia w ciąży nie jest łatwe, ponieważ wiele leków hipotensyjnych ma udokumentowane działania niepożądane, zwłaszcza teratogenne lub związane z zahamowaniem wewnątrzmacicznego wzrostu płodu. Dla większości brakuje badań potwierdzających ich bezpieczeństwo. Istotnym elementem pozostaje więc postępowanie niefarmakologiczne. Powinno się je wdrażać przy ciśnieniu skurczowym w granicach 140-149 mm Hg oraz rozkurczowym 90-95 mm Hg. Różni się przy tym nieco od typowych zaleceń formułowanych dla populacji ogólnej. Powszechnie akceptowanym zaleceniem dla kobiet w ciąży jest przede wszystkim odpoczynek w łóżku, zwłaszcza leżenie na lewym boku, choć jego wartość jest słabo udokumentowana [12]. Nie zaleca się ograniczenia podaży sodu w diecie ze względu na już upośledzoną perfuzję łożyska, leżącą u podstaw patofizjologicznych stanu przedrzucawkowego. Również ograniczenia kaloryczne w tym okresie nie są zalecaną metodą postępowania w zmniejszaniu wartości ciśnienia tętniczego [4,12]. Choć znaczenie suplementacji wapnia, olejów rybich i podawania małych dawek kwasu acetylosalicylowego (ASA) w zapobieganiu rozwojowi stanu przedrzucawkowego nie zostało potwierdzone, to w przypadku jego wystąpienia przed 28 tygodniem ciąży małe dawki ASA znajdują zastosowanie [9].

Wśród typowych leków hipotensyjnych w dalszym ciągu jako leki I rzutu zalecane są tzw. stare leki hipotensyjne, choć i w ich przypadku istnieją pewne ograniczenia. Leki dopuszczone do stosowania w ciąży wymieniono w tabeli 5. Bez względu na przeciwwskazania dotyczą inibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI) o działaniu teratogennym oraz inibitorów receptora AT1 dla angiotensyny (ARB), które prawdopodobnie mogą wykazywać podobne właściwości [4,8,10,11]. Względnie przeciwwskazane są nitroprusydek sodu i diazoksyd, które jednak mogą być stosowane ze wskazań nagłych. Ostrożność wskazana jest podczas stosowania leków moczopędnych, zwłaszcza gdy pacjentka nie otrzymywała ich przed ciążą. Nie powinno się stosować tej grupy leków u kobiet ze stanem przedrzucawkowym, w którym często dochodzi do zmniejszenia objętości

TABELA 5. Leki stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego w ciąży

	Dawka początkowa	Dawka maksymalna	Uwagi
Agoniści ośrodkowego receptora alfa Metyldopa Klonidyna	2-3 × 250 mg 2 × 0,1- 0,3 mg	4 g/24 h 1,2 g/24 h	Metyldopa stanowi lek I rzutu w nadciśnieniu w ciąży Kategoria B Klonidynę stosować ostrożnie – lek III rzutu Kategoria C
Nieselektywne beta-adrenolityki Labetolol	3 × 100 mg	2400 mg/24 h w stanach nagłych, okołoporodowo, może być podawany we wlewie kroplowym 20 mg, lub w bolusie 20-40 mg co 10-15 minut	Kategoria C
Beta-adrenolityki kardioselektywne Atenolol Metoprolol	1 × 50-100 g 50-225 mg/24 h	2 × 100 mg 200-400 mg/24 h w ciąży raczej ostrożnie	W I trymestrze może występować zahamowanie wewnątrzmacicznego wzrostu płodu, hipoglikemia, bradykardia, zespół małego rzutu oraz depresja oddechowa u płodu Kategoria C
Inhibitory kanałów wapniowych Nifedypina Werapamil	2 × 10 mg 120-480 mg/24 h w 3-4 dawkach	120 mg/24 h Ze wskazań nagłych powinno się podawać nifedypinę w dawce 10-20 mg doustnie w odstępach 30-minutowych 480 mg/24 h	Werapamil w I trymestrze oraz w trakcie porodu, działa rozkurczająco na macicę Nifedypina poprawia przepływ maciczno-łożyskowy, nie powinna być stosowana w I trymestrze W I trymestrze ciąży pochodne dihydropirydyny i diltiazem mogą wykazywać działanie teratogenne Leków tej grupy nie można łączyć z siarczanem magnezu Kategoria C
Moczopędne Hydrochlorothiazyd	1 × 25 mg	1 × 50 mg	Bardzo ostrożnie stosować w ciąży; dopuszczalne, gdy kobieta stosowała je przed ciążą, w leczeniu skojarzonym, nie wolno stosować w stanie przedrzucawkowym i w rzucawce Kategoria C
Hydralazyna	2 × 25 mg	200 mg/24 h Może być stosowana dożylnie w stanach nagłych, 25 mg we wlewie kroplowym lub w bolusach 5-10 mg w odstępach co najmniej 20-minutowych	Wydaje się, że jej stosowanie jest mniej korzystne niż innych leków, może wywołać małopłytkowość u płodu Kategoria C
Prazosyna	2 × 1 mg	20 mg/24 h	Może doprowadzić u ciężarnej do hipotonii z upośledzeniem przepływu łożyskowego, działanie teratogenne Raczej unikać Kategoria C

Na podstawie [1,3-5,8-10,12,20].

wewnątrznaczyniowej, a diuretyki mogą jedynie nasilać zaburzenia perfuzji narządowej [4]. Jeżeli stosowanie leków moczopędnych jest konieczne, powinno się raczej stosować lek z grupy tiazydów [5].

Nadciśnienie tętnicze istniejące przed ciążą wymaga rozpoczęcia lub modyfikacji farmakoterapii po przekroczeniu wartości 150/95 mm Hg. W przypadkach nadciśnienia indukowanego ciążą, w nadciśnieniu przewlekłym, na które nakłada się nadciśnienie tętnicze ciążowe oraz w nadciśnieniu z powikłaniami narządowymi wskazania do leczenia obecne są już z chwilą postawienia rozpoznania – przy ciśnieniu przekraczającym 140/90 mm Hg, niezależnie od czasu trwania ciąży.

Mniej rygorystyczne postępowanie w przypadku nadciśnienia przewlekłego łagodnego lub umiarkowanego wynika z tego, że ze względu na wpływ typowych dla ciąży zmian hemodynamicznych u części pacjentek dochodzi do samoistnego obniżania się ciśnienia nawet do wartości prawidłowych. Nie ma również dowodów, że wczesne (przy ciśnieniu powyżej 140/90 mm Hg) rozpoczynanie farmakoterapii poprawia rokowanie w tej grupie chorych – pod względem częstości występowania stanu przedrzucawkowego, wcześniactwa, hipotrofii i umieralności płodów [4,8]. Wydaje się także, że ciąża jest zbyt krótka, by istotnie zwiększyć

ryzyko sercowo-naczyniowe u matki, jeśli wartości ciśnienia nie są wysokie. Pamiętać w końcu należy, że zbyt małe ciśnienie może upośledzać przepływ łożyskowy [9].

Szczególny problem kliniczny w przebiegu ciąży stanowi stan przedrzucawkowy definiowany jako nadciśnienie z towarzyszącym białkomoczem przekraczającym 0,3 g/24 h. Znacznie częściej występuje u pierwiastek (10-20% ciąż) [10], u kobiet z nadciśnieniem przewlekłym, chorobami nerek, cukrzycą, ciążą mnogą, otyłością. Stwierdza się go również częściej u ciężarnych przed 16 lub po 35 roku życia [10]. Może mieć przebieg łagodny lub ciężki. W lekkim stanie przedrzucawkowym zaleca się wypoczynek w łóżku, leżenie na lewym boku, leki hipotensyjne, regularną kontrolę ciężarnej i płodu. W ciężkim stanie przedrzucawkowym wysokim wartościom ciśnienia tętniczego, przekraczającym 160/100 mm Hg i białkomoczowi powyżej 2 g/24 h, towarzyszy wzrost stężenia kreatyniny i mocznika, trombocytopenia (< 100 tys./ μ l), bóle w nadbrzuszu, bóle głowy, zahamowanie wzrostu wewnątrzmacicznego płodu. Może się również rozwinąć zespół HELLP (hemoliza, trombocytopenia, uszkodzenie funkcji wątroby), który może być bezpośrednim zagrożeniem dla życia matki i wymagać pilnego przyspieszenia porodu lub nawet

przerwania ciąży [10]. Postępowanie w ciężkim stanie przedrzucawkowym obejmuje hospitalizację oraz intensywne leczenie hipotensyjne, najlepiej z wykorzystaniem labetololu podawanego dożylnie w dawce 25-50 mg (z możliwością powtórzenia), którego dostępność w Polsce jest ograniczona, nifedypiny w dawce 5-10 mg zastosowanej podjęzykowo (należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania siarczanu magnezu) lub metyldopy. Gdy stan przedrzucawkowy przebiega z obrzękiem płuc, można podawać nitroglicerynę we wlewie kroplowym.

Rzucawkę rozpoznaje się, gdy do objawów stanu przedrzucawkowego dołączają się objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN) – drgawki kloniczno-toniczne lub śpiączka. Napad rzucawki zazwyczaj jest poprzedzony objawami prodromalnymi w postaci zaburzeń widzenia, bólów głowy, nadwrażliwości na światło lub dźwięk, zaburzeń orientacji, niepokoju albo splątania. Pojawić się może oliguria lub w skrajnych przypadkach anuria (zwłaszcza w razie niewystarczającego uzupełniania płynów), obrzęk płuc, zaniewiedzenie, DIC, zespół HELLP [12]. Postępowanie obejmuje leczenie jak w stanie przedrzucawkowym oraz dodatkowo podanie siarczanu magnezu dożylnie w dawce nasycającej 3-4 g (30-40 ml 10% roztworu) powoli w ciągu 5 minut, następnie we wlewie kroplowym do dawki maksymalnej 20-24 g/24 h. Stosuje się również diazepam w dawce 5-10 mg dożylnie. Należy doraźnie obniżyć ciśnienie rozkurczowe do wartości ok. 110 mm Hg i dążyć do rozwiązania ciąży.

Wiele kwestii dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego w ciąży pozostaje nierozstrzygniętych. Nadal istnieją rozbieżności dotyczące właściwego momentu włączenia farmakoterapii i wyboru leku. Brakuje badań oceniających podstawową rzecz, czyli bezpieczne dla matki i dziecka zakresy wartości ciśnienia tętniczego. W wytycznych i przeglądach znaleźć można jedynie ciśnienia docelowe w stanach nagłych, które wynoszą 140-155 mm Hg dla ciśnienia skurczowego i 90-105 mm Hg dla rozkurczowego – jako wartości prawdopodobnie chroniące matkę przed powikłaniami naczyniowymi [8].

Zaburzenia rytmu w ciąży

Na powstawanie arytmii w ciąży wpływają zmiany hemodynamiczne typowe dla przebiegu prawidłowej ciąży, czynniki wyzwalające (palenie tytoniu, picie alkoholu lub kawy, hipokalemia lub hipomagnezemia), leki antyarytmiczne, stres psychiczny lub wysiłek fizyczny. Podłożem arytmii mogą być również niektóre choroby, w tym wady serca (wrodzone i nabyte), kardiomiopatie, choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie tętnicze, zapalenie mięśnia serca [4]. Wiele zdrowych kobiet odczuwa okresowo w czasie ciąży kołatanie serca. Najczęściej stwierdza się wówczas jedynie

przyspieszony rytm zatokowy, dość powszechny zwłaszcza w III trymestrze, tachykardię zatokową (25%), pobudzenia przedwczesne komorowe i nadkomorowe (50%). Rzadko za kołataniem serca ukrywają się częstoskurcze nadkomorowe (0,3%), a bardzo rzadko – groźne arytmie komorowe [13].

NADKOMOROWE ZABURZENIA RYTMU

Przedwczesne pobudzenia przedsionkowe obserwuje się u około 50% ciężarnych [14]. Nie wymagają leczenia, wskazane jest natomiast wyeliminowanie ewentualnych czynników je wywołujących. W przypadku napadowych częstoskurczów nadkomorowych postępowanie zależy od występowania i nasilenia zaburzeń hemodynamicznych oraz współistniejącej choroby organicznej serca. U chorych z łagodnymi objawami należy stosować leczenie doraźne, przywracające rytm zatokowy, unikać należy za to leczenia przewlekłego. Leki antyarytmiczne w leczeniu długotrwałym powinno się stosować tylko wtedy, gdy chora zdecydowanie nie toleruje objawów lub gdy częstoskurcz objawia się niestabilnością hemodynamiczną. Wszystkie leki antyarytmiczne uznawane są za potencjalnie toksyczne dla płodu, dlatego w miarę możliwości należy ich unikać, zwłaszcza w pierwszym trymestrze. Wszystkie dostępne leki antyarytmiczne stosowane w częstoskurczach nadkomorowych zalicza się do klasy C (wg FDA), poza sotalolem (klasa B) oraz atenololem i amiodaronem (klasa D) [14].

Postępowanie doraźne obejmuje przede wszystkim zabiegi zwiększające napięcie nerwu błędnego (klasa zaleceń I, poziom dowodów C). Lekiem z wyboru jest adenozyzna podawana dożylnie (I/C), która uważana jest za lek bezpieczny, należy jednak pamiętać, że w większości doniesień opisywano jej stosowanie jedynie w II i III trymestrze. Jeśli adenozyzna nie przywróci rytmu zatokowego, zaleca się dożylnie podanie propranololu lub metoprololu (IIa/C). Dożylnie podanie werapamilu rozważa się rzadziej (IIb/C), ponieważ wiąże się ze zwiększonym ryzykiem hipotonii u matki, a w konsekwencji z ryzykiem zmniejszonej perfuzji płodu. Kardiowersja elektryczna jest bezpieczna we wszystkich okresach ciąży i powinna być wykonywana, zwłaszcza wobec niestabilności hemodynamicznej lub w razie niepowodzenia farmakoterapii (I/C).

W przypadku bardzo częstych nawrotów częstoskurczu nadkomorowego, szczególnie gdy towarzyszą mu zaburzenia hemodynamiczne (a w konsekwencji upośledzenie perfuzji płodu) lub gdy istnieje tendencja do utrwalania się arytmii, konieczne może się okazać przewlekłe leczenie antyarytmiczne. W leczeniu zapobiegawczym lekami pierwszego rzutu pozostają digoksyna (I/C) i beta-adrenolityki – propranolol (IIa/B) i metoprolol (I/B). Doświadczenie z leczeniem digoksyną jest szerokie i uważa się ją powszechnie za jeden z najbezpieczniejszych leków antyarytmicznych stosowanych w ciąży, jednak nigdy jednoznacznie nie wykazano jej skuteczności w leczeniu lub

zapobieganiu arytmii. Propranolol i metoprolol uważa się za bezpieczne, choć w pierwszym trymestrze powinno się ich unikać ze względu na ryzyko zahamowania wewnątrzmacicznego rozwoju płodu. Jeżeli wyżej wymienione leki okażą się nieskuteczne, można rozważyć podanie sotalolu (IIa/C), choć zaleca się ostrożność w jego stosowaniu. Doświadczenie ze stosowaniem propafenonu u ciężarnych jest niewielkie, stąd niska klasa zaleceń (IIb/C). Brakuje doniesień o jego niekorzystnym wpływie na płód podczas stosowania w trzecim trymestrze. Chinidynę (IIb/C) uważa się za lek stosunkowo dobrze tolerowany, choć opisywano przypadki małopłytkowości i uszkodzenia nerwu VIII u płodu. W dawkach toksycznych chinidyna może prowadzić do spontanicznego poronienia. Stosowanie amiodaronu (III/C), leku należącego do kategorii D, powinno być w ciąży ograniczone do przypadków arytmii opornej na inne, bezpieczniejsze leki antyarytmiczne lub zagrażającej życiu [14].

Wydaje się, że optymalnym sposobem leczenia tachyarytmii nadkomorowych jest ablacja wykonana przed planowaną ciążą. W szczególnych wypadkach, gdy arytmia w ciąży jest oporna na leczenie i źle tolerowana, a ablacji nie wykonano przed zajściem pacjentki w ciążę, można rozważyć jej wykonanie w II trymestrze, ale jedynie w najbardziej doświadczonych ośrodkach [14]. Ablacja jest obecnie coraz częściej stosowaną metodą leczenia arytmii opornych na farmakoterapię [15].

MIGOTANIE PRZEDSIONKÓW

Najczęściej arytmia ta związana jest z występowaniem organicznych chorób serca – wrodzonych i nabytych wad (zwłaszcza zwężenia lub niedomykalności zastawki mitralnej), kardiomiopatii, zawału mięśnia serca, zespołu WPW, a także zaburzeń metabolicznych (dyselektrolitemie, tyreotoksykoza). Podobnie jak w całej populacji pacjentów z tą arytmia, tak u kobiet w ciąży najważniejszą kwestią jest przywrócenie rytmu zatokowego, jego utrzymanie, kontrola częstości rytmu komór podczas trwania arytmii oraz leczenie przeciwkrzepliwe.

W celu przywrócenia rytmu zatokowego u pacjentek niestabilnych hemodynamicznie zaleca się wykonanie kardiowersji elektrycznej (I/C), która może być stosowana bezpiecznie w każdym trymestrze ciąży. U pacjentek stabilnych, bez organicznej choroby serca, można rozważyć kardiowersję farmakologiczną w postaci dożylnego wlewu flekainidu lub ibutilidu (IIb/C) [16]. Jeżeli istnieje konieczność kontroli częstości rytmu, powinno się wybierać beta-adrenolityki lub niedihydropirydynowe blokery kanałów wapniowych (CCB) (IIa/C), pamiętając o ryzyku dla płodu, zwłaszcza gdy stosujemy te leki w I trymestrze. Gdy beta-adrenolityki lub CCB są przeciwwskazane, można zastosować digoksynę (IIb/C) [16].

Jeżeli pacjentka obciążona jest dużym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych, zalecana jest profilaktyka przeciwzakrzepowa. To, czy zastosujemy heparynę,

czy warfarynę, zależy od zaawansowania ciąży (I/C). Podawanie doustnych antykoagulantów jest zalecaną metodą leczenia przeciwkrzepliwego w II oraz III trymestrze, do miesiąca przed terminem porodu (I/B). W I trymestrze i w ostatnich 4 tygodniach ciąży powinno się stosować heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH) w dawkach terapeutycznych, dostosowywanych do masy ciała, lub heparynę niefrakcjonowaną (UFH), z wydłużeniem o 50% (1,5 raza) wyjściowego APTT (I/B) [16].

KOMOROWE ZABURZENIA RYTMU

Pojedyncze przedwczesne pobudzenia komorowe są jedną z najczęstszych arytmii spotykanych w okresie ciąży. Zdarzają się również złożone komorowe zaburzenia rytmu, w tym częstoskurcze komorowe, zarówno u pacjentek z rozpoznaną chorobą organiczną, jak i bez wywiadu chorobowego. Pojawienie się częstoskurczu komorowego (VT) u zdrowej dotychczas kobiety może być związane jedynie ze wzmożoną aktywnością amin katecholowych i ten rodzaj arytmii dobrze odpowiada na leczenie beta-adrenolitykami [17]. Obserwowanych arytmii nie należy bagatelizować, pamiętając, że ciąża sprzyja ujawnianiu się często poważnych chorób serca, dotychczas bezobjawowych. W każdym wypadku złożonych arytmii należy wykluczyć kardiomiopatię połogową, szczególnie gdy pierwsze objawy wystąpiły w ostatnich 4 tygodniach ciąży. Gdy rozpoznajemy w przebiegu ciąży komorowe zaburzenia rytmu, konieczne jest więc poszerzenie diagnostyki, szczególnie o badanie echokardiograficzne lub (powtarzane w razie potrzeby) holterowskie. Należy unikać badań diagnostycznych, które nie są bezwzględnie konieczne (jak np. test wysiłkowy) lub wymagają użycia promieniowania jonizującego.

W przypadku łagodnych, dobrze tolerowanych arytmii leczenie farmakologiczne jest najczęściej niepotrzebne. Gdy występują złożone lub objawowe arytmie komorowe i podejmuje się decyzję o rozpoczęciu leczenia, należy wybierać raczej tzw. stare – a co się z tym wiąże – lepiej sprawdzone leki, stosować je możliwie w najmniejszych dawkach i jak najkrócej. Jak wspomniano, większość leków antyarytmicznych, m.in. prokainamid, chinidyna, dizopiramid, flekainid, propafenon, propranolol, metoprolol, diltiazem, digoksyna i adenyzyne, należy do kategorii C. Wśród nich za stosunkowo najmniej toksyczne dla płodu uważa się chinidynę i beta-adrenolityki. Nieliczne tylko leki, jak lidokaina i sotalol, należą do kategorii B, natomiast amiodaron należy do kategorii D [18]. W przypadku zespołu wydłużonego QT (LQTS) z towarzyszącymi objawami należy utrzymać leczenie beta-adrenolitykami (I/C) [17]. W przypadku niestabilnego hemodynamicznie częstoskurczu komorowego wskazane jest, zgodnie z wytycznymi, wykonanie kardiowersji elektrycznej lub w przypadku migotania komór – defibrylacji (I/B) [17].

Wytyczne oszczędnie formułują zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego komorowych zaburzeń ryt-

mu w ciąży, a także wskazań do ewentualnej ablacji w tym okresie. Ta ostatnia metoda jest jednak, podobnie jak w przypadku arytmii nadkomorowych, stosowana coraz częściej, zwłaszcza gdy doświadczenie ośrodka pozwala na wykonanie zabiegu u kobiety ciężarnej z opornymi na farmakoterapię arytmiami bez użycia fluoroskopii [15].

Piśmiennictwo

1. Elkayam U. Ciąża a choroby układu krążenia. W: Choroby serca tom 4. Braunwald E (red). Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2007: 1933-1953.
2. Elkayam U, Gleicher N. Cardiac Problems In Pregnancy Third Edition. Willey-Liss, New York 1998.
3. Czajkowski K. Nadciśnienie tętnicze w przebiegu ciąży. W: Nadciśnienie tętnicze. Januszewicz A, Januszewicz W, Szczepańska-Sadowska E, Sznajderman M. (red.). Medycyna Praktyczna, Kraków 2007: 877-897.
4. Świątecka G, Kornacewicz-Jach Z (red.). Choroby serca u kobiet w ciąży. Via Medica, Gdańsk 2006.
5. Oakley C, Child A, Iung B, et al. Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J 2003; 24: 761-781.
6. Presbitero P, Boccuzzi G, De Groot ChJM, et al. Ciąża a choroby serca. W: Choroby serca i naczyń. Camm AJ, Luscher TF, Serruys PW (red.). Podręcznik Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Termedia Wydawnictwo Medyczne, Poznań 2006/2007: 639-658.
7. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NMS, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010) The Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the Association for European Paediatric Cardiology (AEPC). Eur Heart J; 23: 2915-2957.
8. Podymow T, August P. Update on the Use of Antihypertensive Drugs in Pregnancy. Hypertension 2008; 51: 690-969.
9. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC), Eur Heart J 2007; 12: 1462-1536.
10. Podlewski JK, Chwalibogowska-Podlowska A. Leki współczesnej terapii. Medical Tribune, Warszawa 2009.
11. Lichodziejewska-Niemierko M, Rutkowski B. Nadciśnienie a ciąża. W: Nadciśnienie tętnicze w codziennej praktyce. Krupa-Wojciechowska B, Rutkowski B (red.). Wydawnictwo Medyczne MAKmed, Gdańsk 1997: 226-233.
12. Kaplan NM. Nadciśnienie tętnicze w przebiegu ciąży i podczas stosowania tabletek antykoncepcyjnych W: Nadciśnienie tętnicze. Kaplan NM (red.). Urban & Partner, Wrocław 1999: 371-394.
13. Adamson D, Nelson-Piercy C. Managing palpitations and arrhythmias during pregnancy. Heart 2007; 93: 1630-1636.
14. Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias-executive summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias) Developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society. Eur Heart J 2003; 20: 1857-1897.
15. Koźluk E, Tokarczyk E, Koźłowski D, et al. Przeszkórna ablacja prądem o częstotliwości radiowej podłoża arytmii u kobiet w ciąży. Folia Cardiol 2005; 12: 338-342.
16. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2010; 19: 2369-2429.
17. Zipes DP, Camm AJ, Borggreffe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death-executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Eur Heart J 2006; 27, 2099-2140.
18. Kudlicki J. Diagnostyka i leczenie zaburzeń rytmu serca u kobiet. Puls Medycyny 2002; 14 (41).
19. Leśniak-Sobelga A, Tracz W. Badanie echokardiograficzne u kobiet w ciąży. W: Echokardiografia praktyczna tom 1. Podolec P, Tracz W, Hoffman P (red.). Medycyna Praktyczna, Kraków 2000: 159-165.
20. Charney P, Wainwright S. Postępowanie w chorobach serca u kobiet z uwzględnieniem okresu ciąży. W: Braunwald E, Goldman L (red.). Wyd. Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2005: 247-258.
21. Food and Drug Administration. Federal Register 1980; 44: 37434-37467.