

مصرف داروهای قلبی - عروقی طی دوران بارداری

ترجمه: دکتر محمدرضا روئینی^۱، دکتر بهجت شیخ‌الاسلامی^۲

۱. گروه فارماسیوتیکس دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲. گروه فارماسیوتیکس دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی لرستان

■ خلاصه

در سه ماهه اول، مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین، مهارکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین، آمیودارون و اسپرونولاکتون، در این زمینه وجود دارند. در نتیجه، انجام بررسی‌های دقیق و ایجاد آگاهی‌های لازم در خصوص فواید بالقوه داروهای مورد استفاده و عوارض جانبی آن‌ها در بیماران باردار، توسط متخصص قلب ضروری می‌باشد. عدم پذیرش درمان توسط بیمار در صورت الزام درمان اختلال‌های قلبی - عروقی، نه تنها سلامت مادر بلکه سلامت جنین را نیز به خطر می‌اندازد. در این شماره و شماره بعدی، مروری بر تغییرات فارماکوکینتیک داروهای مورد استفاده در بیماری‌های قلبی - عروقی طی دوران بارداری و ایمنی این داروها برای جنین صورت می‌گیرد.

حدود یک سوم از زنان مبتلا به بیماری‌های قلبی، داروهای مورد نیاز برای بیماری‌های قلبی عروقی را طی دوران بارداری مصرف می‌کنند. افزایش حجم پلاسما، کلیرانس کلیوی و فعالیت آنزیم‌های کبدی در زنان باردار، فارماکوکینتیک این داروها را دستخوش تغییر می‌سازد و در اغلب موارد منجر به لزوم افزایش مقدار مصرف مورد نیاز آن‌ها می‌گردد. سلامت جنین طی دوران بارداری یکی از مسایل بسیار مهم می‌باشد و خوشبختانه بسیاری از داروهای مورد استفاده در درمان بیماری‌های قلبی - عروقی می‌توانند با اطمینان طی دوران بارداری مورد مصرف قرار بگیرند اما استثناهایی مانند مقادیر مصرف بالای وارفارین

■ مقدمه

بیماری‌های قلبی - عروقی از جمله دلایل شایع بیماری و مرگ و میر در کشورهای در حال توسعه و توسعه یافته می‌باشند. شیوع این دسته از بیماری‌ها در زنان باردار به دلیل بهبود میزان نجات بیماران مبتلا به اختلال‌های قلبی مادرزادی در میان زنان و افزایش سن بارداری در کشورهای غربی، رو به افزایش است. نارسایی‌های قلبی مانند آریتمی، نارسایی قلبی و ترومبوآمبولی در ۱۰ درصد زنان باردار مبتلا به بیماری‌های قلبی مشاهده می‌گردد. میزان خطر مشکلات قلبی مادر با توجه نوع و شدت بیماری‌های قلبی، متغیر می‌باشد. عوارض زایمان مانند افزایش فشارخون و پره‌اکلامپسی در زنانی که مبتلا به بیماری‌های قلبی می‌باشند، بیشتر است. بسیاری از زنان مبتلا به بیماری‌های قلبی نیازمند مصرف دارو طی دوران بارداری، خواه به صورت مزمن و خواه به صورت درمان کوتاه‌مدت عوارض وابسته به بارداری، می‌باشند. موارد شایعی که در زنان مبتلا به بیماری‌های قلبی، درمان صورت می‌گیرد عبارتند از: آریتمی، نارسایی قلبی، فشار خون بالا، بیماری دریچه‌ای (انسداد دریچه میترال و یا وجود دریچه مصنوعی). به‌طور میانگین، ۳۲ درصد از زنان باردار مبتلا به بیماری‌های قلبی طی دوران بارداری برای مشکلات قلبی‌شان دارو مصرف می‌کنند. مسددهای بتا توسط حدود دو سوم این بیماران مورد مصرف قرار می‌گیرد. سایر داروهای پر مصرف عبارتند از: داروهای ضدانعقاد، مسددهای کانال کلسیم، مدرها و مهارکننده‌های تجمع پلاکتی. تغییرات فیزیولوژیک ناشی از بارداری، خصوصیات فارماکوکینتیک داروها را تغییر می‌دهد. به منظور

جلوگیری از درمان بیش از حد یا درمان ناکافی، درمان دارویی بهینه در مادران مبتلا به بیماری‌های قلبی نیازمند شناسایی تغییرات یاد شده می‌باشد. همچنین، اثرهای بالقوه سمی داروها برای جنین باید مورد توجه قرار گرفته و تغییرات مورد نیاز در درمان صورت پذیرد. مشکلات بیمار طی بارداری نیز نیازمند توجه ویژه می‌باشد. بسیاری از زنان به دلیل ترس از زیان رسیدن به جنین، نسبت به مصرف داروهای نسخه شده خود بی‌میل می‌باشند. در ۳۳ درصد از مادران مبتلا به بیماری‌های قلبی، بر مبنای موارد هشتگانه Morisky Medication Adherence Scale، تبعیت کمی از داروهای نسخه شده گزارش شده است. احتمال عدم تبعیت از تجویز پزشک در میان مادرانی که معتقد هستند که عدم مصرف داروهای تجویز شده بهترین حالت برای جنین‌شان می‌باشد، بیشتر می‌باشد. در حالی که در بسیاری از موارد، عدم مصرف داروهای مورد نیاز نه تنها برای مادر بلکه برای جنین نیز خطرناک می‌باشد. به همین دلیل باید پیش از بارداری، در مورد استفاده از داروها با مادر صحبت نمود. با در نظر گرفتن موارد ذیل می‌توان از به حداقل رسیدن مضرات داروها برای مادر و جنین اطمینان حاصل نمود:

□ فارماکوکینتیک

- ✧ آیا افزایش یا کاهش مقدار مصرف داروی مورد نظر ضروری به نظر می‌رسد؟
- ✧ آیا اثرهای دارو به نظارت و کنترل نیازمند است؟
- تراتوزنیسیته و ایجاد سمیت برای جنین
- ✧ نسبت سود و زیان دارو برای مادر و جنین چه میزان است؟

■ فارماکوکینتیک در دوران بارداری

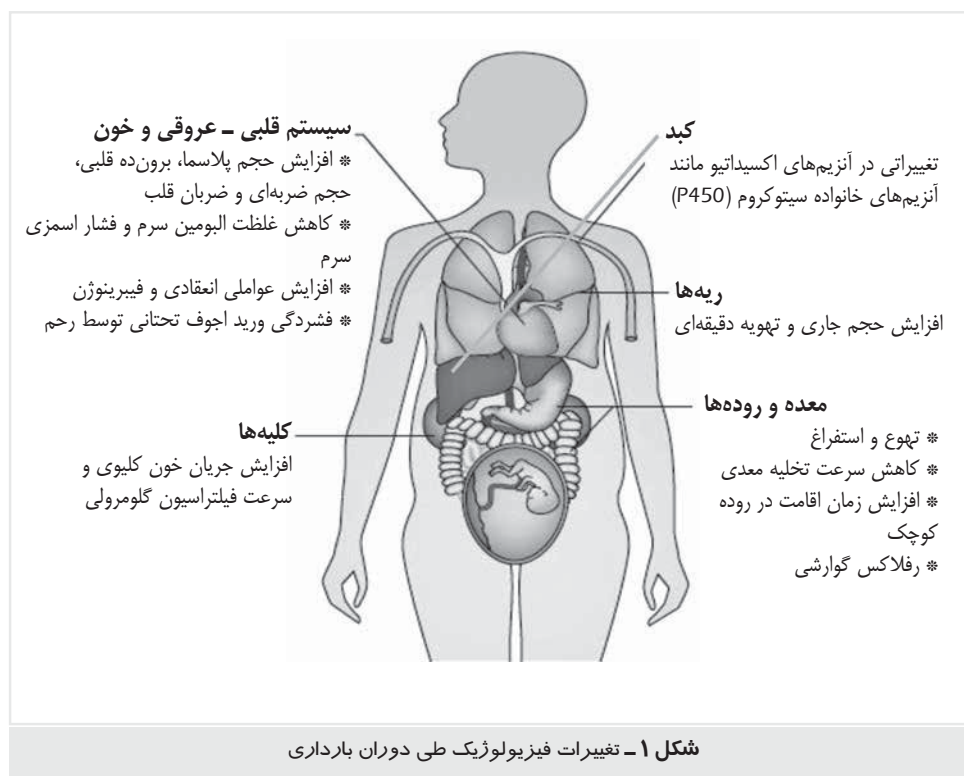
طی دوران بارداری، تغییرات فیزیولوژیک مهمی رخ می‌دهد که به صورت بالقوه می‌توانند منجر به تغییر روندهای جذب، توزیع، متابولیسم و حذف داروها گردند (شکل ۱). این تغییرات می‌توانند منجر به تغییر مقدار مصرف مورد نیاز گردند. فارماکوکینتیک داروها طی دوران بارداری، به دلایل اخلاقی و عملی، به‌طور کامل مورد مطالعه قرار نگرفته است. بنابراین، در مورد بسیاری از داروها، تصمیم‌گیری باید بر مبنای اصول کلی، در نظر گرفتن تغییرهای فیزیولوژیک طی بارداری و

آیا قطع مصرف یا جایگزینی با داروی دیگر، ضروری است؟

پذیرش بیمار

آیا در صورت نگرانی مادر از وجود مضرات دارودرمانی برای جنین، امکان کاهش مقدار مصرف وجود دارد؟

در این مقاله، تغییرهای فیزیولوژیک طی دوران بارداری و اثر آنها بر فارماکوکینتیک داروها، با تمرکز روی داروهای مورد استفاده در بیماری‌های قلبی - عروقی، اثر داروهای مذکور بر سلامتی جنین و مکانیسم‌های مربوط مطالعه گردیده‌اند.



داده‌های فارماکوکینتیک (مانند میزان اتصال به پروتئین، متابولیسم و کلیرانس) داروهای ویژه در زنان غیرباردار صورت گیرد.

■ سیستم قلبی - عروقی

در هفته‌های اول بارداری، حجم پلاسما به دلیل گشادی عروق ناشی از نیتریک اکساید و همچنین باقی ماندن آب و سدیم ناشی از افزایش عملکرد مینرالوکورتیکوئیدها، شروع به افزایش یافتن می‌کند. حجم پلاسما در هفته ۳۲ بارداری به بیشترین مقدار خود، ۵۰-۴۰ درصد بالاتر از میزان اولیه، می‌رسد. افزایش حجم خون همراه با افزایش برون‌ده قلبی که توسط افزایش حجم ضربه‌ای و تعداد ضربان قلب رخ می‌دهد، می‌باشد. در پایان سه ماهه اول، ۷۵ درصد از افزایش نهایی برون‌ده قلبی رخ می‌دهد و افزایش بیشتر در ماه آخر بارداری رخ می‌دهد. افزایش جریان خون به‌طور گسترده در رحم (افزایش ۱۰ برابری)، سینه‌ها (افزایش ۳ برابری) و کلیه‌ها (افزایش ۰/۸ برابری) توزیع می‌گردد، در حالی که جریان خون مغزی و کبدی کمابیش بدون تغییر باقی می‌ماند. افزایش برون‌ده قلبی و گشادی عروق منجر به کاهش مقاومت عروق محیطی و فشار خون می‌گردد. فشار خون بعد از هفته ۲۴-۲۰ بارداری مجدداً افزایش می‌یابد. این کاهش فشار خون به این معنی است که بیمارانی که از قبل مبتلا به فشار خون بالا بوده‌اند، احتمالاً به کاهش موقتی مقدار مصرف داروهای کاهنده فشار خون نیازمند هستند.

افزایش حجم پلاسما هم‌چنین همراه با کاهش غلظت آلبومین سرم می‌باشد که این امر، به خودی

خود، منجر به کاهش فشار اسمزی بخش کلوییدی سرم می‌گردد. در نتیجه، حجم توزیع داروها افزایش می‌یابد که این امر منجر به افزایش مقدار مصرف مورد نیاز داروهای هیدروفیل (مانند آتولول) می‌گردد. کاهش غلظت آلبومین در مورد داروهایی که اتصال به پروتئین بالایی دارند (مانند دیگوکسین)، موجب افزایش میزان داروی آزاد می‌گردد. بنابراین، مقدار مصرف مورد نیاز در مورد این دسته از داروها طی دوران بارداری کاهش می‌یابد. از سوی دیگر، در شرایطی که دارویی اتصال به پروتئین دارد، از طریق کلیه دفع گردد، افزایش کلیرانس کلیوی در بارداری مقدار مصرف مورد نیاز را افزایش می‌دهد (مانند دیگوکسین). چنین اثر متضادی روند تنظیم مقدار مصرف را پیچیده می‌کند.

■ ریه‌ها

میزان حجم جاری و تهویه دقیقه‌ای طی بارداری به میزان ۳۵-۳۰ درصد افزایش می‌یابد. در نتیجه این امر، تعادل اسید و باز تا حدودی به هم ریخته و آلکالوز تنفسی ایجاد شده ممکن است روی میزان اتصال به پروتئین برخی از داروها اثر می‌گذارد. بزرگی و میزان اثر این پدیده در مورد داروهای مورد استفاده در بیماری‌های قلبی - عروقی نامشخص می‌باشد.

■ کلیه‌ها

جریان خون کلیوی طی بارداری تا ۸۰ درصد افزایش می‌یابد و در پایان سه ماهه دوم به حداکثر میزان خود می‌رسد. میزان افزایش سرعت فیلتراسیون گلوبروولی در انتهای سه ماهه اول

می‌گردد که فعالیت آن طی بارداری افزایش می‌یابد. در سه ماهه سوم بارداری، حداکثر غلظت پلاسمایی متوپرولول پس از تجویز خوراکی در حدود ۵۵-۱۲ درصد کمتر از غلظت پلاسمایی آن در وضعیت غیربارداری می‌باشد. بنابراین، ممکن است که طی بارداری نیاز به افزایش مقدار مصرف متوپرولول وجود داشته باشد. تفاوت‌های ژنتیکی ممکن است میزان فراهمی زیستی متوپرولول را طی دوران بارداری بیشتر تغییر دهد. داده‌های اندکی در این زمینه موجود است، اگر چه هیچ اطلاعاتی از متابولیسم متوپرولول طی سه ماهه اول و دوم بارداری وجود ندارد. هیدرالازین اثر عبور اول کبدی متوپرولول را کاهش داده و در نتیجه، موجب افزایش غلظت پلاسمایی آن می‌گردد. فعالیت CYP3A4 که در متابولیسم نیفدیپین نقش دارد، نیز طی دوران بارداری افزایش می‌یابد که منجر به افزایش کلیرانس نیفدیپین خوراکی و کاهش نیمه عمر و حداکثر غلظت پلاسمایی آن طی دوران بارداری می‌گردد. هم‌چنین به دلیل کاهش غلظت آلبومین، میزان نیفدیپین آزاد افزایش می‌یابد. این موارد بیانگر نیاز احتمالی به افزایش مقدار مصرف نیفدیپین در دوران بارداری می‌باشند. دیلتیازم و وراپامیل نیز توسط آنزیم CYP3A4 متابولیزه می‌گردند و انتظار می‌رود که مقدار مصرف مورد نیاز این داروها نیز طی دوران بارداری افزایش یابد اما هیچ‌گونه اطلاعاتی در مورد زنان باردار در مورد این ترکیب‌های وجود ندارد. میزان تولید ایزوآنزیم کبدی وابسته به پروژسترون UGT1A1 که متابولیسم لابتالول را کنترل می‌کند، طی دوران

تا ۵۰ درصد می‌رسد. در نتیجه، داروهایی که دفع کلیوی دارند، طی دوران بارداری نیمه عمر کوتاه‌تری خواهند داشت. با در نظر گرفتن این که غیر از کلیرانس کلیوی، روندهای دیگری مانند جذب و میزان اتصال به پروتئین نیز طی بارداری تغییر می‌کند، برآیند اثر این تغییرات در مورد داروهای مختلف، متفاوت می‌باشد. داروهای مورد استفاده در درمان بیماری‌های قلبی - عروقی که از طریق کلیه دفع می‌گردند، شامل: آنتولول، دالتپارین، دیگوکسین، انوکسپارین، فوروزماید و سوتالول می‌باشند. میزان مقدار مصرف دالتپارین، انوکسپارین و سوتالول طی دوران بارداری نیازمند افزایش می‌باشد. اگرچه فوروزماید به‌طور عمده توسط دفع کلیوی حذف می‌گردد، مطالعه‌های کمی نشان داده‌اند که میزان نیمه عمر این دارو طی بارداری دستخوش تغییر نمی‌گردد.

■ کبد

آنزیم‌های اکسیداتیو کبدی شامل ۵۰ آنزیم خانواده سیتوکروم P-450، متابولیسم بسیاری از داروها را تحت تأثیر قرار می‌دهند. شش آنزیم از این خانواده، متابولیسم ۹۰ درصد داروها را کنترل می‌کنند و از میان آن‌ها، دو آنزیمی که در متابولیسم داروهای قلبی - عروقی مهم‌ترین نقش را دارند، CYP2D6 و CYP3A4 می‌باشند. پلی‌مورفیسم ژنتیکی سهم به‌سزایی در تفاوت فعالیت آنزیم‌های سیتوکروم P-450 در میان افراد مختلف دارد. طی دوران بارداری نیز تغییراتی در این سیستم‌های آنزیمی رخ می‌دهد. متوپرولول از طریق آنزیم CYP2D6 متابولیزه

بارداری افزایش می‌یابد. بنابراین، احتمالاً مقدار مصرف مورد نیاز لابتالول نیز طی دوران بارداری افزایش می‌یابد، اگر چه اطلاعات تأییدکننده‌ای در دسترس نمی‌باشد.

■ معده و روده

در اوایل بارداری، تهوع و استفراغ مشاهده شده در برخی از مادران باردار جذب دارو را مهار می‌کند. تأخیر در تخلیه معده، افزایش مدت زمان عبور از روده کوچک و رفلاکس گوارشی نیز میزان فراهمی زیستی داروها را تحت تأثیر قرار می‌دهند. کاهش حداکثر غلظت سرمی و افزایش زمان لازم برای دستیابی به حداکثر غلظت سرمی، هر دو می‌توانند رخ دهند. میزان فراهمی زیستی داروها می‌تواند توسط آهن و فرآورده‌های آنتی‌اسید که به‌طور معمول طی بارداری نسخه می‌گردند، بیشتر کاهش یابد.

■ خون و سیستم عروقی

طی دوران بارداری به دلیل افزایش میزان عواملی انعقادی و فیبرینوژن و هم‌چنین کاهش جریان خون وریدی ناشی از فشردگی اجوف تحتانی به دلیل بزرگ شدن رحم، میزان انعقاد خون افزایش می‌یابد. در نتیجه، میزان بروز ترومبوآمبولی وریدی در دوران بارداری افزایش می‌یابد. افزایش عملکرد انعقادی و تغییر فارماکوکینتیک داروها در دوران بارداری می‌تواند منجر به تغییر میزان مقدار مصرف مورد نیاز داروهای ضد انعقاد گردد. هپارین‌های با وزن مولکولی کم از طریق کلیه دفع می‌گردند و اثبات شده که میزان مقدار مصرف مورد نیاز دالتپارین

و انوکسپارین در دوران بارداری افزایش می‌یابد. افزایش مشابه مقدار مصرف مورد نیاز در مورد سایر هپارین‌های با وزن مولکولی کم نیز انتظار می‌رود. متابولیسم آنتاگونیست‌های ویتامین K (acenocoumarol, phenprocoumon, and warfarin) به‌طور گسترده توسط ویتامین K اپوکسید ردوکتاز و CYP2C9 تعیین می‌گردد. تفاوت‌های ژنتیکی منجر به مقادیر مصرف مورد نیاز متفاوت از آنتاگونیست‌های ویتامین K در میان بیماران مختلف می‌گردد. افزایش عملکرد CYP2C9 طی بارداری می‌تواند منجر به کاهش غلظت پلاسمایی این داروها گردد و در اغلب موارد نیاز به افزایش مقدار مصرف می‌باشد. در مورد زانی که به منظور پیشگیری و یا درمان ترومبوآمبولی وریدی نیازمند استفاده از فرآورده‌های ضدانعقادی می‌باشند، استفاده از هپارین‌های با وزن مولکولی کم به دلیل اثر بخشی و ایمنی ثابت شده و عوارض جانبی کمتر برای جنین، نسبت به آنتاگونیست‌های ویتامین K ارجحیت دارد. بر مبنای دستورالعمل انجمن قلب اروپا (ESC)، در دوران بارداری، ارزیابی هفتگی اثر فرآورده‌های ضد انعقاد توصیه می‌گردد.

■ داروهای قلبی - عروقی و سلامتی جنین

□ تراتوژنیسیته

باور قدیمی مبنی بر این که جفت از مواجهه جنین با داروهای مورد استفاده توسط مادر ممانعت به عمل می‌آورد، در سال ۱۹۶۳، زمانی که تولیدومید منجر به بروز نواقص مادرزادی شدید در هزاران کودک شد، از میان رفت. در نتیجه، کلیه داروها به اشتباه به صورت ترکیب‌های بالقوه تراتوژن

به صورت گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرد، بروز اختلال‌های مادرزادی در موارد محدود ممکن است بیانگر شیوع طبیعی اختلال مربوط در جمعیت باشد. در مقابل، در مواردی که استفاده از دارویی رایج نمی‌باشد و اختلال‌های گزارش شده اندکی در دسترس می‌باشد، یافتن ارتباط میان مصرف داروی مذکور و اختلال مشاهده شده آسان‌تر می‌باشد. مطالعه‌های اپیدمیولوژیک از جمله منابع اطلاعاتی در زمینه تراتوژنیسیته داروها می‌باشند.

□ طبقه‌بندی FDA

تا قبل از ۴ دسامبر سال ۲۰۱۴، طبقه‌بندی FDA به طور گسترده برای توصیف خطر داروها برای جنین به کار رفته است. این سیستم ۵ گروه را شامل می‌گردد: A (ایمن‌ترین)، B، C، D و X (عدم استفاده). هیچ یک از داروهایی که به صورت معمول در درمان داروهای قلبی - عروقی مورد استفاده قرار می‌گیرند، در دسته داروهای گروه A قرار نمی‌گیرند. در حدود ۲۵ درصد در گروه B و در حدود ۵۰ درصد در گروه C جای می‌گیرند و سایر داروهای فوق در گروه D و X قرار می‌گیرند. این طبقه‌بندی FDA به دلایل متعدد مورد انتقاد قرار گرفته است. اول این که، بسیاری از داروها در گروه C قرار می‌گیرند، بدین معنی که اطلاعات کافی در مورد ایمنی داروی مورد نظر در بارداری انسان وجود ندارد و در نتیجه، هیچ‌گونه راهنمایی‌ای ارائه نمی‌گردد. در این گونه موارد، فراهم کردن اطلاعات اندکی که در دسترس باشد، به استفاده از سیستم طبقه‌بندی ناکارآمد ارجحیت دارد. دوم این که، طبقه‌بندی FDA در اغلب موارد بسیار ساده بود، زیرا اثر داروها در سه ماهه اول، دوم

تصور شدند. در واقع، تنها حدود ۳۰ دارو در انسان، پس از مصرف مقادیر مصرف درمانی، به صورت داروی تراتوژن شناخته شده‌اند. این که یک دارو خطرهایی برای جنین به همراه داشته باشد یا خیر، به نوع دارو، مقدار مصرف مصرفی و زمان تجویز بستگی دارد. آثار تراتوژن عمدتاً به دنبال مواجهه با داروها در سه ماهه اول، به استثنای ۲ هفته اول بارداری، مشاهده می‌گردد. اگرچه برخی از داروها مانند مهارکننده‌های آنزیم میدل آنژیوتانسین در زمان‌های بعدی بارداری نیز آثار مخربی از خود نشان می‌دهند. عوارض جانبی یک دارو بر جنین در اغلب موارد بلافاصله پس از تولد آشکار می‌گردد. با این حال، برخی از داروها عوارض تأخیری از خود بروز می‌دهند. شناخته شده‌ترین مثال در این زمینه، اگرچه بی‌ربط با داروهای قلبی - عروقی، diethyl-stilbestrol می‌باشد که منجر به ایجاد ناباروری و افزایش خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم و واژن در زنانی می‌شود که طی دوران جنینی خود با این ترکیب مواجه شده‌اند. تنها داده‌های در دسترس در خصوص تراتوژن بودن داروها حاصل مطالعه‌های حیوانی می‌باشند. دارویی که در حیوانات تراتوژن نباشد، معمولاً در مورد انسان هم ایمن می‌باشد. اگرچه دارویی که در حیوان، به‌ویژه با مقادیر مصرف بالا، تراتوژن باشد می‌تواند در مقادیر مصرف درمانی در انسان داروی ایمنی باشد. متأسفانه، در مورد بسیاری از داروها اطلاعات ناقصی در خصوص عوارض جنینی وجود دارد. اطلاعات مربوط به اثرهای تراتوژن داروها در انسان در ابتدا در گزارش‌های موردی یافت می‌گردد و تفسیر آن‌ها می‌تواند مشکل باشد. زمانی که دارویی

در حیوانات ایمن می‌باشد، علی‌رغم عدم وجود اطلاعات کافی در انسان در گروه B طبقه‌بندی شده است. به منظور پاسخ‌دهی به این مشکلات، در ۴ دسامبر سال ۲۰۱۴، FDA قوانین مربوط به بخش بارداری و شیردهی موجود در پرچسب داروها را تغییر داد. از آن پس، طبقه‌بندی‌های A، B، C، D و X مورد استفاده قرار نمی‌گیرند و به عنوان جایگزین، خلاصه‌ای از خطرهای هر دارو طی دوران بارداری و شیردهی همراه با بحث در خصوص داده‌های در دسترس ارائه شده است تا بتواند به متخصصان امر در خصوص انتخاب مناسب دارو و ارائه مشاوره به زنان باردار کمک کند. با این حال، بسیاری از متن‌های علمی موجود و دستورالعمل‌های رایج همچنان بر مبنای سیستم قبلی بنا شده‌اند (کادر ۱).

و سوم بارداری از یکدیگر افتراق داده نمی‌شد. برای مثال، وارفارین بر مبنای آثار تراژوژن آن در سه ماهه اول، در گروه X طبقه‌بندی شده بود. در حالی که این دارو در سه ماهه دوم و سوم کاملاً ایمن می‌باشد. سوم این که به نظر می‌رسد که این طبقه‌بندی بر مبنای اشخاص می‌باشد: مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین که در تمام دوران بارداری با اختلال‌های جنینی شدیدی مرتبط می‌باشند، در گروه D جای می‌گیرند در حالی که استاتین‌ها که در مطالعه‌های حیوانی، و نه در مطالعه‌های انسانی، تراژوژن شناخته شده اند در گروه X طبقه‌بندی شده بودند. چهارم این که این طبقه‌بندی در برخی از موارد داروها را (به اشتباه) به صورت ایمن طبقه‌بندی کرده است. برای مثال کلوییدوگرل که طی دوران بارداری

کادر ۱ - طبقه‌بندی داروها در دوران بارداری براساس FDA

دسته A: مطالعه‌های کافی و تحت کنترل، هیچ خطری را برای جنین در سه ماهه اول بارداری مشخص نکرده و هیچ دلیلی از خطر در سه ماهه آخر آشکار نیست.
دسته B: مطالعه‌های تکثیر حیوانات هیچ‌گونه خطری را برای جنین شناسایی نکرده و مطالعه‌های کافی در زنان باردار انجام نشده است. یا مطالعه‌های حیوانی عوارض جانبی نشان داده که در مطالعه‌های کنترل شده در زنان تأیید نشده‌اند.
دسته C: مطالعه‌های تکثیر حیوانات، اثرهای نامطلوبی را روی جنین نشان داده‌اند و مطالعه‌های کافی و کنترل شده ای در انسان وجود ندارد یا مطالعه‌هایی در مورد زنان یا حیوانات وجود ندارد؛ داروها باید تنها در صورتی ارائه شوند که مزایای بالقوه آن‌ها، خطرهای بالقوه‌شان برای جنین را توجیه کنند.
دسته D: داده‌های مربوط به عوارض جانبی منتج از تحقیق یا تجربه بازار مصرف یا مطالعه‌های انجام شده در انسان اثرهای نامطلوب روی جنین را نشان داده‌اند، اما مزایای بالقوه ممکن است، علی‌رغم خطرها، استفاده از دارو در خانم‌های باردار را تضمین نماید.
دسته X: مطالعه‌های انسانی یا حیوانی، ناهنجاری‌های جنینی را نشان داده‌اند و یا براساس اطلاعات مربوط به عوارض جانبی منتج از تحقیق یا تجربه بازار، شواهد مثبت در مورد خطر برای جنین انسان مصرف وجود دارد و خطر استفاده از دارو در زنان باردار به‌طور مشخص بیش از منافع بالقوه آن‌ها می‌باشند.

جنینی در زنانی که دارو مصرف می‌کردند و افرادی که دارویی مصرف نمی‌کردند، مشابه بود. استفاده از مسددهای بتا در مادران باردار (در مقایسه با مادرانی که از این ترکیبها استفاده نمی‌کردند)، با ۱۰۰ گرم کاهش وزن در هنگام تولد در ارتباط بوده است. با این حال، میزان این کاهش وزن، وابسته به بیماری اصلی بوده و هیچ اثری در زنانی که برای پرفشاری خون یا بیماری آئورت، مسددهای بتا را مصرف می‌نمودند، مشاهده نشده است (یا اثر کوچکی مشاهده گردیده است)، در حالی که در زنان مبتلا به بیماری دریچه‌ای، این اثر واضح بوده است. این یافته نشان می‌دهد که بیماری زمینه‌ای در مادر و نه اثر مسدد بتا، احتمالاً با کاهش وزن هنگام تولد مرتبط است. محدودیت رشد داخل رحمی و وجود جنینی که با توجه سن بارداری، کوچک است، از جمله عوارض شناخته شده بیماری قلبی مادر است. رابطه بین این پیامدها و استفاده از داروها توسط مادر، گاهی اوقات، اما نه همیشه، نشان داده شده است.

■ مسدودکننده‌های گیرنده بتا (مسدد بتا)

بر اساس گزارش ROPAC، مسددهای بتا سهمی معادل دو سوم از کل داروهای به کار رفته در درمان بیماری‌های قلبی - عروقی در دوران بارداری را به خود اختصاص می‌دهند. مسددهای بتا برای درمان آریتمی، فشار خون بالا و گشادی آئورت به کار می‌روند. در یک بررسی جامع‌نگر متشکل از ۱۲ مطالعه روی زنان بارداری که در سه ماهه آغازین بارداری از مسددهای بتا استفاده کرده بودند، نشان داد که به دنبال مصرف مسددهای بتا، میزان

■ مطالعه‌های مربوط به زنان باردار مبتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی

در یک مطالعه گسترده گذشته‌نگر روی ۱۳۰۲ مورد بارداری کامل در میان زنان مبتلا به بیماری‌های قلبی مادرزادی، استفاده از داروهای مرتبط با مشکلات قلبی آن‌ها، منجر به ایجاد عوارض در مادر (مانند آریتمی و نارسایی قلبی) و جنین (مانند وزن کم در زمان تولد و تولد پیش از موعد) شده است. یافته‌های مشابهی در جمعیت زنان مبتلا به تترالوژی فالوت گزارش شده است (۴۶). اگر چه این ارتباطها به‌طور عمده مربوط به مصرف داروها قبل از بارداری، وجود یک بیماری بنیادین پیچیده و پیامدهای آن بودند. مصرف دارو در ۱۳۲۱ مورد بارداری در میان زنانی که بیماری‌های ساختاری قلب داشتند، توسط ROPAC گزارش شده است. در ۳۲ درصد از زنان، طی بارداری، دارو مصرف شده است؛ مسددهای گیرنده بتا (مسدد بتا) در ۲۲ درصد از موارد، داروهای ضدآریتمی در ۸ درصد از موارد و مدرها در ۷ درصد از موارد. مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین تنها در ۲/۸ درصد از موارد و استاتین‌ها در ۰/۵ درصد از موارد استفاده شده بودند. استفاده از دارو به‌طور معنی‌داری با حوادث نامطلوب جنینی (مرگ، تولد پیش از موعد، یا وزن کم هنگام تولد) مرتبط بوده است. این ارتباط پس از کنار گذاشتن ضد انعقادها و بعد از اصلاح پارامترهای مربوط به بارداری و قلب (از جمله پره اکلامپسی، سیگار کشیدن، نارسایی قلبی، بیماری زمینه‌ای، نارضایتی‌های قلبی و وابسته به بارداری)، همچنان قابل توجه است. میزان ناهنجاری‌های

وقوع کلی ناهنجاری‌های جنینی یا ناهنجاری‌های شدید افزایش نمی‌یابد. اگرچه وقوع نقایص مرتبط با اعضا (نقص سیستم قلبی - عروقی، شکاف لب یا کام و نقص در لوله عصبی) در میان فرزندان که مادران آن‌ها با مسددهای بتا درمان شده بودند، شایع‌تر بوده است. در این مقوله، اثبات رابطه علت و معلولی کاری دشوار بوده است، زیرا موارد مصرف همیشه مشخص نبوده و بیماری‌های زمینه‌ای نیز می‌توانند با ایجاد این‌گونه ناهنجاری‌ها در ارتباط باشند. بر مبنای نتایج حاصل از این بررسی جامع‌نگر، به نظر می‌رسد که استفاده از مسددهای بتا در دوران بارداری به‌طور اساسی منجر به افزایش خطر بروز نقایص مادرزادی نمی‌گردد (اگرچه نمی‌توان افزایش ناچیز احتمال وقوع را نادیده گرفت).

یک دغدغه مهم در مورد استفاده از مسددهای بتا در دوران بارداری، ارتباط آن با کاهش سرعت رشد جنین می‌باشد. این نتیجه توسط ROPAC و سایر مطالعه‌ها نشان داده شده است. در اداره ثبت Quebec، از میان ۴۸۸۸۹ جنین، ۷۴۴۵ مورد با توجه سن بارداری مربوط، کوچک بودند و بعد از اصلاح عوامل مخدوش‌کننده، ارتباط درمان با داروهای کاهنده فشار خون مشخص شد. ارتباط ذکر شده در مورد ترکیب‌های اختصاصی β_1 ، از همه قوی‌تر بوده است. یک گزارش دیگر از بانک اطلاعاتی باروری دانمارک، شامل ۹۱۱۶۸۵ تولد می‌باشد. مواجهه با مسددهای بتا در مورد ۲۴۵۹ بارداری شناسایی شده و با کاهش اندازه با توجه به سن بارداری، تولد زود هنگام و مرگ قبل از تولد مرتبط بوده است. لایبتالول در مقایسه با سایر

ترکیب‌های این خانواده ایمن‌تر نبوده است. این دو مطالعه از مزیت تعداد بالای بیمار برخوردار بوده‌اند، اما این مطالعه‌ها تصادفی نبوده و اثر عوامل مخدوش‌کننده مرتبط با تجویز را نمی‌توان نادیده گرفت. در یک مطالعه مروری، اثر مصرف داروهای کاهنده فشار خون در دوران بارداری روی مادر و جنین، در زنانی با فشار خون بالای خفیف تا متوسط (فشار خون سیستولی ۱۶۹-۱۴۰ میلی‌متر جیوه و فشار خون دیاستولی ۱۰۹-۹۰ میلی‌متر جیوه) مورد مطالعه قرار گرفته است. این مطالعه مروری متشکل از ۴۶ کارآزمایی تصادفی و مجموعاً ۴۲۸۲ زن بوده است. داروهای کاهنده فشار خون شامل مسددهای بتا، هیچ اثری بر پیامدهای جنینی (مرگ، کاهش سرعت رشد و تولد پیش از موعد) نداشتند. مزیت مصرف این داروها برای مادر، کاهش خطر بروز افزایش شدید فشار خون بوده است و در این موارد، مسددهای بتا نسبت به متیل‌دوپا مؤثرتر بوده‌اند. در مورد سایر پیامدهای مربوط به مادر از جمله پره اکلامپسی، تفاوتی مشاهده نشده است. اگرچه در این مطالعه‌ها، تمرکز روی زنانی که به‌صورت زمینه‌ای به مشکل‌های قلبی - عروقی مبتلا داشته‌اند، نبوده است. اغلب بیماران افزایش فشار خون وابسته به بارداری داشته و تنها در نیمه دوم بارداری درمان شده بودند. در یک مطالعه در دانمارک روی ۱۷۵ زن باردار مبتلا به بیماری‌های قلبی، مصرف مسددهای بتا به‌طور مستقل با کاهش اندازه مرتبط با سن بارداری در ارتباط بوده است. نوزادانی که در دوران قبل از تولد در مواجهه با مسددهای بتا قرار گرفته بودند، ۸/۶ درصد سبک‌تر از سایرین بودند. جالب توجه است که در

حاصل از آزمایش‌های حیوانی نشان می‌دهند که آثار مستقیم مسددهای بتا بر تکامل قلبی جنین و ضربان قلب جنین، به صورت منفی، برون ده قلبی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. همچنین، مسددهای بتا ممکن است به واسطه کاهش برون ده قلبی مادر، با تأثیر منفی بر جریان خون رحمی - جفتی، رشد جنین را محدود سازند. در واقع، نشان داده شده که دارو درمانی بیماری‌های قلبی - عروقی (عمدتاً مسددهای بتا) در زنانی که بیماری‌های قلبی مادرزادی دارند، با نقصان جریان خون رحمی - جفتی مرتبط می‌باشد. نقصان جریان خون رحمی - جفتی توأم با مقاومت بالای بستر عروقی جفت، منجر به کاهش سرعت رشد جنین و افزایش فشار خون بارداری، در مادر گردد.

با این وجود، همچنین بحث‌هایی بر سر تأثیر مثبت مسددهای بتا بر برون ده قلبی جنین وجود دارد. نشان داده شده که عدم کارآیی بطن راست و نارسایی دریچه، با نقصان جریان خون رحمی - جفتی و محدودیت رشد جنین در بیماران مبتلا به مشکل‌های مادرزادی قلب مرتبط می‌باشد. برون ده قلبی ممکن است با جریان خون رحمی - جفتی مرتبط باشد. هنگامی که مسددهای بتا برون ده قلبی را بهبود می‌بخشند، برای مثال، در بیمارانی که مبتلا به تنگی دریچه میترال هستند، آثار مثبت روی جنین از طریق بهبود عملکرد قلبی، ممکن است بیشتر از آثار منفی و مستقیم مسددهای بتا باشند.

■ متیل دوپا

متیل دوپا یک ترکیب α_2 - آدرنژیک بوده و به طور گسترده در مادران باردار مبتلا به فشار خون

یک زیرگروه شامل ۶۹ خانم بدون بیماری قلبی ساختاری، اما با تاکی آریتمی ایزوله شده، مسددهای بتا تنها عامل پیش‌بینی مستقل، برای محدود شدن رشد جنین بودند. اگر چه این یافته نشان می‌دهد که مصرف مسددهای بتا بر رشد جنین تأثیر می‌گذارد، استفاده از این داروها به سادگی می‌تواند یک نشانگر غیرمستقیم آریتمی‌های شدید باشد که این آریتمی‌ها با اختلال همودینامیک همراه بوده که سبب رشد کند جنین می‌شود. اگر چه داده‌های مربوط به ارتباط بین استفاده از مسددهای بتا توسط مادر و کوچک بودن با توجه به سن بارداری کاملاً سازگار نمی‌باشند، به نظر نمی‌رسد که اثرهای گزارش شده به اندازه کافی بزرگ باشند تا از اهمیت بالینی برخوردار باشند و به طور کلی، نمی‌تواند دلیل عدم تجویز این دارو در زمانی که مصرف آن برای مادر مفید است، باشد. استفاده مادر از مسددهای بتا با هیپوگلیسمی، برادیکاردی و هیپوتانسیون در نوزادان همراه است. خطر ابتلا به این مشکل‌های قابل کنترل، در نوزادان نارس بیشتر است. در نتیجه، نوزادان مادرانی که از مسددهای بتا استفاده می‌کنند، باید برای این اثرها مورد بررسی قرار بگیرند. لابتالول و متوپرولول، با توجه به مصرف گسترده‌ای که در دوران بارداری داشته‌اند، داروهای ترجیحی برای استفاده در زنان باردار هستند. از آن جایی که مصرف آتنولول با نقایص مادرزادی همراه است، برای این بیماران توصیه نمی‌شود.

□ مکانیسم عوارض جانبی جنینی

مکانیسم‌های متعددی بر آثار منفی و بالقوه مسددهای بتا بر رشد جنین تأکید دارند. شواهد

کادر ۲ - دارودرمانی فشار خون بالا در دوران بارداری
* مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین، مسددهای گیرنده آنژیوتانسین و مهارکننده‌های رنین در دوران بارداری منع مصرف دارند.
* لابتالول، متیل دوبا و متوپرولول داروهای خط اول کاهنده فشار خون می‌باشند.
* نیفدیپین و سایر مسددهای کانال کلسیمی، داروهای خط دوم کاهنده فشار خون می‌باشند.
* داروهای ادرارآور توصیه نمی‌شوند.
* نوزادان تازه متولد شده که در رحم در مواجهه با مسددهای بتا بوده‌اند، باید به لحاظ وجود هیپوگلیسمی و برادیکاردی مورد بررسی قرار گیرند.

جنینی گردند. آثار جنینی این داروها شامل ناهنجاری‌های تکاملی صورت، اسکلت و سیستم عصبی مرکزی و هم چنین خونریزی می‌باشد. میزان وقوع ناهنجاری‌های جنینی به دنبال مصرف آنتاگونیست‌های ویتامین K در سه ماهه آغازین بارداری، بر اساس ۲ مقاله مروری منتشر شده در دهه گذشته، ۶ درصد می‌باشد. در مطالعه‌های بعدی، احتمالاً به دلیل استفاده از مقادیر مصرف کمتر، میزان وقوع کمتری گزارش شده است. شواهد حاکی از آن است که میزان بروز مشکل‌های جنینی وابسته به مصرف آنتاگونیست‌های ویتامین K، وابسته به مقدار مصرف می‌باشد. در یک مرور سیستماتیک منتشر شده در سال ۲۰۱۴ روی ۴۹۴ مورد بارداری، میزان وقوع آسیب‌های جنینی در مادرانی که مقدار مصرف مصرفی روزانه کمتر از ۵ میلی گرم داشته‌اند، ۰/۹ درصد گزارش شده است. در مادرانی که در دوران بارداری، آنتاگونیست‌های ویتامین K را مصرف کرده‌اند، میزان سقط جنین نیز افزایش یافته است و این پدیده تنها محدود

بالا تجویز می‌گردد. متیل دوبا برای جنین، ایمن بوده و در نتیجه، به عنوان داروی خط اول برای درمان فشار خون بالای مادر طی بارداری مطرح می‌باشد. اگرچه، این دارو همیشه مؤثر نمی‌باشد. از دیگر داروهای خط اول برای درمان فشار خون بالا می‌توان به متوپرولول و لابتالول اشاره کرد (کادر ۲).

■ فرآورده‌های ضد انعقادی

□ اثر بر جنین

در زنان باردار مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی، بیماری دریچه‌ای قلبی (به‌ویژه در مواردی که دریچه مصنوعی کار گذاشته شده است)، نارسایی قلبی، هیپرتانسین ریوی، بیماری‌های قلبی مادرزادی (مانند جریان فونتان)، یا ترومبوز وریدی یا آمبولی ریوی، درمان با فرآورده‌های ضد انعقاد به کار می‌رود. آنتاگونیست‌های ویتامین K، از جفت عبور کرده و تنها در صورت مصرف در سه ماهه آغازین بارداری، می‌توانند منجر به آسیب‌های

به سه ماهه آغازین بارداری نمی‌باشد. به نظر می‌رسد که میزان بروز سقط جنین وابسته به مقدار مصرف می‌باشد، میزان وقوع سقط جنین به دنبال مصرف مقادیر مصرف کم وارفارین (کمتر از ۵ میلی‌گرم)، ۱۳/۴ درصد گزارش شده است که مشابه با زنان سالم است. در حالی که ۳۳ درصد از زنانی که مقادیر مصرف نامحدود وارفارین را مصرف کرده‌اند، به سقط جنین دچار شده‌اند. اگر چه این نتایج در بین مطالعه‌های مختلف، متفاوت می‌باشد. هپارین غیرفراکشنه و هپارین با وزن مولکولی کم، از جفت عبور نکرده و بنابراین، با آسیب‌های جنینی در ارتباط نمی‌باشند. همان‌طور که انتظار می‌رود، در هر دو مورد آنتاگونیست‌های ویتامین K و هپارین، احتمال وقوع خونریزی در مادر افزایش می‌یابد. هماتوم داخل رحمی، میزان وقوع سقط جنین، زایمان زودرس و کاهش سرعت رشد جنین را افزایش می‌دهد. زایمان طبیعی در زنانی که از آنتاگونیست‌های ویتامین K مصرف می‌کنند، ممنوع می‌باشد، زیرا اثرهای ضدانعقادی حاصل روی جنین، احتمال وقوع خونریزی مغزی را در حین تولد افزایش می‌دهد.

□ آمبولی ریوی و ترومبوز وریدی

برای زنانی که در دوران بارداری، آمبولی ریوی و ترومبوز وریدی را تجربه می‌کنند، یک مقدار مصرف درمانی از هپارین با وزن مولکولی پایین، انتخاب درمانی است. میزان اثر بخشی و ایمنی این دسته دارویی در یک مطالعه مروری روی ۱۷۴ بیمار، نشان داده شده است. احتمال عود مجدد ترومبوآمبولی وریدی تنها ۱/۱۵ درصد بوده است، خونریزی قابل توجه (بیش از ۵۰۰

میلی‌لیتر خونریزی) در ۱/۷۲ درصد رخ داده است. از آن جایی که هپارین‌های با وزن مولکولی کم از راه کلیه دفع می‌گردند، طی بارداری نیاز به افزایش مقدار مصرف آن‌ها به وجود می‌آید. دالتپارین و انوکسپارین در زنان باردار باید ۲ بار در روز تجویز شوند، با حداکثر سطح anti-Xa بین ۱/۲-۰/۶ واحد در میلی‌لیتر. زنانی که احتمال وقوع آمبولی ریوی و ترومبوز وریدی در دوران بارداری، در آن‌ها بالا است (بر اساس معیارهای مشخص شده توسط Royal College of Obstetricians and Gynaecologists)، باید یک مقدار مصرف پیشگیرانه از هپارین با وزن مولکولی پایین (۵۰ واحد دالتپارین به ازای هر کیلوگرم توده بدنی، یا ۰/۵ واحد انوکسپارین به ازای هر کیلوگرم توده بدنی، ۲ بار در روز) دریافت کنند. با توجه به نتایج حاصل از یک مطالعه مروری روی ۲۶۰۳ زن باردار، به نظر می‌رسد که روش مصرف فوق از اثربخشی و ایمنی خوبی برخوردار است. دستورالعمل‌های ESC نشان داده‌اند که نظارت بر سطح anti-Xa در زنان بارداری که برای آمبولی ریوی و ترومبوز وریدی درمان می‌شوند، امری خردمندانه و منطقی است. انجام نظارت فوق در مواردی که مقدار مصرف پیشگیرانه تجویز می‌شود، ضرورت ندارد.

□ دریچه مکانیکی مصنوعی

زنان بارداری که دریچه‌های قلب مصنوعی دارند، باید به دقت توسط تیمی از متخصصان مختلف مورد ارزیابی قرار بگیرند. اطلاعات موجود در خصوص این بیماران، مبین آن است، که احتمال وقوع ترومبوز دریچه در میان مصرف‌کنندگان آنتاگونیست‌های ویتامین K، کمتر از گروهی است

باید مورد بررسی‌های بیشتر قرار گیرد. به نظر می‌رسد که هپارین با وزن مولکولی پایین در مقایسه با آنتاگونیست‌های ویتامین K، با احتمال کمتر سقط جنین مرتبط باشد (۱۰-۰ درصد). اطلاعات کمی در خصوص میزان وقوع ترومبوز دریچه، در مواردی که مصرف هپارین با وزن مولکولی پایین همراه با ارزیابی سطح anti-Xa در سه ماهه آغاز بارداری، صورت گرفته و پس از آن آنتاگونیست‌های ویتامین K مصرف شده‌اند، موجود می‌باشد. تنها ۵۶ مورد در منابع گزارش شده‌اند که میزان وقوع ترومبوز دریچه در آن‌ها، ۳/۶ درصد بوده است. هنگامی که در سه ماهه اول بارداری به جای هپارین با وزن مولکولی پایین، از هپارین غیرفراکشنه استفاده شده، میزان وقوع ترومبوز دریچه افزایش یافته و به ۹/۵ درصد رسیده است. بر اساس این که مصرف آنتاگونیست‌های ویتامین K در سه ماه دوم و سوم بارداری، با احتمال کم وقوع ترومبوز دریچه و استفاده از هپارین غیرفراکشنه و هپارین با وزن مولکولی کم در دوران بارداری، با احتمال زیاد وقوع ترومبوز دریچه مرتبط می‌باشند، پیشنهاد کلی بر مبنای دستورالعمل AHA/ACC و ESC، علی‌رغم افزایش احتمال وقوع سقط جنین، استفاده از آنتاگونیست‌های ویتامین K در دومه ماه دوم و سوم بارداری در تمام زنانی که دریچه قلب مصنوعی دارند، می‌باشد. برای سه ماهه آغازین بارداری، هر دو دستورالعمل فوق‌الذکر، مقادیر مصرف کم آنتاگونیست‌های ویتامین K (روزانه به میزان کمتر از ۲ میلی‌گرم acenocoumarol، کمتر از ۳ میلی‌گرم phenprocoumon و کمتر از ۵ میلی‌گرم وارفارین) همراه با ارزیابی دقیق INR یا مقدار مصرف

که از هپارین غیرفراکشنه یا هپارین با وزن مولکولی پایین استفاده می‌کنند. احتمال ترومبوآمبولی در میان مصرف‌کنندگان آنتاگونیست‌های ویتامین K بین صفر تا ۴ درصد متغیر می‌باشد. داده‌های مرتبط با مصرف هپارین غیرفراکشنه، محدود بوده و احتمال وقوع ترومبوآمبولی مادر بین ۹ تا ۳۳ درصد گزارش شده است. هپارین‌های با وزن مولکولی پایین نیز با وقوع بالای ترومبوز دریچه مرتبط می‌باشند، به‌ویژه در زمانی که سطح anti-Xa مورد ارزیابی قرار نگرفته باشد. در میان ۱۱۱ موردی که از هپارین‌های با وزن مولکولی پایین طی بارداری استفاده کرده و ارزیابی سطح anti-Xa صورت گرفته و بر مبنای حداکثر سطح anti-Xa، تنظیم مقدار مصرف انجام شده است، میزان وقوع ترومبوز دریچه مصنوعی ۹ درصد بوده است. اگرچه ترومبوز دریچه، همراه سطوح کافی anti-Xa نیز گزارش شده است. نشان داده شده که حداقل سطوح anti-Xa در زنان باردار، ممکن است در محدوده‌های زیر گستره درمانی باشند، حتی در مواردی که حداکثر سطح anti-Xa کافی است. برخی از متخصصان توصیه می‌کنند که تنظیم مقدار مصرف، بر مبنای حداکثر و حداقل سطح anti-Xa صورت گیرد، به طوری که سطح anti-Xa، بیشتر از ۰/۶ واحد در میلی‌لیتر (حداقل) و کمتر از ۱/۵ واحد در میلی‌لیتر (حداکثر) باشد. البته این سطوح، با سطوح ذکر شده در دستورالعمل‌ها، که مقدار مصرف مناسب را تنها بر مبنای حداکثر سطح anti-Xa تعیین می‌کنند، متفاوت می‌باشد. کارآمد بودن تنظیم مقدار مصرف بر مبنای حداکثر و حداقل سطح anti-Xa در جلوگیری از بروز ترومبوز وریدی توأم با احتمال کم وقوع خونریزی،

انسان توصیه نمی‌شود. مصرف این دسته از داروها در مادر به دلیل اثرهای شل‌کنندگی، منجر به افت فشار مادر و کاهش خونرسانی به جفت می‌گردد. وراپامیل به عنوان یک داروی نسبتاً ایمن در دوران بارداری، در نظر گرفته می‌شود و بر طبق دستورالعمل‌های ESC، به عنوان داروی خط دوم (بعد از مسددهای بتا)، برای کاهش سرعت در فیبریلاسیون دهلیزی و درمان تاقیکاردی بطنی طولانی در زنان باردار مطرح می‌باشد. اگر چه نمی‌توان امکان وقوع انسداد دهلیزی بطنی و برادیکاردی را نادیده گرفت.

□ مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین، مهارکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین

مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین و مهارکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین، تراتوژن بوده و در دوران بارداری منع مصرف دارند. نارسایی کلیوی، قطع ادرار، رشد ناکافی ریه و جمجمه، دگرریختی کرانیوفاسیال و مرگ جنین همراه با مصرف این داروها گزارش شده‌اند. در ROPAC، در ۸ درصد از بارداری‌ها، ناهنجاری‌های جنینی با مصرف این داروها مرتبط بوده که این میزان در مقایسه با هر نوع دیگری از دارو بیشتر بوده و این در حالی است که مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین و مهارکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین تنها برای مدت زمان کوتاهی مصرف شده بودند. در یک مرور سیستماتیک، ۴۸ درصد از ۱۱۸ جنینی که در مواجهه با مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین قرار داشتند و ۸۷ درصد از جنین‌هایی که در معرض مهارکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین بودند، به عوارض استفاده از این داروها مبتلا شده بودند. ناهنجاری‌های مادرزادی پس از مواجهه با

تنظیم شده هپارین با وزن مولکولی کم یا هپارین غیر فراکشنه را توصیه می‌کنند مگر در زنانی که به مقدار مصرف بالای آنتاگونیست‌های ویتامین K نیاز دارند. حداکثر سطوح anti-Xa طی درمان با هپارین با وزن مولکولی کم، باید به دقت ارزیابی گردد و ۴-۶ ساعت پس از مصرف مقدار مصرف، باید در محدوده ۰/۸-۱/۲ واحد در میلی‌لیتر باشد. درمان با هپارین غیرفراکشنه، باید به صورت انفوزیون پیوسته صورت گیرد تا زمان ترومبوپلاستین نسبی فعال شده‌ای بیش از ۲ برابر معیار کنترل، حاصل گردد. به علاوه، دستورالعمل‌های AHA/ACC، استفاده از آسپیرین در سه ماهه دوم و سوم بارداری، را نیز شامل می‌شوند.

□ سایر فرآورده‌های ضد انعقاد خوراکی

نتایج مطالعه‌های حیوانی نشان داده شده که سایر فرآورده‌های ضد انعقاد خوراکی مانند دابیگاتران و ریواروکسابان، برای جنین زیان بار می‌باشند، لکن در مورد انسان داده‌ای در دسترس نمی‌باشد. بنابراین، باید از مصرف این داروها طی بارداری اجتناب به عمل آورد.

■ مسددهای کانال کلسیمی

به نظر نمی‌رسد که مصرف مسددهای کانال کلسیمی در انسان، توأم با افزایش وقوع ناهنجاری‌های مادرزادی باشد. با این حال در یک مطالعه، افزایش احتمال وقوع تشنج‌های نوزاد، در ارتباط با مسددهای کانال کلسیمی گزارش شده است. دیلتیازم در حیوانات، به صورت یک ترکیب تراتوژن (ناهنجاری‌های اسکلتی) شناخته شده است و اگر چه اطلاعات اندکی در خصوص ایمنی آن در انسان وجود دارد، مصرف آن در دوران بارداری در

این ترکیب‌ها، در تمام دوران بارداری رخ می‌دهد، اگرچه وقوع نقایص مادرزادی به دنبال مواجهه در سه ماهه اول بارداری، کمتر است.

■ ترکیب‌های ضدآریتمی

در یک مطالعه در ۱۷ درصد از موارد مواجهه جنین با آمیودارون، کم کاری تیروئید گذرای جنینی گزارش شده است. در این مطالعه، هم‌چنین ناهنجاری‌های عصبی ملایم (به‌طور عمده اختلال‌های یادگیری غیر کلامی) نیز مشاهده گردیده است. بنابراین، تجویز آمیودارون باید منحصرأ در آریتمی‌های تهدیدکننده زندگی که به سایر درمان‌ها پاسخ نمی‌دهند، صورت گیرد. آدنوزین و پروکابین امید، تراتوژن نبوده و می‌توانند به صورت ایمن در دوران بارداری مصرف گردند. فلکایینید نیز در دوران بارداری، بدون ایجاد آثار تراتوژنیک، برای درمان آریتمی مادر و جنین مصرف شده است. اگر چه مطالعه کنترل شده‌ای در مورد این دارو، موجود نیست و احتیاط حین مصرف باید در نظر گرفته شود. دستورالعمل‌های ESC، نشان داده که فلکایینید می‌تواند به منظور درمان تاقیکاردی فوق بطنی به کار رود، اگر چه مسددهای بتا و دیگوکسین انتخاب‌های بهتری هستند. از دیگر موارد مصرف فلکایینید در دوران بارداری عبارتند از: تاقیکاردی دهلیزی مادر و بازگرداندن ریتم طبیعی در فلوتر یا فیبریلاسیون دهلیزی. از آن جایی که اطلاعات اندکی در خصوص ایمنی پروپافنون در دسترس می‌باشد، فلکایینید نسبت به پروپافنون ارجحیت دارد. دیزوپرامید تراتوژن نبوده، اما می‌تواند منجر به ایجاد انقباض‌های رحمی گردد و بنابراین، باید همراه

با احتیاط مصرف گردد. در مورد سوتالول، مطالعه تصادفی کنترل شده‌ای موجود نمی‌باشد. سوتالول ممکن است به دلیل مسدود کردن گیرنده‌های بتا، مانند مسددهای بتا، منجر کاهش سرعت روند رشد گردد اما هیچ عارضه زیان‌بار دیگری روی جنین، در ارتباط با سوتالول، گزارش نشده است. بنابراین، در صورت نیاز، این دارو می‌تواند در دوران بارداری مصرف گردد. مصرف داروهای ضدآریتمی در دوران بارداری در کادر (۳) خلاصه شده است.

■ استاتین‌ها

در مقاله مروری منتشر شده در سال ۲۰۱۲، هیچ نشانه‌ای از تراتوژن بودن استاتین‌ها یافت نشده اما احتمال ایجاد آثار زیان‌بار این ترکیب‌های به‌طور کامل رد نمی‌شود، زیرا تعداد مطالعه‌های موجود اندک می‌باشد. به دنبال مقایسه دو گروه شاهد و آزمون، در یک مطالعه مورد شاهدی آینده‌نگر روی ۲۴۹ جنینی که در معرض استاتین‌ها قرار گرفته بودند، میزان نقص مادرزادی مشاهده شده بین دو گروه تفاوت معنی‌داری با یکدیگر نداشتند. در ROPAC، تنها ۶ جنین در معرض استاتین‌ها قرار گرفتند و از میان آن‌ها تنها یک جنین فوت کرده و بقیه هیچ‌گونه ناهنجاری نشان ندادند. شواهد موجود بیانگر این نکته می‌باشند که مصرف استاتین‌ها در دوران بارداری، با خطرات کمی همراه می‌باشد لکن عدم وجود داده‌های در دسترس، بدین معنی است که این داروها نمی‌توانند به طور کامل ایمن در نظر گرفته شوند.

□ مدرها و آنتاگونیست‌های آلدوسترون

به نظر می‌رسد که بومتانید، فوروزماید و

کادر ۳ - دارودرمانی آریتمی قلبی در دوران بارداری**تاکیکاردی فوق بطنی**

* برای بازگرداندن تاکیکاردی فوق بطنی پاروگزیمال حاد، تجویز وریدی آدنوزین خط اول درمان می‌باشد. تزریق وریدی متوپرولول و پروپرانولول نیز می‌تواند به کار رود.

* به منظور مدیریت درازمدت تاکیکاردی فوق بطنی مزمن، دیگوکسین، متوپرولول و پروپرانولول داروهای خط اول درمان می‌باشند. در صورت عدم کارایی این ترکیبات، فلکائینید و سوتالول می‌توانند به کار روند.

* وراپامیل خوراکی می‌تواند به منظور کنترل سرعت در تاکیکاردی فوق بطنی، در صورتی که سایر داروها مؤثر نباشند، به کار رود.

* پروکابین آمید و پروپافنون، در صورت تأیید ناکارآمدی سایر ترکیبها می‌توانند تجویز شوند.

تاکیکاردی بطنی

* استفاده از شوک الکتریکی به منظور بازگرداندن تاکیکاردی بطنی طولانی، انتخاب اول می‌باشد.

* پروکابین آمید و سوتالول وریدی، درمان‌های جایگزین در مواردی که بیمار مبتلا به تاکیکاردی بطنی طولانی تک شکلی به لحاظ همودینامیک، وضعیت پایداری داشته باشد.

* مسددهای بتا یا وراپامیل (خط اول درمان) یا فلکائینید، پروپافنون یا سوتالول (خط دوم درمان) می‌توانند برای مدیریت طولانی مدت شرایط به کار روند.

* تجویز آمیودارون باید منحصراً در آریتمی‌های تهدیدکننده زندگی که به سایر درمان‌ها مقاوم هستند، صورت گیرد.

داروی مناسب‌تری می‌باشد. اگر چه به دلیل عدم وجود اطلاعاتی در خصوص مصرف eplerenone در زنان باردار (مطالعه انسانی)، این ترکیب تنها در شرایطی که سایر مدرها (مانند فوروزماید) بی‌اثر باشند، در درمان نارسایی قلبی می‌تواند تجویز گردد. درمان نارسایی قلبی در زنان باردار در کادر (۴) خلاصه شده است.

□ دیگوکسین

دیگوکسین در انسان تراتوژن نمی‌باشد. با این حال مسمومیت با دیگوکسین، با سقط جنین و مرگ جنین مرتبط است. همان‌طور که پیشتر بحث شد، مقدار مصرف مورد نیاز دیگوکسین در دوران بارداری، به دلیل کاهش غلظت آلبومین،

هیدروکلروتیازید، تراتوژن نباشند اما این داروها می‌توانند منجر به کاهش میزان مایع آمنیوتیک و افزایش احتمال برهم ریختن توازن الکترولیت‌ها در جنین گردند. در دوران بارداری، مصرف داروهای مذکور در درمان فشار خون بالا توصیه نمی‌شود اما می‌توانند به منظور درمان نارسایی قلبی، مورد استفاده قرار بگیرند. اسپیرونولاکتون در مطالعه‌های حیوانی، با بروز ویژگی‌های زنانه در موش‌های صحرایی نر مرتبط بوده است و در نتیجه، طی دوران بارداری در انسان توصیه نمی‌شود. از آنجایی که نتایج مطالعه‌های حیوانی روی مصرف eplerenone در دوران بارداری، حاکی از عدم ایجاد عوارض جانبی بوده است، eplerenone نسبت به اسپیرونولاکتون در زنان باردار، احتمالاً

■ مهارکننده‌های تجمع پلاکتی

مصرف آسپیرین در سه ماهه اول بارداری، با افزایش احتمالی خطر وقوع گاستروژنیزیس (۲ تا ۳ برابر افزایش) مرتبط بوده است. به علاوه، مصرف آسپیرین (مقدار مصرف نامعلوم)، در طول دوره بارداری با وقوع مجرای شریانی باز در ارتباط بوده است. از طرفی، ویژگی ضدانعقادی آسپیرین ممکن است منجر به افزایش خطر خونریزی جنینی (شامل خونریزی داخل سر) گردد. اگر چه داده‌های موجود بحث برانگیز و عموماً اطمینان‌بخش می‌باشند، به‌ویژه در مورد مقادیر مصرف پایین آسپیرین (روزانه تا ۱۰۰ میلی‌گرم) که به‌طور گسترده طی دوران بارداری، به منظور جلوگیری از تولد نوزاد نارس و پره اکلامپسی مصرف می‌شود. به نظر می‌رسد که مقدار مصرف پایین آسپیرین طی دوران بارداری، ایمن باشد.

در مطالعه‌های حیوانی نشان داده شده که مصرف کلوییدوگرل در دوران بارداری، ایمن می‌باشد اما مصرف آن در انسان محدود و همراه با احتیاط می‌باشد. اطلاعات کمی در خصوص سایر مهارکننده‌های تجمع پلاکتی مانند تیکاگرلور (Ticagrelor)، و مهارکننده‌های glycoprotein IIb/IIIa، طی دوران بارداری در دسترس می‌باشد و این داروها باید تنها در شرایطی که قطعاً لازم می‌باشند، تجویز شوند. درمان بیماری‌های قلبی ایسکمیک در کادر (۵) آمده است.

■ داروهای مورد استفاده در زایمان

بیمارانی با مشکلات قلبی - عروقی، در اغلب موارد، در هنگام زایمان نیازمند مصرف داروهایی

می‌تواند کاهش یابد اما افزایش کلیرانس کلیوی، معمولاً نقش بیشتری داشته و منجر به افزایش مقدار مصرف مورد نیاز می‌گردد. تعیین مقدار مصرف مورد نیاز این دارو، نباید بر مبنای اندازه‌گیری سطح خونی آن باشد، زیرا در خون زنان باردار ترکیب‌هایی شبیه به دیگوکسین وجود داشته که منجر به ایجاد خطا در نتایج آزمایش می‌گردند. تنظیم مقدار مصرف، باید بر مبنای مشاهده آثار بالینی (برای مثال، ضربان قلب در فیبریلاسیون بطنی) صورت پذیرد.

□ دوپامین

دوپامین در بیماران با نارسایی شدید قلبی به عنوان یک داروی اینوتروپ تجویز می‌گردد. تجربه مصرف این دارو در دوران بارداری محدود می‌باشد. در صورت لزوم، دوپامین می‌تواند طبق دستورالعمل‌های ESC مورد استفاده قرار بگیرد.

کادر ۴ - دارودرمانی نارسایی قلبی در دوران بارداری

* هیدرالازین و نیترات‌ها، می‌توانند به جای مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین و مهارکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین مورد استفاده قرار بگیرند.

* دوپامین برای ایجاد اثرهای اینوتروپ مثبت می‌تواند مصرف شود.

* مسددهای گیرنده بتا به همان صورت که در زنان غیرباردار توصیه می‌شود، می‌توانند به کار روند.

* داروهای مدر می‌توانند برای درمان نشانه‌های بالینی در نارسایی قلبی، مورد استفاده قرار گیرند.

* از مصرف اسپیرونولاکتون باید خودداری کرد.

متعاقباً منجر به افت فشار خون می‌گردد. بنابراین، این درمان در مورد زنانی که مبتلا به ضایعات انسدادی سمت چپ، مثل تنگی دریچه آئورت و کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک می‌باشند، مناسب نیست. نیفدیپین هم‌چنین در زنان مبتلا به سندروم ایزن منگر، به دلیل افزایش شنت راست به چپ، منع مصرف دارد. آگونیسست‌های گیرنده β_2 مانند ریتودرین، عوارض جانبی شدیدی، مانند تاکیکاردی و درد قفسه سینه، از خود بروز می‌دهند و در بیماران مبتلا به مشکل‌های قلبی - عروقی، منع مصرف دارند. ترکیب ضد التهاب غیر استروئیدی ایندومتاسین، گاهی در زایمان زودرس پیش از موعد مورد استفاده قرار می‌گیرد و می‌تواند در بیماران قلبی - عروقی، در زمانی که سایر داروهای جلوگیری از زایمان زودرس موثر نیستند، به کار رود. تاکنون در مورد آتوسیان، آتاگونیسست گیرنده اکسی‌توسین، عوارض جانبی قلبی گزارش نشده و این ترکیب می‌تواند در زنان مبتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی به منظور جلوگیری از زایمان زودرس، به عنوان داروی خط اول مطرح باشد.

□ **داروهای مهارکننده خونریزی پس از زایمان**
برنامه زایمان زنان مبتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی، باید در آغاز سه ماهه سوم بارداری و توسط تیمی متشکل از متخصصان مختلف، تنظیم گردد. این برنامه باید به روشنی بیان کند که کدام یک از داروهایی که به منظور پیشگیری و درمان خونریزی پس از زایمان مورد استفاده قرار می‌گیرند، در شرایط موجود، قابلیت مصرف دارند. اکسی‌توسین به صورت رایج، به عنوان داروی ایجادکننده انقباض‌های رحمی پس از زایمان مورد

کادر ۵ - داروهای ضدایسکمی مورد استفاده در بارداری
* مسددهای گیرنده بتا، داروهای ضدایسکمی خط اول می‌باشند.
* مسددهای کانال کلسیم و نیترات‌ها نیز می‌توانند مصرف شوند.
* مصرف استاتین‌ها همراه با احتمال کم بروز نقص عضوهای مادرزادی می‌باشد و در صورت امکان باید از مصرف آن‌ها اجتناب شود.
* مقدار مصرف پایین آسپیرین، انتخاب اول ضدانعقاد می‌باشد.
* کلوییدوگرل، می‌تواند در نظر گرفته شود اما سایر عوامل ضدانعقاد توصیه نمی‌شوند.

مانند داروهای جلوگیری از زایمان زودرس و ترکیب‌های مهارکننده خونریزی پس از زایمان، می‌باشند. از آنجایی که این ترکیب‌های دارویی می‌توانند عوارض جانبی قلبی - عروقی از خود به جای بگذارند، متخصصان قلب باید توانایی ارایه مشاوره صحیح در خصوص مصرف مناسب این داروها را داشته باشند.

□ **داروهای جلوگیری از زایمان زودرس (شل‌کننده‌ها)**

نیفدیپین، یک مسدد کانال کلسیمی است که به صورت رایج، به عنوان یک ترکیب جلوگیری از زایمان زودرس به کار می‌رود. این ترکیب با توقف انقباض‌های رحمی، از تولد نوزاد نارس جلوگیری به عمل می‌آورد. در اغلب موارد، یک مقدار مصرف بالا (تا ۱۱۰ میلی‌گرم در روز) به کار می‌رود، که

استفاده قرار می‌گیرد. این ترکیب، موجب گشادی عروق و در نتیجه افت فشار شدید و تاکیکاردی رفلکسی می‌گردد. اکسی‌توسین هم‌چنین با تنگی عروق کرونر در ارتباط می‌باشد. تزریق سریع وریدی اکسی‌توسین (۱۰-۵ واحد)، در بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی، نباید تجویز گردد. تجویز ایمن در این افراد، تزریق‌های وریدی کوچک (۱-۰/۱ واحد) و یا انفوزیون پیوسته می‌باشد. ارگومترین، یک آگونیست گیرنده آلفا آدرنرژیک، می‌تواند منجر به واژواسپاسم عروق کرونر، انقباض عروق ریوی و افزایش فشار خون گردد. بنابراین، در زنان باردار مبتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی یا افزایش فشار خون ریوی، منع مصرف دارد. کاربوپروست، یک ترکیب منقبض کننده عضلات صاف بوده و می‌تواند منجر به افت فشار خون و ادم ریوی گردد و مصرف آن در زنان باردار مبتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی ممنوع می‌باشد. میزوپروستول، آنالوگ پروستاگلاندین E₁، در مقایسه با کاربوپروست و ارگومترین، عوارض قلبی - عروقی کمتری دارد. در نتیجه، علاوه بر اکسی‌توسین، میزوپروستول یک داروی ارجح، برای پیشگیری از خونریزی پس از زایمان می‌باشد.

■ نتیجه‌گیری

تعداد زنان باردار مبتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی، رو به افزایش است و یک سوم از این بیماران برای شرایط خود طی بارداری، دارو مصرف می‌کنند. افزایش حجم خون و کلیرانس کلیوی و تغییر متابولیسم کبدی و انعقاد، مقدار مصرف مورد نیاز و فارماکوکینتیک بسیاری از داروها را

تغییر می‌دهد. هنگامی که یک مادر باردار نیازمند مصرف دارو طی دوران بارداری است، فواید و مضرات دارو هم برای مادر و هم برای جنین باید به دقت مورد ارزیابی قرار گیرد. تعداد کمی از داروهای مورد استفاده در درمان بیماری‌های قلبی - عروقی، با ایجاد اختلال‌های مادرزادی در جنین مرتبط می‌باشند. این موارد شامل مقادیر مصرف بالای وارفارین در سه ماهه اول، مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین، مهارکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین، آمیودارون و اسپرونولاکتون می‌باشند. اغلب داروهای مورد استفاده دیگر در درمان بیماری‌های قلبی - عروقی برای جنین، ایمن در نظر گرفته می‌شوند اما در اغلب موارد اطلاعات مربوط به ایمنی آن‌ها به صورتی که مبنایی برای تصمیم‌های تجویز دارو باشد، در دسترس نمی‌باشد. نکته قابل توجه این است که مادر باردار، باید از تشدید مشکل‌های قلبی خود و ایجاد خطرات برای خود و جنین در نتیجه عدم مصرف داروی مورد نیاز، آگاه باشد. متخصصان قلبی که بیمار مونث مبتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی را تحت کنترل دارد، باید از اثرهای قلبی - عروقی داروهای مورد استفاده در دوران بارداری، آگاه بوده و توانایی ارزیابی مشاوره به متخصص زنان و زایمان را در راستای مصرف داروهای مذکور، داشته باشد. در مورد ایمنی و اثربخشی بسیاری از داروهای مورد استفاده در درمان مشکل‌های قلبی - عروقی، طی دوران بارداری، اطلاعات کافی موجود نمی‌باشد. مراکز ثبت جهانی، مانند ROPAC، در راستای افزایش آگاهی در خصوص اثر داروهای مختلف، مفید می‌باشند. استفاده از داروهای قلبی - عروقی در

زیرنویس

1. Registry on pregnancy and cardiac disease
2. Nonverbal learning disabilities
3. Supraventricular tachycardia
4. Maternal arterial tachycardia
5. Cardioversion of atrial flutter or fibrillation
6. Oligohydramnios
7. Feminization
8. Ductus arteriosus
9. Eisenmenger Syndrome

منبع

1. Pieper PG. Use of medication for cardiovascular disease during pregnancy. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12(12): 718-729.

زنان باردار، در اغلب موارد اتفاقی بوده و در نتیجه، امکان انجام کارآزمایی‌های تصادفی گسترده و حتی مطالعه‌های کوهورت سیستماتیک وجود ندارد. با این حال، به دلیل مصرف گسترده مهارکننده‌های گیرنده بتا توسط زنان مبتلا به بیماری‌های قلبی (مانند گشادی رگ آئورت و بالا بودن فشار خون)، کارآزمایی تصادفی امکان‌پذیر می‌باشد. برخی از مطالعه‌ها، امکان ارزیابی فواید استفاده از داروها برای بیمار در مقابل مضرات آن‌ها برای جنین (به‌ویژه کند کردن رشد) را فراهم می‌آورند.