- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sun, 06 Jul 2025, 23:54:17

Rassegne

Rischi per il feto legati alla somministrazione dei farmaci antiaritmici in gravidanza

Simone Ferrero, Barbara M. Colombo, Elisa Arena, Fabio Fenini, Nicola Ragni

Dipartimento di Ginecologia e Ostetricia, Ospedale San Martino, Genova

Key words:
Arrhythmias, supraventricular; Arrhythmias, ventricular; Pregnancy.

The major concern about the administration of antiarrhythmic drugs during pregnancy is related to their effect on fetal well-being. Even if teratogenic risks are higher during organogenesis in the first 8 weeks of pregnancy, after this period undesirable effects may include depression of uterine blood flow, interference with fetal growth and development, and interference with labor and delivery. Most drugs are secreted in the mother's milk, a fact that raises concern about the nursing infants.

In this report we review the fetal risks related to the management of maternal arrhythmias during pregnancy showing that most patients can be treated with an excellent result for their babies.

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (10): 993-1002)

© 2002 CEPI Srl

Ricevuto il 5 marzo 2002; nuova stesura il 28 giugno 2002; accettato il 4 luglio 2002.

Per la corrispondenza:

Dr. Simone Ferrero

Dipartimento di Ginecologia e Ostetricia Ospedale San Martino Padiglione 1 Largo R. Benzi, 10 16132 Genova E-mail: simoneferrero@libero.it

Introduzione

Durante la gravidanza si osserva un aumento dell'incidenza delle aritmie, tuttavia i disordini del ritmo che pongono in pericolo di vita sono relativamente rari. Il feto può però subire le conseguenze sia delle alterazioni emodinamiche che degli effetti avversi dei trattamenti.

Le più comuni aritmie riscontrate nel corso della gravidanza sono i battiti ectopici ventricolari ed atriali (riportati nel 50-60% delle donne gravide)[1]. La tachicardia sinusale è un riscontro comune durante la gravidanza ed anche la tachicardia sopraventricolare si verifica più frequentemente che nelle donne non gravide. Le altre aritmie sopraventricolari si manifestano soprattutto nelle donne con patologie cardiache congenite, cardiopatia ischemica, cardiomiopatie, valvulopatie (ad esempio il prolasso della valvola mitrale).

Sebbene nel corso delle prime 8 settimane di gravidanza esistano maggiori rischi di teratogenicità legati all'uso dei farmaci antiaritmici, successivamente destano preoccupazione gli effetti sulla crescita e sullo sviluppo del feto e, al termine della gravidanza, sulla capacità del feto di adattarsi alla vita extrauterina[2].

Non è ancora stato completamente chiarito perché esista un'aumentata incidenza di aritmie durante la gestazione[3]. La gravidanza comporta una serie di modificazioni fisiologiche che comprendono variazioni emodinamiche, ormonali, autonomiche ed emozionali. L'aumento del volume di sangue (dal 40 al 50%) si traduce in un incremento della portata cardiaca (dal 30 al 50%), in una distensione atriale e in un incremento del volume di fine diastole. Nelle donne gravide è stato riportato sia un rialzo del livello di catecolamine nel plasma, sia un aumento della sensibilità dei recettori adrenergici[4-6]. Queste modifiche accrescono il lavoro cardiocircolatorio. Sebbene una donna sana sia in grado di fare fronte a queste richieste senza difficoltà, quelle donne gravide che hanno una situazione cardiovascolare compromessa possono non esserlo.

Durante la gestazione è comune un incremento dell'attività ectopica sia atriale che ventricolare, questa ectopia è generalmente benigna e ben tollerata ma può scatenare nuove aritmie in donne con tachiaritmie già diagnosticate in precedenza.

Le aritmie possono essere il primo segno in donne con patologie organiche del cuore oppure possono essere la prima manifestazione di una grave patologia cardiovascolare che si sviluppa durante la gravidanza, come la cardiomiopatia *peripartum*[7]. Inoltre, recenti acquisizioni di cardiochirurgia hanno consentito ad un maggior numero di donne con malformazioni cardiache congenite (che facilitano l'insorgenza di aritmie) di raggiungere l'età riproduttiva[8,9].

L'obiettivo di questo lavoro è valutare i rischi per il feto associati all'uso dei farmaci antiaritmici durante la gravidanza e l'allattamento. Il database della National Library of Medicine (MEDLINE) è stato uti-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sun, 06 Jul 2025, 23:54:17

lizzato per identificare i lavori pubblicati in tutte le lingue fino al maggio 2002. Sono state usate le seguenti parole chiave: "pregnancy", "arrhythmias", "antiarrhythmic drugs" (ed i nomi di specifici farmaci), "cardiac arrest", "ventricular tachycardia", "supraventricular tachycardia", "atrial flutter", "atrial fibrillation", "atrial tachycardia", "Wolff-Parkinson-White syndrome", "supraventricular ectopic beats", "ventricular ectopic beats", "bradyarrhythmias". Sono stati utilizzati articoli originali e rassegne, capitoli di libri, presentazioni e abstract di recenti congressi nazionali e internazionali.

La terapia antiaritmica nel corso della gravidanza

Quando si sceglie un farmaco antiaritmico è necessario considerare i possibili effetti avversi sia per la madre che per il feto. La terapia antiaritmica deve essere evitata, se possibile, durante le prime settimane della gravidanza, quando è più elevato il rischio di malformazioni congenite e deve essere somministrata solo alle pazienti con sintomi severi o con compromissione emodinamica[10]. La maggior parte dei farmaci antiaritmici appartiene alla categoria C della classificazione proposta dalla Food and Drug Administration (Tab. I)[11]. Le maggiori preoccupazioni indotte dalla somministrazione di tali farmaci antiaritmici in gravidanza riguardano il rischio di teratogenicità, le alterazioni emodinamiche e l'eventuale riduzione del flusso ematico a livello delle arterie uterine, l'effetto delle terapie sul travaglio, sul parto e sull'allattamento. Di conseguenza, nelle donne gravide è particolarmente importante usare pochi farmaci alle più basse dosi efficaci per esporle al minor numero possibile di potenziali effetti tossici.

Tabella I. Classificazione della Food and Drug Administration[11].

Categoria A	Studi controllati non dimostrano rischi
Categoria B	Non evidenza di rischi nelle donne gravide. Gli studi sugli animali dimostrano rischi ma gli studi sull'uomo non li confermano, oppure gli studi sugli animali non dimostrano rischi ma non sono stati condotti adeguati studi sull'uomo
Categoria C	Non sono disponibili studi sulle donne gravide e gli studi sugli animali o hanno dimostrato rischi per il feto o non sono stati effettuati
Categoria D	Dimostrazione di rischi. Studi sperimentali o dati derivati dalla commercializzazione del farmaco dimostrano rischi per il feto, tuttavia il beneficio può essere tale da accettare l'uso del farmaco durante la gravidanza nonostante i rischi
Categoria X	Dimostrazione di rischi. Studi sperimentali o dati derivati dalla commercializzazione del farmaco dimostrano rischi per il feto, ed i rischi legati all'uso del farmaco durante la gravidanza superano nettamente i possibili benefici. Il farmaco è controindicato nelle donne che sono o possono diventare gravide

Durante la gravidanza può non essere facile mantenere a livello terapeutico la concentrazione del farmaco nel sangue. L'espansione del volume intravascolare, così come la distribuzione del farmaco al feto, alla placenta, alle membrane e al liquido amniotico possono incrementare la dose efficace necessaria. Al contrario, la diminuzione delle proteine plasmatiche può aumentare la quantità di farmaco libero, che è quello biologicamente attivo. Poiché gli effetti dei farmaci antiaritmici sono correlati alla quantità di farmaco libero presente nel sangue, l'attività biologica di questi farmaci nelle donne gravide può essere maggiore di quella suggerita dalla determinazione della quantità totale di farmaco[12]. Inoltre lo svuotamento gastrico è ritardato, la secrezione gastrica e la motilità intestinale sono diminuite: ciò può influenzare l'assorbimento gastrointestinale dei farmaci ed alterarne la farmacocinetica. Nel corso della gravidanza il flusso ematico renale e la filtrazione glomerulare sono incrementati, per cui la clearance renale dei farmaci può essere accelerata; il metabolismo epatico può essere aumentato causando un incremento della clearance dei farmaci anche a questo livello[2].

Le modificazioni fisiologiche che avvengono durante la gravidanza variano nei diversi trimestri: il monitoraggio del livello dei farmaci e le variazioni dei loro dosaggi devono essere più frequenti rispetto alle pazienti non gravide[10].

Infine, deve essere tenuto presente che la maggioranza dei farmaci antiaritmici vengono secreti nel latte materno, ma le loro concentrazioni sono generalmente così basse da non essere causa di effetti tossici per il neonato.

I farmaci

Nell'analizzare i rischi legati all'uso dei farmaci antiaritmici durante la gravidanza seguiremo la classificazione di Vaughan Williams (Tab. II), che divide tali farmaci in 5 categorie[13].

Classe I. Appartengono alla classe I i farmaci che bloccano i canali del calcio. Tale classe è ulteriormente suddivisa in IA, IB e IC.

La classe IA comprende chinidina, procainamide e disopiramide. Questi farmaci, che aumentano la refrattarietà ventricolare e prolungano l'intervallo QT, sono efficaci nel trattamento sia delle aritmie ventricolari che di quelle sopraventricolari.

Fin dagli anni '30 la chinidina è stata utilizzata nel corso della gravidanza. Tale farmaco supera la placenta ma non sono stati dimostrati effetti teratogeni. Sebbene non vengano comunemente riscontrati effetti avversi[14-19], è stato riportato in letteratura che la chinidina può indurre lievi contrazioni uterine[14], parti prematuri[20] e trombocitemia neonatale[21]. A dosi tossiche, la chinidina

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sun, 06 Jul 2025, 23:54:17

Tabella II. Classificazione dei farmaci antiaritmici[13].

Classe I	Farmaci bloccanti i canali del sodio	
Classe IA	Farmaci che prolungano la durata del potenziale d'azione	Chinidina, procainamide, disopiramide
Classe IB	Farmaci che riducono la durata del potenziale d'azione	Lidocaina, mexiletina, fenitoina
Classe IC	Farmaci con modesti effetti sulla durata del potenziale d'azione ma che rallentano fortemente la conduzione	Flecainide, propafenone
Classe II	Farmaci β-bloccanti	Propranololo, metoprololo
Classe III	Farmaci bloccanti i canali del potassio	Sotalolo, amiodarone, ibutilide, dofetilide
Classe IV	Calcioantagonisti	Verapamil, diltiazem
Altri		Digossina, adenosina

sembrerebbe poter essere causa di aborto[22] e di lesioni dell'ottavo nervo cranico[15]. In generale, la chinidina è comunque considerata sicura durante la gravidanza ed è probabilmente il farmaco di prima scelta all'interno della classe IA. I livelli di chinidina nel latte materno sono più bassi (70%) di quelli presenti nel plasma.

La procainamide è stata usata frequentemente nel corso della gestazione e in letteratura non esistono segnalazioni di teratogenicità[23-25]. Anche in gravidanza l'uso cronico di tale farmaco può essere associato alla formazione di anticorpi antinucleo e all'insorgenza di una sindrome simil-lupica[23]. Inoltre, è stata attribuita alla procainamide l'insorgenza di psicosi[26]. È probabile che i livelli di questo farmaco nel latte materno non siano clinicamente significativi[23], tuttavia l'esperienza riguardo al suo utilizzo durante l'allattamento è troppo limitata per poterne raccomandare l'uso.

È noto che la disopiramide attraversa la placenta[27]; anche se l'uso di tale farmaco durante la gravidanza non è stato associato a teratogenicità[23], l'esperienza è limitata ed è raccomandata prudenza. È stato riportato che la disopiramide può causare contrazioni uterine[28,29].

Appartengono alla classe IB la lidocaina, la mexiletina e la fenitoina. Questi farmaci, che bloccano i canali del sodio, riducono la durata del potenziale d'azione e la refrattarietà con un piccolo effetto sugli intervalli PR, QRS e QT.

Sebbene la lidocaina sia un farmaco antiaritmico molto efficace, la sua utilità è limitata dalla necessità di somministrarla per via endovenosa. Non si ritiene che la lidocaina possa aumentare il rischio di malformazioni fetali[24], sebbene esista un significativo passaggio placentare di tale farmaco (la concentrazione plasmatica fetale è il 60% di quella materna). Concentrazioni di lidocaina nel sangue materno > 4 μg/l sono state associate a depressione respiratoria ed apnea del neonato alla nascita[30-32]. La lidocaina può aumentare il tono del miometrio[33], diminuire il flusso sanguigno attraverso la placenta[27], causare bradicardia fetale[34]. In presenza di acidosi fetale, la sua somministrazione può essere tossica per il cuore e il sistema nervoso centrale del neonato[35]. La lidocaina viene secreta nel latte materno, ma la quantità ingerita dal neonato è molto piccola e non sembrerebbe essere pericolosa[23].

La mexiletina è strutturalmente simile alla lidocaina e attraversa liberamente la placenta[23]. Sebbene non sia stata riportata teratogenicità, i dati riguardanti il suo utilizzo nelle donne gravide sono limitati. Anche durante l'allattamento, l'uso della mexiletina appare sicuro, poiché la quantità di farmaco escreta nel latte materno è assai ridotta[36-38].

La fenitoina è un farmaco anticonvulsivante, che è stato utilizzato soprattutto in passato nel trattamento delle aritmie causate da tossicità dovuta a digitale[39]. Negli ultimi anni, la disponibilità di altri strumenti terapeutici e l'introduzione nella pratica clinica del monitoraggio dei livelli plasmatici di digossina hanno limitato l'uso della fenitoina. La somministrazione di questo farmaco nel corso della gravidanza può causare malformazioni congenite ed effetti avversi sul feto. In caso di esposizione nel primo trimestre di gravidanza, ci può essere il rischio di "sindrome idantoinica fetale"[40-45] che comprende ritardo di crescita, microcefalia, ipoplasia delle falangi distali delle dita delle mani e dei piedi, ipoplasia delle unghie, irsutismo, labio-palatoschisi, anomalie delle coste e, a volte, anomalie cardiache e genitourinarie. Inoltre, la fenitoina, provocando una riduzione dei fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti (II, VII, IX, X), può causare sanguinamenti nel neonato. L'uso della fenitoina deve essere evitato nel corso della gravidanza.

I farmaci della classe IC sono potenti agenti che bloccano i canali del sodio e rallentano la velocità di conduzione, hanno un modesto effetto sulla ripolarizzazione e aumentano la durata degli intervalli PR e QRS, ma causano modesti cambiamenti dell'intervallo QT.

I farmaci della classe IC comprendono flecainide e propafenone, che sono utilizzati nel trattamento delle tachicardie ventricolari e sopraventricolari. Non c'è evidenza di teratogenicità o di effetti avversi sul feto legati all'uso della flecainide nel corso della gravidanza[46-49]. È stato documentato il passaggio della flecainide attraverso la placenta, specialmente nel corso del terzo trimestre di gravidanza[46,50-53], ma i livelli del farmaco sono più bassi nel plasma che nel liquido amniotico, suggerendo un'efficace escrezione renale. È stata osservata una riduzione della variabilità della frequenza cardiaca fetale, tuttavia tale effetto è reversibile do-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sun, 06 Jul 2025, 23:54:17

po il parto a causa della riduzione dei livelli plasmatici del farmaco[47,52]. È noto che la flecainide viene secreta nel latte, ma i dati circa la sicurezza del suo uso nel corso dell'allattamento sono limitati[23].

Sebbene il propafenone attraversi la placenta[54], non sono stati osservati effetti avversi o teratogenici. Comunque, questo farmaco deve essere somministrato con prudenza nel corso della gravidanza, specialmente durante il primo trimestre poiché non esiste una grande esperienza riguardo al suo uso. I dati riguardanti la sicurezza del propafenone durante l'allattamento sono limitati[23].

Classe II. I farmaci di questa classe sono β-bloccanti e sono stati largamente usati in gravidanza per trattare l'ipertensione[55-59], la cardiomiopatia ipertrofica[60], la tireotossicosi[61,62], la stenosi mitralica[63] e la tachicardia fetale[64]. Questi farmaci sono utili nel trattamento delle aritmie sopraventricolari, della tachicardia idiopatica ventricolare e per controllare la risposta ventricolare nel caso di fibrillazione e flutter atriale.

Non ci sono studi che vedano implicati i β-bloccanti nelle malformazioni fetali ed essi sono considerati sicuri durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza[65]; tuttavia devono essere evitati, se possibile, nel corso del primo trimestre. I β-bloccanti riducono il flusso sanguigno attraverso il cordone ombelicale ed aumentano la contrattilità uterina (effetto β_2). Sono stati sollevati dubbi riguardo ad un possibile ritardo di crescita legato all'uso di β-bloccanti, ma recenti studi non hanno dimostrato questo tipo di relazione nel caso di utilizzazione di atenololo e metoprololo[66,67].

Il propranololo è il β-bloccante utilizzato in modo più esteso nelle donne gravide ed appare essere ben tollerato dal feto. L'uso prolungato del propranololo può indurre un incremento del tono uterino, che è stato associato alla presenza di placente di piccole dimensioni, con multipli infarti e con conseguente ritardo di crescita intrauterina[65,68,69]. È stato riportato che il propranololo può causare bradicardia fetale[69], ipoglicemia[69], policitemia[70] e depressione respiratoria transitoria nel bambino alla nascita[71,72]. Uno studio retrospettivo suggerisce un aumento della mortalità fetale dovuta all'uso del propranololo durante la gravidanza[73].

Atenololo, labetalolo e metoprololo sono stati usati meno estesamente ma possono essere considerati sicuri. L'uso dell'atenololo è stato associato ad una più alta prevalenza di parto pretermine e di feti piccoli per età gestazionale; tale effetto è risultato più pronunciato quando il farmaco è stato somministrato più precocemente durante la gravidanza[74].

È stato suggerito che i β-bloccanti β_1 selettivi (metoprololo, atenololo, acebutololo) possono ulteriormente ridurre i rischi per il feto, perché evitano di bloccare i recettori β_2 che causano vasodilatazione periferica e rilassamento uterino[23,75-77].

Se necessario, il glucagone può essere somministrato durante il parto per neutralizzare l'effetto bradicardizzante ed ipoglicemizzante dei β-bloccanti[27].

È importante sottolineare che, se viene somministrato alla madre un β-bloccante poco prima del parto, è opportuno monitorare il neonato per la possibile comparsa di ipoglicemia o depressione respiratoria.

Sebbene il livello dei β-bloccanti nel latte materno possa essere fino a 5 volte più alto rispetto ai livelli plasmatici, i β-bloccanti non causano generalmente effetti avversi per i neonati che abbiano normale funzione epatica e renale[78,79].

Classe III. L'effetto più importante dei farmaci della classe III è bloccare i canali del potassio, causando un ritardo di ripolarizzazione e prolungando l'intervallo QT. Questa classe include amiodarone, sotalolo, ibutilide, bretilio, N-acetilprocainamide e dofetilide.

L'amiodarone è un potente agente antiaritmico utilizzato nel trattamento delle aritmie ventricolari e, meno frequentemente, sopraventricolari. Tale farmaco ha una limitata capacità di attraversare la placenta, raggiungendo un livello nel plasma fetale pari solo al 9% della concentrazione presente nel sangue materno[23]. Tuttavia, l'amiodarone ha un alto contenuto di iodio, che attraversa liberamente la placenta ed ha una grande affinità per la tiroide fetale. Sono stati descritti gravi effetti collaterali sul feto come gozzo fetale ed ipotiroidismo neonatale[6,23]. Inoltre è stato osservato un ritardo della crescita dovuto, almeno in parte, al diminuito passaggio transplacentare di nutrienti secondario all'accumulo di amiodarone nella placenta[3]. Sono stati descritti anche altri effetti avversi sul feto legati all'uso dell'amiodarone, quali bradicardia, allungamento del tratto QT, prematurità, aborto spontaneo e morte[3]. Questo farmaco deve essere usato esclusivamente per il trattamento di aritmie pericolose per la vita resistenti agli altri farmaci[3]. L'amiodarone raggiunge una concentrazione più elevata nel latte rispetto al sangue materno: un bambino allattato al seno può essere esposto all'equivalente di una bassa dose di mantenimento di un adulto[80]. Si raccomanda di non allattare alle madri sottoposte a terapia con amiodarone o che abbiano assunto tale farmaco nei mesi precedenti il parto.

Il sotalolo viene impiegato nel trattamento della tachicardia sopraventricolare e della tachicardia ventricolare. Sebbene tale farmaco attraversi la placenta, non esistono studi che attribuiscono ad esso malformazioni fetali o gravi effetti collaterali[12,46]. Il suo utilizzo in gravidanza è sicuro, ma sono riportati alcuni casi di bradicardia in neonati ed alcuni autori sostengono la necessità di un monitoraggio fetale[81]. Esiste un rischio di "torsione di punta" associato a prolungamento del tratto QT[82]. Sebbene non siano ancora stati dimostrati effetti avversi sui bambini allattati da madri trattate con sotalolo, è stato stimato che un bambino può essere esposto al 20-23% della dose materna[83].

L'ibutilide, somministrato in animali da esperimento, ha causato malformazioni cardiovascolari, adattilia, palatoschisi, scoliosi, riduzione del peso fetale e morte

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sun, 06 Jul 2025, 23:54:17

fetale[84,85]. Considerando tali dati seppur limitati, l'ibutilide non è raccomandato durante la gravidanza. Sebbene non esistano dati sull'uso dell'ibutilide durante l'allattamento, tale problematica è non rilevante perché l'ibutilide è prescritto solo per l'uso a breve termine.

Anche l'uso della dofetilide nel corso della gravidanza è stato associato alla comparsa di un ampio spettro di malformazioni negli animali da esperimento[85,86].

Classe IV. La classe IV comprende i farmaci calcioantagonisti. Attualmente solo il verapamil e il diltiazem sono utilizzati come farmaci antiaritmici e vengono impiegati per ridurre la ricomparsa di tachicardie sopraventricolari, per controllare la risposta ventricolare in pazienti con fibrillazione atriale o flutter e, raramente, per trattare la tachicardia ventricolare idiopatica che origina dal ventricolo sinistro.

I calcioantagonisti sono stati largamente usati nel trattamento della tachicardia sopraventricolare fetale[87], nella prevenzione del parto pretermine[88] e nella preeclampsia[89].

Il verapamil è il calcioantagonista di scelta da prescrivere durante la gravidanza. Non sono stati riportati casi di teratogenicità o di gravi effetti avversi associati all'uso di verapamil durante la gravidanza[23,88,90]. Studi su animali da esperimento hanno dimostrato che la diffusione del verapamil attraverso la placenta è lenta e la concentrazione di tale farmaco è più bassa nel sangue fetale che in quello materno[91,92]. Sono stati descritti ipotensione materna e/o fetale, bradicardia, blocco atrioventricolare, riduzione della contrattilità durante il trattamento delle aritmie fetali[12]. La somministrazione endovenosa di verapamil comporta un rischio di ipotensione materna e di riduzione del flusso uterino. Per queste ragioni l'adenosina, se disponibile, deve essere preferita al verapamil.

Le conoscenze riguardo all'uso del diltiazem in gravidanza sono scarse. Alcuni studi su animali suggeriscono che, a dosi molto alte, può causare alterazioni scheletriche, diminuzione del peso fetale e perfino morte del feto[23,93]. Può anche inibire le contrazioni uterine e ritardare il parto. Un'analisi retrospettiva di 27 neonati esposti durante il primo trimestre al diltiazem suggerisce un'associazione con difetti alla nascita[94].

Complessivamente, l'impiego dei calcioantagonisti appare relativamente sicuro nel trattamento delle aritmie ma, a causa della descrizione in letteratura di effetti avversi sul feto, la loro somministrazione deve essere accompagnata a prudenza e, se possibile, devono essere preferite le alternative terapeutiche (come l'adenosina ed i β-bloccanti).

Ci sono dati limitati riguardo alla sicurezza dei calcioantagonisti durante l'allattamento[23]. Il verapamil è escreto nel latte materno, con concentrazioni variabili fra il 23 e il 94% di quelle presenti nel sangue materno[23].

Adenosina e digitale. L'adenosina e la digitale non rientrano nella classificazione di Vaughan Williams dei farmaci antiaritmici.

Alcuni autori considerano l'adenosina come il farmaco di prima scelta nel trattamento delle tachicardie sopraventricolari durante la gravidanza[33,95], perché è un nucleoside endogeno, ha un'azione rapida, un'emivita breve (< 10 s) ed il passaggio attraverso la placenta è ridotto dalla rapida escrezione. L'adenosina è efficace e sicura nel trattamento di quelle aritmie sopraventricolari in cui il nodo atrioventricolare è parte di un circuito di rientro[95-100], nella tachicardia atrioventricolare nodale da rientro e nella tachicardia atrioventricolare reciprocante che coinvolge una via accessoria, come nella sindrome di Wolff-Parkinson-White. Comunque, l'esperienza clinica nelle donne gravide è relativamente scarsa. Studi retrospettivi circa l'uso dell'adenosina durante il secondo e terzo trimestre hanno dimostrato la sicurezza e l'efficacia[99] di questo farmaco. Un importante vantaggio dell'adenosina rispetto al verapamil (anch'esso usato per porre fine alle tachicardie sopraventricolari) consiste nel fatto che l'adenosina non influenza l'emodinamica fetale, mentre il verapamil può diminuire la pressione sanguigna del feto[95]. I limitati dati sull'uso dell'adenosina nel primo trimestre di gravidanza suggeriscono la mancanza di teratogenicità. L'adenosina è stata usata nel trattamento delle tachiaritmie durante il travaglio e sono stati descritti pochi effetti avversi temporanei: aumento della contrattilità uterina, ipotensione materna e bradicardia fetale[101]. Quando si cerca di porre fine ad una tachicardia sopraventricolare materna, è raccomandato il monitoraggio della frequenza cardiaca fetale. Sebbene durante la gravidanza l'attività dell'adenosina deaminasi sia ridotta[102], la dose di adenosina necessaria per porre fine alla tachicardia sopraventricolare nella donna gravida è maggiore rispetto a quella richiesta in una donna non gravida; probabilmente questo è dovuto all'incremento del volume plasmatico[99]. Si deve tenere a mente che l'adenosina può indurre broncospasmo nelle donne asmatiche[103]. I dati riguardanti l'uso dell'adenosina durante l'allattamento sono limitati; comunque può essere utilizzata perché ha un'emivita breve ed è in grado di porre fine alle aritmie sopraventricolari nei neonati.

La digitale è stata largamente usata durante la gravidanza per il trattamento di aritmie fetali e materne[23,75,104,105] e, alle dosi terapeutiche, può essere considerata il farmaco antiaritmico più sicuro nella donna gravida. È considerata il farmaco di prima scelta per il trattamento acuto e cronico delle tachicardie sopraventricolari, fra cui la fibrillazione atriale, il flutter atriale e le tachicardie atriali. La digitale passa liberamente attraverso la placenta ed il suo livello nel plasma è simile nella madre e nel neonato[106]. La tossicità da digitale durante la gravidanza è stata associata ad aborto e morte del feto, probabilmente dovuti ad instabilità cardiaca materna, ipoperfusione uterina ed anossia fetale[107,108]. I livelli di digossinemia nel plasma possono diminuire del 50% durante la gravidanza per un'aumentata escrezione renale[70]. Questa diminuzione non è un artefatto

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sun, 06 Jul 2025, 23:54:17

Tabella III. Farmaci antiaritmici in gravidanza.

Farmaco	Categoria FDA	Passaggio transplacentare	Effetti avversi	Teratogenicità	Presenza nel latte materno	Somministrazione durante l'allattamento
Chinidina	C	Sì	Lievi contrazioni uterine, parto prematuro, trombocitopenia neonatale, neurotossicità (ottavo nervo cranico)	No	Sì	Generalmente compatibile ma è consigliabile prudenza
Procainamide	C	Sì	Sindrome simil-lupica in caso di uso a lungo termine	No	Sì	Compatibile ma la terapia a lungo termine deve essere evitata
Disopiramide	C	Sì	Induzione di contrazioni uterine	No	Sì	Compatibile
Lidocaina	B	Sì	Aumento del tono uterino, riduzione del flusso ematico placentare, bradicardia, effetti collaterali sul sistema nervoso centrale	No	Sì	Compatibile
Mexiletina	C	Sì	Bradicardia, effetti collaterali sul sistema nervoso centrale, basso peso alla nascita, basso Apgar	No	Sì	Compatibile
Fenotoina	D	Sì	Ritardo mentale, ritardo di crescita, sindrome fetale idantoinica	Sì	Sì	Generalmente compatibile ma è consigliabile prudenza
Tocainide	C	Non noto	Non noti	Non nota	Non nota	Rischi non noti
Flecainide	C	Sì	Riduzione della variabilità della frequenza cardiaca fetale dopo il parto	No	Sì	Compatibile
Propafenone	C	Sì	Nessuno (limitata esperienza)	No	Non nota	Rischi non noti
Morcizina	B	Non noto	Non noti	No	Sì	Rischi non noti, ma probabilmente sicuro
Propranololo	C	Sì	Ritardo di crescita, bradicardia fetale, ipoglicemia, policitemia, transitoria depressione respiratoria alla nascita	No	Sì	Compatibile
Atenololo	D	Sì	Ritardo di crescita, bradicardia fetale, ipoglicemia, transitoria depressione respiratoria alla nascita	No	Sì	Da evitare
Metoprololo	C	Sì	Ritardo di crescita, bradicardia fetale, ipoglicemia, transitoria depressione respiratoria alla nascita	No	Sì	Compatibile
Amiodarone	D	Sì	Gozzo fetale, ipotiroidismo neonatale, ritardo di crescita, parto prematuro, bradicardia	Sì?	Sì	Da evitare
Sotalolo	B	Sì	Bradicardia nel neonato, torsioni di punta associate a prolungamento dell'intervallo QT	No	Sì	Generalmente compatibile ma è consigliabile prudenza
Ibutilide	C	Sì	Torsioni di punta in animali di laboratorio: malformazioni cardiovascolari, adattilia, palatoschisi, scoliosi, riduzione del peso fetale e morte fetale	Sì?	Non nota	Rischi non noti
Dofetilide	C	Sì	In animali di laboratorio: malformazioni cardiovascolari, adattilia, palatoschisi, scoliosi, riduzione del peso fetale e morte fetale	Sì?	Non nota	Rischi non noti
Bretilio	C	Sì	Non noti	Non nota	Non nota	Rischi non noti
Diltiazem	C	No	Inibizione delle contrazioni in animali di laboratorio: anomalie dello scheletro, riduzione del peso fetale, morte fetale	Non nota	Sì	Compatibile
Verapamil	C	Sì	Ipotensione materna e/o fetale, bradicardia fetale, blocco atrioventricolare, riduzione della contrattilità uterina	No	Sì	Generalmente compatibile ma è consigliabile prudenza
Adenosina	C	No (limitata esperienza)	Nessuno	No	Non nota	Rischi non noti, ma probabilmente sicuro
Digossina	C	Sì	Basso peso alla nascita. Tossicità digitalica: aborto, morte fetale, ipoperfusione uterina, anossia fetale	No	Sì	Compatibile

FDA = Food and Drug Administration.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sun, 06 Jul 2025, 23:54:17

dovuto alla riduzione della concentrazione delle proteine plasmatiche, perché la digitale non è legata alle proteine in modo significativo[102]. Le dosi di mantenimento possono richiedere una diminuzione in presenza di una compromessa funzionalità renale o di una cosomministrazione di chinidina, verapamil o amiodarone. Durante il terzo trimestre di gravidanza i livelli plasmatici di digossina possono essere difficili da valutare, perché nel sangue materno sono presenti alcune sostanze che interferiscono con il dosaggio radioimmunologico[11]. Per questa ragione, una dose ritenuta terapeutica può essere associata ad un livello plasmatico tossico. Al contrario, l'aumentata escrezione renale durante la gravidanza può essere associata ad una diminuzione della concentrazione del farmaco nel sangue. Nelle donne con un livello plasmatico terapeutico, l'escrezione di digitale nel latte è < 2 μg/die e tale valore può essere considerato non pericoloso per il bambino[109]. Dopo il parto, a causa della normalizzazione dei parametri farmacocinetici, le richieste di digitale possono essere diminuite rispetto alla gravidanza.

Terapie non farmacologiche

Le manovre vagali (massaggio del seno carotideo, manovra di Valsalva, immersione del volto in acqua fredda) sono ben tollerate durante la gravidanza e devono essere il primo provvedimento per le tachicardie, sia per quelle a QRS largo che per quelle a QRS stretto. L'esecuzione di un ECG durante queste manovre può aiutare nella diagnosi[110].

La cardioversione elettrica in emergenza ed in elezione è sicura in tutti gli stadi della gravidanza[23,111]. In effetti, una piccola corrente elettrica passa attraverso l'utero e la soglia per provocare aritmie è più alta nel cuore del feto che nell'adulto. In ogni caso è preferibile eseguire tale procedura monitorando il ritmo fetale, poiché sono state riportate aritmie fetali transitorie.

L'utilizzo di pacemaker, permanente e temporaneo, è necessario per alleviare i sintomi causati dalla bradicardia o per prevenire sintomi severi nelle donne predisposte a sviluppare una bradicardia sintomatica. Nel primo trimestre di gravidanza l'impianto del pacemaker può essere teratogeno, ma è possibile diminuire i rischi correlati all'esposizione a radiazioni con dispositivi di protezione.

L'ablazione transcatetere con radiofrequenza è una tecnica utilizzata nel trattamento di un gran numero di aritmie sopraventricolari e ventricolari. Tale procedura dovrebbe essere considerata prima di programmare la gravidanza in pazienti con tachicardia atrioventricolare da rientro nodale ad alta frequenza, con episodi di tachicardia reciprocante atrioventricolare, con flutter atriale e con tachicardia ventricolare idiopatica[112]. L'ablazione transcatetere con radiofrequenza non è consigliabile durante la gravidanza perché viene effettuata sotto guida fluoroscopica.

Conclusioni

Durante la gravidanza si possono osservare quasi tutti i tipi di aritmie ventricolari e sopraventricolari. Quando le aritmie causano sintomi gravi o compromissione emodinamica, la terapia dovrebbe essere intrapresa senza esitazioni. Si dovrebbero valutare molti fattori: la presenza del feto ed il rischio di teratogenicità, le variazioni emodinamiche, gli effetti della terapia sul travaglio, sul parto e sull'allattamento. In generale, le aritmie durante la gravidanza possono essere trattate con sicurezza e molti dei farmaci antiaritmici attualmente disponibili sono sicuri per il feto (Tab. III). Se possibile, la terapia farmacologica dovrebbe essere evitata nel corso del primo trimestre. I farmaci che sono stati utilizzati maggiormente in passato nelle donne gravide dovrebbero essere usati come terapia di prima linea. È opportuno usare il minor numero di farmaci possibile e prescrivere la più bassa dose efficace del farmaco.

Quando la terapia farmacologica fallisce o non è indicata per l'instabilità emodinamica della paziente, può essere usata la cardioversione elettrica che è stata dimostrata sicura durante la gravidanza.

Riassunto

La maggiore preoccupazione legata alla somministrazione dei farmaci antiaritmici nel corso della gravidanza riguarda i possibili effetti sul benessere fetale. Sebbene i rischi di teratogenicità siano superiori nel corso delle prime 8 settimane di gravidanza, anche dopo tale periodo i farmaci possono avere effetti indesiderati fra cui: riduzione del flusso ematico uterino, interferenza con la crescita e lo sviluppo del feto, influenza sul travaglio e sul parto. La maggioranza dei farmaci antiaritmici è secreta nel latte materno, ciò genera preoccupazioni riguardo all'allattamento dei neonati.

In questa rassegna verranno analizzati i rischi per il feto dovuti al trattamento delle aritmie materne durante la gravidanza dimostrando che la maggioranza delle pazienti può essere trattata con eccellenti risultati per i neonati.

Parole chiave: Aritmie sopraventricolari; Aritmie ventricolari; Gravidanza.

Bibliografia

1. Sholan A, Ostzega E, Mehra A, Johnson JV, Elkayam U. Incidence of arrhythmias in normal pregnancy and relation to palpitations, dizziness, and syncope. Am J Cardiol 1997; 79: 1061-4.
2. Tan HL, Lie KI. Treatment of tachyarrhythmias during pregnancy and lactation. Eur Heart J 2001; 22: 458-64.
3. Widerhorn J, Bhandari AK, Bughi S, Rahimtoola SH, Elkayam U. Fetal and neonatal adverse effects profile of amiodarone treatment during pregnancy. Am Heart J 1991; 122: 1162-6.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sun, 06 Jul 2025, 23:54:17

4. Braverman AC, Bromley BS, Rutherford JD. New-onset ventricular tachycardia during pregnancy. Int J Cardiol 1991; 33: 409-12.
5. Doig JC, McComb JM, Reid DS. Incessant atrial tachycardia accelerated by pregnancy. Br Heart J 1992; 67: 266-8.
6. Brodsky M, Doria R, Allen B, Sato D, Thomas G, Sada M. New-onset ventricular tachycardia during pregnancy. Am Heart J 1992; 123: 933-41.
7. Lee W, Cotton D. Peripartum cardiomyopathy: current concepts and clinical managements. Clin Obstet Gynecol 1989; 32: 54-67.
8. Perloff J. Pregnancy and congenital heart disease. J Am Coll Cardiol 1991; 18: 340-2.
9. Baumgartner H. Reproductive issues in adults with congenital heart disease. Arrhythmias during pregnancy: importance, diagnosis and therapy. Thorac Cardiovasc Surg 2001; 49: 94-7.
10. Joglar JA, Page RL. Antiarrhythmic drugs in pregnancy. Curr Opin Cardiol 2001; 16: 40-5.
11. Page RL. Treatment of arrhythmias during pregnancy. Am Heart J 1995; 130: 871-6.
12. Mitani GM, Steinberg I, Lien EJ, Harrison EC, Elkayam U. The pharmacokinetics of antiarrhythmic agents in pregnancy and lactation. Clin Pharmacokinet 1987; 12: 253-91.
13. Vaughan Williams EM. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. J Clin Pharmacol 1984; 24: 129-47.
14. Meyer J, Lackner JE, Schochet SS. Paroxysmal tachycardia in pregnancy. JAMA 1930; 94: 1901-4.
15. Mendelson CL. Disorder of the heartbeat during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1956; 72: 1268-301.
16. Lesh M, Lewis E, Humphries JO. Paroxysmal ventricular tachycardia in the absence of organic heart disease: report of a case and review of the literature. Ann Intern Med 1967; 66: 950-60.
17. Colin A, Lambotte R. Influence tératogène des médicaments administrés à la femme enceinte. Rev Méd Liège 1972; 27 (Suppl 1): 39-45.
18. Conradsson TB, Werkö L. Management of heart disease in pregnancy. Prog Cardiovasc Dis 1974; 16: 407-19.
19. Hill LM, Malkasian GD. The use of quinidine sulfate throughout pregnancy. Obstet Gynecol 1979; 54: 366-8.
20. Bellet S. Pregnancy. Essentials of cardiac arrhythmias: diagnosis and management. In: Bellet S, ed. Essentials of cardiac arrhythmias. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1972: 257-60.
21. Mauer A, Devaux L, Lakey M. Neonatal and maternal thrombocytopenic purpura due to quinidine. Pediatrics 1957; 19: 84-7.
22. Webster LJ. Drugs used in the chemotherapy of protozoal infections-malaria. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, eds. Goodman and Gillman's the pharmacological basis of therapeutics. 8th edition. New York, NY: Pergamon Press, 1990: 978-98.
23. Cox JL, Gardner MJ. Treatment of cardiac arrhythmias during pregnancy. Prog Cardiovasc Dis 1993; 36: 137-78.
24. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton, MA: PSG Pub, 1977.
25. Allen NM, Page RL. Administration of procainamide during pregnancy. Clin Pharm 1993; 12: 58-60.
26. McCrum ID, Guidry JR. Procainamide-induced psychosis. JAMA 1978; 240: 1265-6.
27. Tamari I, Eldar M, Rabinowitz B, Neufeld HN. Medical treatment of cardiovascular disorders during pregnancy. Am Heart J 1982; 104: 1357-63.
28. Leonard RF, Braun TE, Levy AM. Initiation of uterine contractions by disopyramide during pregnancy. N Engl J Med 1978; 299: 84-5.
29. Abbi M, Kriptani A, Singh B. Preterm labour and accidental hemorrhage after disopyramide therapy in pregnancy. A case report. J Reprod Med 1999; 44: 653-5.
30. Juneja MM, Ackerman WE, Kaczorowski DM, Sollo DG, Gunzenhauser LF. Continuous epidural lidocaine infusion in the parturient with paroxysmal ventricular tachycardia. Anesthesiology 1989; 71: 305-8.
31. Shnider SM, Way EL. Plasma levels of lidocaine (xylocaine) in mother and newborn following obstetrical conduction anesthesia: clinical applications. Anesthesiology 1968; 29: 951-8.
32. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 5th edition. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1998.
33. Hagley MT, Cole PL. Adenosine use in pregnant women with supraventricular tachycardia. Ann Pharmacother 1994; 28: 1241-2.
34. Liston WA, Adjepon-Yamoah KK, Scott DB. Foetal and maternal lignocaine levels after paracervical block. Br J Anaesth 1973; 45: 750-4.
35. Brown WW, Bell GG, Alper MH. Acidosis, local anesthesia and newborn. Obstet Gynecol 1976; 48: 23-30.
36. Gregg A, Tomich P. Mexiletine use in pregnancy. J Perinatol 1988; 8: 33-5.
37. Timmis A, Jackson G, Holt D. Mexiletine for control of ventricular dysrhythmias in pregnancy. Lancet 1980; 2: 647-8.
38. Lowes H, Ivos T. Mexiletine use in pregnancy and lactation. Am J Obstet Gynecol 1987; 187: 446-7.
39. Atkinson AJ, Davison R. Diphenylhydantoin as an antiarrhythmic drug. Annu Rev Med 1974; 25: 99-113.
40. Hanson JW, Myrianthopoulos NC, Sedwick M, et al. Risk to the offspring of women treated with hydantoin anticonvulsants, with emphasis on the fetal hydantoin syndrome. J Pediatr 1976; 89: 682-8.
41. Allen RW Jr, Ogden B, Bentley FL, Jung AL. Fetal hydantoin syndrome, neuroblastoma, and hemorrhagic disease in a neonate. JAMA 1980; 244: 1464-5.
42. Hanson JW, Smith DW. The fetal hydantoin syndrome. J Pediatr 1975; 87: 285-90.
43. Paulson GW, Paulson RB. Teratogenic effects of anticonvulsants. Arch Neurol 1981; 38: 140-3.
44. Speidel BD, Meadow SR. Maternal epilepsy and abnormalities of the fetus and newborn. Lancet 1972; 2: 839-43.
45. Swaiman KF. Antiepileptic drugs, the developing nervous system, and the pregnant women with epilepsy. JAMA 1980; 244: 1477.
46. Wagner X, Jouglar J, Moulin M, Miller AM, Petitjean J, Pisapia A. Coadministration of flecainide acetate and sotalol during pregnancy: lack of teratogenic effects, passage across the placenta, and excretion in human breast milk. Am Heart J 1990; 119: 700-2.
47. Van Gelder-Hasker MR, De Jong CL, De Vries JI, Van Geijn HP. The effect of flecainide acetate for fetal tachycardia and fetal hydrops. J Pedriatr 1995; 126: 988-90.
48. Ebenroth ES, Cordes TM, Darragh RK. Second-line treatment of fetal supraventricular tachycardia using flecainide acetate. Pediatr Cardiol 2001; 22: 483-7.
49. Krapp M, Baschat AA, Gembruch U, Geipel A, Germer U. Flecainide in the intrauterine treatment of fetal supraventricular tachycardia. Ultrasound Obstet Gynecol 2002; 19: 158-64.
50. Palmer CM, Norris MC. Placental transfer of flecainide. (letter) Am J Dis Child 1990; 144: 144.
51. Allen LD, Shita SK, Sharland GK, Maxwell D, Priestley K. Flecainide in the treatment of fetal tachycardias. Br Heart J 1991; 65: 46-8.
52. Kofinas AD, Simon NV, Sagel H, Lyttle E, Smith N, King K. Treatment of fetal supraventricular tachycardia with fle-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sun, 06 Jul 2025, 23:54:17

cainide acetate after digoxin failure. Am J Obstet Gynecol 1991; 165: 630-1.
53. Bourget P, Pons JC, Delouis C, Fermont L, Frydman R. Flecainide distribution, transplacental passage, and accumulation in the amniotic fluid during the third trimester of pregnancy. Ann Pharmacoter 1994; 28: 1031-42.
54. Brunozzi T, Meniconi L, Chiocchi P, Liberati R, Zuanetti G, Latini R. Propafenone in the treatment of chronic ventricular arrhythmias in a pregnant patient. Br J Clin Pharmacol 1988; 26: 489-90.
55. Eliahou HE, Silverberg DS, Reisin E, Romen I, Mashiach S, Serr DM. Propranolol for the treatment of hypertension in pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1978; 85: 431-6.
56. Tcherdakoff PH, Colliard M, Berrard E, Kreft C, Dupay A, Bernaille JM. Propranolol in hypertension during pregnancy. BMJ 1978; 2: 670.
57. Bott-Kanner G, Schweitzer A, Reisner SH, Joel-Cohen SJ, Rosenfeld JB. Propranolol and hydralazine in the management of essential hypertension in pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1980; 87: 110-4.
58. Sandström B. Antihypertensive treatment with the adrenergic beta-receptor blocker metopropol during pregnancy. Gynecol Obstet Invest 1978; 9: 195-204.
59. Sandström B. Adrenergic beta-receptor blockers in hypertension of pregnancy. Clin Exp Hypertens B 1982; 1: 127-41.
60. Turner GM, Oakley CM, Dixon HG. Management of pregnancy complicated by hypertrophic obstructive cardiomyopathy. BMJ 1968; 4: 281-4.
61. Bullock JL, Harris RE, Young T. Treatment of thyrotoxicosis during pregnancy and propranolol. Am J Obstet Gynecol 1975; 121: 242-5.
62. Langer A, Hung CT, McAnulty JA, Harrigan JT, Washigton E. Adrenergic blockade: a new approach to hyperthyroidism in pregnancy. Obstet Gynecol 1974; 44: 181-6.
63. Requena M, García-Cosío F, Fernández-Yáñez J, García-Alarilla M, Bajo J. Tratamiento de la estenosis mitral con propranolol durante el embarazo y el puerperio. Med Clin (Barc) 1985; 85: 412-4.
64. Teuscher A, Bossi E, Imhof P. Effect of propranolol on fetal tachycardia in diabetic pregnancy. Am J Cardiol 1978; 42: 304-7.
65. Pryun S, Phelan J, Buchanan G. Long-term propranolol therapy in pregnancy: maternal and fetal outcome. Am J Obstet Gynecol 1979; 135: 485-9.
66. Rubin P, Butters L, Clark D. Placebo-controlled trial of atenolol in treatment of pregnancy-associated hypertension. Lancet 1983; 2: 431-4.
67. Wichman K, Ryulden G, Karberg B. A placebo controlled trial of metoprolol in the treatment of hypertension in pregnancy. Scand J Clin Lab Invest 1984; 169: 90-4.
68. Ueland K, McAnulty JH, Ueland FR, Metcalfe J. Special considerations in the use of cardiovascular drugs. Clin Obstet Gynecol 1981; 24: 809-23.
69. Gladstone R, Hordof A, Gersony WM. Propranolol administration during pregnancy: effects on the fetus. J Pediatr 1975; 86: 926-64.
70. Lees KR, Rubin PC. Treatment of cardiovascular diseases. BMJ 1987; 294: 358-60.
71. Cottrill M, McAllister RG, Gettes Jr L, Noonan JA. Propranolol therapy during pregnancy, labor, and delivery: evidence for transplacental drug transfer and impaired neonatal drug disposition. J Pediatr 1977; 91: 812-4.
72. Turnstall ME. The effect of propranolol on the onset of breathing at birth. (abstr) Br J Anaesth 1969; 41: 792.
73. Lieberman BA, Stirrat GM, Cohen SL, Beard RW, Pinker GD, Belsey E. The possible adverse effect of propranolol on the fetus in pregnancies complicated by severe hypertension. Br J Obstet Gynaecol 1978; 85: 678-83.
74. Lydakis C, Lip GY, Beewers M, Beewers DG. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. Am J Hypertens 1999; 12: 541-7.
75. Elkayam U. Pregnancy and cardiovascular disease. In: Braunwald E, ed. Heart disease. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1992: 1790-809.
76. Rubin PC, Butters L, Clark D, et al. Obstetric aspects of the use in pregnancy-associated hypertension of the beta-adrenoceptor antagonist atenolol. Am J Obstet Gynecol 1984; 150: 389-92.
77. Frishman WH, Chesner M. Beta-adrenergic blockers in pregnancy. Am Heart J 1988; 115: 147-52.
78. Liedholm H, Melander A, Bitzon PO, et al. Accumulation of atenolol and metoprolol in human breast milk. Eur J Clin Pharmacol 1981; 20: 229-31.
79. Delvin R, Duchin K, Fleiss P. Nadolol in human serum and breast milk. Br J Clin Pharmacol 1981; 12: 393-6.
80. McKenna WJ, Harris L, Rowland E, Whitelaw A, Storey G, Holt D. Amiodarone therapy during pregnancy. Am J Cardiol 1983; 51: 1231-3.
81. Chow T, Galvin J, McGovern B. Antiarrhythmic drug therapy in pregnancy and lactation. Am J Cardiol 1998; 82: 581-621.
82. Lehmann MH, Hardy MS, Archibald D, Quart B, MacNeil DJ. Sex difference in risk of torsade de pointes with d,l-sotalol. Circulation 1996; 94: 2535-41.
83. Hackett LP, Wojnar-Horton RE, Dusci LH, Ilett KF, Roberts MJ. Excretion of sotalol in breast milk. (letter) Br J Clin Pharmacol 1990; 29: 277-8.
84. Mosby's Complete Drug Reference. 7th edition. St Louis, MO: Mosby Year Book, 1997.
85. Danielsson BR, Skold AC, Azarbayjani F. Class III antiarrhythmics and phenytoin: teratogenicity due to embryonic cardiac dysrhythmia and reoxygenation damage. Curr Pharm Des 2001; 7: 787-802.
86. Webster WS, Brown-Woodman PD, Snow MD, Danielsson BR. Teratogenic potential of almokalant, dofetilide, and d-sotalol: drugs with potassium channel blocking activity. Teratology 1996; 53: 168-75.
87. Wolff F, Breuker KH, Schlensker KH, Bolte A. Prenatal diagnosis and therapy of fetal heart rate anomalies: with a contribution on placental transfer of verapamil. J Perinatal Med 1980; 8: 203-8.
88. Ulmsten U. Inhibition of myometrial hyperactivity by calcium antagonists. Dan Med Bull 1979; 26: 125-6.
89. Serafini PC, Petracco A, Vicosa HM, Costa PL. Arterial hyposensitive effect of verapamil in severe pre-eclampsia: preliminary study. Arq Bras Cardiol 1979; 32: 57-61.
90. Barrilon A, Grand A, Gerbaux A. Treatment of the heart during pregnancy. Ann Med Interne (Paris) 1974; 125: 437-45.
91. Solans C, Bregante MA, Aramayona JJ, Fraile LJ, Garcia MA. Comparison of the pharmacokinetics of verapamil in the pregnant and non-pregnant rabbit: study of maternal and foetal tissue levels. Xenobiotica 2000; 30: 93-102.
92. Strigl R, Gastroph G, Hege HG, Doring P, Mehring W. The determination of verapamil in maternal and fetal blood. Geburtshilfe Frauenheilkd 1980; 40: 496-9.
93. Chaffman M, Brogden RN. Diltiazem: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. Drugs 1985; 29: 387-454.
94. Briggs G, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk. 4th edition. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1994.
95. Mason BA, Ricci-Goodmann J, Koos BJ. Adenosine in the treatment of maternal paroxysmal supraventricular tachycardia. Obstet Gynecol 1992; 80: 478-80.
96. Di Marco JP, Sellers TD, Berne RM, West GA, Belardinel-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sun, 06 Jul 2025, 23:54:17

li L. Adenosine: electrophysiologic effects and therapeutic use for treating paroxysmal supraventricular tachycardia. Circulation 1983; 68: 1254-63.
97. Camm AJ, Garratt CJ. Adenosine and supraventricular tachycardia. N Engl J Med 1991; 325: 1621-9.
98. Di Marco JP, Miles W, Akhtar M, et al. Adenosine for paroxysmal supraventricular tachycardia: dose ranging and comparison with verapamil. Ann Intern Med 1990; 113: 104-10.
99. Elkayam U, Goodwin TM. Adenosine therapy for supraventricular tachycardia during pregnancy. Am J Cardiol 1995; 75: 521-3.
100. Leffler S, Johnson DR. Adenosine use in pregnancy: lack of effect on fetal heart rate. Am J Emerg Med 1992; 10: 548-9.
101. Dunn J, Brost B. Fetal bradycardia after IV adenosine for PSVT. Am J Emerg Med 2000; 18: 234-5.
102. Jaqueti J, Martinez-Hernandez D, Hernandez-Garcia R, Navarro-Gallar F, Arenas-Barbero J. Adenosine deaminase in pregnancy serum. Clin Chem 1990; 36: 2144.
103. Orlandi C, Marlettini M, Cassani A. Treatment of hypertension during pregnancy with the calcium channel antagonist verapamil. Current Therapeutic Research 1988; 39: 884-93.
104. Rotmensch HH, Elkayam U, Frishman W. Antiarrhythmic drug therapy during pregnancy. Ann Intern Med 1983; 98: 487-97.
105. Jones LM, Garmel SH. Successful digoxin therapy of fetal supraventricular tachycardia in a triplet pregnancy. Obstet Gynecol 2001; 98: 921-3.
106. Rotmensch HH, Rotmensch S, Elkayam U. Management of cardiac arrhythmias during pregnancy. Drugs 1987; 33: 623-33.
107. Potondi A. Congenital rhabdomyoma of the heart and intrauterine digitalis poisoning. J Forensic Sci 1967; 11: 81-8.
108. Sherman JL, Locke RV. Transplacental neonatal digitalis intoxication. Am J Cardiol 1960; 6: 834-7.
109. Berlin CM. Pharmacologic considerations of drug use in the lactating mother. Obstet Gynecol 1981; 58 (Suppl): 17-23.
110. Prystowsky EN. Diagnosis and management of the preexcitation syndromes. Curr Probl Cardiol 1988; 13: 225-310.
111. Lee RV, Rodgers BD, White LM, Harvey RC. Cardiopulmonary resuscitation of pregnant women. Am J Med 1986; 81: 311-8.
112. James PR. Drugs in pregnancy. Cardiovascular disease. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2001; 15: 903-11.