

## Evropske preporuke za dijagnostiku i lečenje kardiovaskularnih bolesti u trudnoći

Radna grupa Evropskog udruženja kardiologa za kardiovaskularne bolesti u trudnoći

Prihvaćeno od Evropskog društva ginekologa (ESG), Asocijacije evropskih pedijatrijskih kardiologa (AEPC) i Nemačkog društva za medicinu polova (DGesGM)



European Heart Journal (2011) 32, 3147–3197

## ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy

The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC)

Original English version available at [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)

Endorsed by the European Society of Gynecology (ESG), the Association for European Paediatric Cardiology (AEPC), and the German Society for Gender Medicine (DGesGM)

Authors/Task Force Members: Vera Regitz-Zagrosek (Chairperson) (Germany), Carina Blomstrom Lundqvist (Sweden), Claudio Borghi (Italy), Renata Cifkova (Czech Republic), Rafael Ferreira (Portugal), Jean-Michel Foidart† (Belgium), J. Simon R. Gibbs (UK), Christa Gohlke-Baerwolf (Germany), Bulent Gorenek (Turkey), Bernard Jung (France), Mike Kirby (UK), Angela H.E.M. Maas (The Netherlands), Joao Morais (Portugal), Petros Nihoyannopoulos (UK), Petronella G. Pieper (The Netherlands), Patrizia Presbitero (Italy), Jolien W. Roos-Hesselink (The Netherlands), Maria Schaufelberger (Sweden), Ute Seeland (Germany), Lucia Torracca (Italy).

## Sadržaj

1. **Uvod**
2. **Opšta razmatranja**
  - 2.1. Uvod
  - 2.2. Metode
  - 2.3. Epidemiologija
  - 2.4. Hemodinamika, hemostaza i metaboličke promene tokom trudnoće
  - 2.5. Genetsko testiranje i savetovanje
  - 2.6. Kardiovaskularne dijagnoze u trudnoći
  - 2.7. Procena stanja fetusa
  - 2.8. Intervencije kod majke tokom trudnoće
  - 2.9. Vreme i način porođaja: rizik za majku i dete
  - 2.10. Infektivni endokarditis
  - 2.11. Procena rizika: kontraindikacije za trudnoću
  - 2.12. Metode kontracepcije i završetka trudnoće, veštačka - *in vitro* oplodnja
  - 2.13. Opšte preporuke
3. **Urođene srčane mane i plućna hipertenzija**
  - 3.1. Stanja majke sa visokim rizikom
  - 3.2. Stanja majke sa niskim i srednjim rizikom
  - 3.3. Specifične urođene srčane mane
  - 3.4. Preporuke za zbrinjavanje urođenih srčanih mana
4. **Oboljenja aorte**
  - 4.1. Maternalni i neonatalni rizik
  - 4.2. Specifični sindromi
  - 4.3. Zbrinjavanje
  - 4.4. Preporuke za zbrinjavanje oboljenja aorte
5. **Valvularne srčane mane**
  - 5.1. Valvularne stenozе
  - 5.2. Valvularne regurgitacije
  - 5.3. Atrijalna fibrilacija nativne valvule
  - 5.4. Veštačke valvule
  - 5.5. Mehaničke veštačke valvule i antikoagulantna terapija
  - 5.6. Preporuke za zbrinjavanje valvularnih oboljenja srca
6. **Oboljenja koronarnih arterija i akutni koronarni sindrom**
  - 6.1. Maternalni i neonatalni rizik
  - 6.2. Zbrinjavanje
  - 6.3. Preporuke za zbrinjavanje koronarne arterijske bolesti
7. **Kardiomiopatije i srčana insuficijencija**
  - 7.1. Peripartalna kardiomiopatija
  - 7.2. Dilatativna kardiomiopatija
  - 7.3. Hipertrofična kardiomiopatija
  - 7.4. Preporuke za zbrinjavanje srčane insuficijencije
8. **Aritmije**
  - 8.1. Aritmije udružene sa strukturnim i kongenitalnim oboljenjem srca
  - 8.2. Specifične aritmije
  - 8.3. Interventna terapija: kateter ablacija
  - 8.4. Implantacija kardioverter defibrilatora
  - 8.5. Bradiaritmije
  - 8.6. Preporuke za zbrinjavanje aritmija
9. **Hipertenzivni poremećaji**
  - 9.1. Dijagnostika i procena rizika
  - 9.2. Definicija i klasifikacija hipertenzije u trudnoći
  - 9.3. Zbrinjavanje hipertenzije u trudnoći
  - 9.4. Ne-farmakološko lečenje i prevencija hipertenzije u trudnoći
  - 9.5. Farmakološko lečenje hipertenzije u trudnoći
  - 9.6. Prognoze nakon trudnoće
  - 9.7. Preporuke za zbrinjavanje hipertenzije
10. **Venski tromboembolizam tokom trudnoće i puerperijuma**
  - 10.1. Epidemiologija i maternalni rizik
  - 10.2. Faktori rizika za tromboembolije povezane sa trudnoćom
  - 10.3. Prevencija venske tromboembolije
  - 10.4. Zbrinjavanje akutne venske tromboembolije
  - 10.5. Preporuke za prevenciju i zbrinjavanje venskog tromboembolizma tokom trudnoće i puerperijuma
11. **Lekovi tokom trudnoće i dojenja**
  - 11.1. Opšta pravila
  - 11.2. Preporuke za upotrebu lekova
  - 11.3. Zahvalnica
12. **Reference**

**Cardiovascular Medicine:** Recommendations for the diagnosis and treatment

European guidelines for the diagnosis and treatment  
Cardiovascular disease in pregnancy

The European Society of Cardiology Working Group of  
the European Association of Cardiovascular Diseases in  
Pregnancy

Translated ESC recommendation given by: Kristina Jo-  
vanovic, Department of Cardiology, Clinical Center of  
Serbia Vysehrad 26, Belgrade

**Expert consultant for the film:** Dimitra Kalimanovska  
Oštrić Cardiology Clinic, Clinical Center of Serbia Vyse-  
hrad 26, Belgrade

Recommendations integrate and evaluate all available  
evidence on a particular issue, at the time of writing  
them, in order to help physicians to choose the best  
strategy in the treatment of individual each patient in a  
given condition, taking into account the influence of cer-  
tain diagnostic procedures and therapeutic measures

the outcome, as well as the potential risk-benefit effect.  
recommendations complement but not a substitute for  
textbooks and chapters include Heart of the ESC cur-  
riculum. They should help physicians to make decisions  
in their everyday practice. However, the final decision  
regarding any patient in particular, should be made by  
the attending physician. A large number of recommen-  
dations recently issued The European Society of Cardiol-  
ogy, as well as other associations and organizations.  
Because of the impact on clinical practice, quality crite-  
ria Development of recommendations is determined to  
make all decisions be transparent to the users. Recom-  
mendations for formulating and issuing ESC Guidelines  
can be found on the ESC website (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>).

ESC guidelines represent the official position of the Eu-  
ropean Society of Cardiology on a specific problem and  
is regularly updated.

## Uvod

**P**reporuke objedinjuju i procenjuju sve dostupne dokaze o određenom problemu, u momentu pisanja istih, sa ciljem da pomognu lekarima da odaberu najbolju strategiju u individualnom lečenju svakog pacijenta u datom stanju, uzimajući u obzir uticaj određene dijagnostičke procedure ili terapijske mere na ishod, kao i mogući rizik-korist efekat. Preporuke nisu zamena već dopuna za udžbenike i obuhvataju poglavljia iz *ESC Heart Curriculum*a. One bi trebalo da pomognu lekarima pri donošenju odluka u njihovoj svakodnevnoj praksi. Pa ipak, konačnu odluku koja se tiče svakog pacijenta posebno, treba da donese nadležni lekar.

Veliki broj preporuka je u poslednje vreme izdalo Evropsko udruženje kardiologa, ali i druga udruženja i organizacije. Zbog uticaja na kliničku praksu, kvalitet kriterijuma za razvoj preporuka je utvrđen kako bi sve odluke bile transparentne za korisnike. Preporuke za formulisanje i izdavanje ESC Vodiča se mogu naći na ESC vebsajtu (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>). Smernice ESC predstavljaju zvaničan stav evropskog udruženja kardiologa o određenom problemu i redovno se ažuriraju.

Članove Radne grupe je odabrao ESC da predstavljaju stručnjake sa iskustvom u medicinskom zbrinjavanju pacijenata sa ovom patologijom. Odabrani eksperti u određenoj oblasti su obavili sveobuhvatan pregled objavljenih dokaza za dijagnostiku, zbrinjavanje i/ili prevenciju određenog stanja u skladu sa politikom ESC Društva za praktične vodiče (CPG). Kritična evaluacija dijagnostičkih terapijskih procedura je sprovedena uključujući i procenu odnosa rizik/korist. Procene očekivanih zdravstvenih ishoda za veće populacije su bile uključene tamo gde postoje podaci. Nivo dokaza i snaga preporuka za konkretne terapijske opcije su bile merene i ocenjivane prema pre-definisanim skalama, kao što je navedeno u tabelama 1 i 2.

Eksperti u pisanju i odborima za reviziju izveštaja mogu imati realni ili potencijalni sukob interesa. Izveštaji o tome su prikupljeni u jednom fajlu koji se može naći na ESC vebsajtu (<http://www.escardio.org/guidelines>). Bilo koje promene u izveštajima koje proizilaze tokom perioda pisanja, moraju se zabeležiti u ESC i ažurirati. Radna grupa prima potpunu finansijsku podršku od ESC bez učešća zdravstvene industrije. ESC CPG nadzire i koordiniše pripremu novih Vodiča od strane Radne grupe, ekspertske grupe ili saglasnih odbora. Odbor je takođe odgovoran za odobravanje ovih Vodiča. ESC Vodiči podležu opširnoj reviziji CPG i spoljnih eksperata. Nakon adekvatne revizije, odobravaju ih svi eksperati uključeni u Radnu grupu. CPG je odobrio objavljivanje finalnog dokumenta u *European Heart Journalu*. Zadatak razvoja Vodiča pokriva ne samo integraciju najnovijih istraživanja već i stvaranje edukativnih sredstava i sprovođenje programa preporuka. Da bi se primenile smernice, proizvedene su i džepne verzije vodiča, zbirke slajdova, knjižice sa osnovnim porukama i elektronska verzija za digitalne aplikacije (smartfonove, itd.). Ove verzije su skraćene, a ukoliko je potrebno, uvek može da se pogleda proširena verzija koja je besplatna i dostupna na vebsajtu. Nacionalna Udruženja ESC se podstiču da prihvate, prevedu i sprovedu ESC preporuke. Implementacije programa su potrebne jer je pokazano da temeljna primena kliničkih preporuka doprinosi pozitivnom ishodu bolesti. Istraživanja i registri su potrebni da bi se proverilo da li je u svakodnevnom životu praksa u skladu sa preporukama u vodičima, što zatvara krug između kliničkog istraživanja, pisanja Vodiča, i njihove implementacije u kliničkoj praksi. Vodiči ne prevazilaze individualnu odgovornost zdravstvenih radnika da donesu adekvatnu odluku u slučaju pojedinačnog pacijenta, u dogovoru sa tim pacijentom, i kada je adekvatno i potrebno, pacijentovim starateljem. To je takođe odgovornost zdravstvenog radnika da proveriti pravila i propise o primeni lekova i uređaja u vreme njihovog propisivanja.

**Tabela 1.** Klase preporuka

Klase preporuka	Definicija	Predlog za korišćenje
Klasa I	Stanja kod kojih postoje dokazi i/ili opšta saglasnost da je određeni metod, ili postupak, koristan i efikasan	Preporučuje se / Indikovano
Klasa II	Stanja za koja postoje kontroverzni podaci i/ili razilaženje u mišljenjima o korisnosti/efikasnosti metoda ili tretmana (postupka)	
Klasa IIa	Dokazi ili mišljenja idu u prilog korisnosti/efikasnosti	Trebalo bi razmotriti
Klasa IIb	Korisnost/efikasnost nije sa sigurnošću potvrđena	Može se razmotriti
Klasa III	Stanja za koja postoje dokazi i/ili opšte slaganje da metod/tretman (postupak) nije koristan/efikasan, a u nekim slučajevima može biti i štetan.	Ne preporučuje se

**Tabela 2.** Nivo dokaza

Nivo dokaza A	Najmanje dve randomizirane studije na kojima se zasniva preporuka.
Nivo dokaza B	Jedna randomizirana studija i/ili meta analiza na kojima se zasniva preporuka
Nivo dokaza C	Konsenzus eksperata zasnovan na studijama i kliničkom iskustvu

## 2. Opšta razmatranja

### 2.1. Uvod

U ovom trenutku se 0.2–4 % svih trudnoća u zapadnim industrijalizovanim zemljama komplikuje kardiovaskularnim bolestima (KVB)<sup>1</sup>, a broj pacijentkinja kod kojih se javljaju srčani problemi tokom trudnoće je u porastu. Ipak, broj takvih pacijenata je po jednom lekaru mali. Međutim, poznavanje rizika udruženih sa KVB tokom trudnoće i njihovo zbrinjavanje je od ključne važnosti pri savetovanju pacijentkinja pre trudnoće. Zbog toga su ove preporuke od velikog značaja. One se tiču ne samo majki nego i ploda. Otuda optimalno lečenje i jednih i drugih mora biti cilj. Terapija koja bi bila povoljna za majku može izazvati oštećenje deteta, a u ekstremnim slučajevima mere lečenja koje pomažu preživljavanje majke mogu da dovedu do smrti ploda. U drugom slučaju, terapija koja štiti dete može voditi suboptimalnom ishodu po majku. Zbog nedostatka prospektivnih ili randomizovanih studija, uz nekoliko izuzetaka, preporuke u ovim vodičima uglavnom imaju nivo dokaza C.

Neki opšti zaključci proizašli iz ovih preporuka su: da savetovanje i zbrinjavanje žena u reproduktivnom periodu sa suspektim srčanim oboljenjem, počne pre same trudnoće; trebalo bi da budu praćene od strane interdisciplinarnog stručnog tima; visokorizične pacijentkinje bi trebalo lečiti u specijalizovanim centrima, a dijagnostičke procedure i intervencije bi trebalo da sprovede specijalisti sa većim iskustvom u vođenju i lečenju ovakvih pacijenata. Registri i prospektivne studije su neophodne kako bi unapredili dosadašnja znanja.

### 2.2 Metode

Vodiči su zasnovani na sistematskom pretraživanju literature iz poslednjih dvadeset godina Nacionalnog Instituta zdravstvene baze podataka (PubMed). Publikacije i preporuke evropskih i američkih kardioloških udruženja su takođe razmatrane: AHA/ACC<sup>2</sup>, ESC iz 2003.<sup>3</sup> g., Radna grupa valvularnih srčanih bolesti<sup>4</sup>, preporuke Nemačkog udruženja kardiologa<sup>5,6</sup>, Evropska radna grupa za vođenje valvularnih srčanih bolesti 2007<sup>7</sup>.

### 2.3 Epidemiologija

Spektar kardiovaskularnih bolesti (KVB) u trudnoći se menja i razlikuje od zemlje do zemlje. U zapadnom svetu, rizik od KVB u trudnoći je u porastu, zbog većeg broja starijih prvorođetki i porasta prevalencije kardiovaskularnih faktora rizika kao što su dijabetes, hipertenzija i gojaznost. Takođe je unapređeno lečenje urođenih srčanih mana što je dovelo do toga da žene sa srčanom manom u većem broju dožive reproduktivni period<sup>8</sup>. U zapadnim zemljama sveta, srčane mane majki su najčešći uzrok maternalne smrti tokom trudnoće.<sup>9</sup>

Hipertenzivni poremećaji su najčešći kardiovaskularni događaji tokom trudnoće, javljaju se u 6–8 svih trudnoća.<sup>10</sup> U zapadnim zemljama urođene srčane mane su najčešće kardiovaskularne bolesti koje postoje tokom trudnoće (75–82 %), sa predominacijom mana sa šantom (20–65%).<sup>11,12</sup> Van Evrope i Severne Amerike na uro-

đene srčane mane otpada samo 9–19 %. Reumatska valvularna bolest dominira u nerazvijenim zemljama sveta, i obuhvata 56–89 % svih kardiovaskularnih bolesti tokom trudnoće.<sup>11,12</sup>

Kardiomiopatije su retke, ali predstavljaju ozbiljan uzrok kardiovaskularnih komplikacija u trudnoći. Peripartalna kardiomiopatija je najčešći uzrok ozbiljnih komplikacija.<sup>13</sup>

### 2.4 Hemodinamske, hemostatske i metaboličke promene tokom trudnoće

Trudnoća dovodi do promena u kardiovaskularnom sistemu kako bi organizam adekvatno odgovorio na povećan zahtev metabolizma majke i ploda. Ove promene obuhvataju povećanje zapremine krvi i minutnog volumena, kao i sniženje sistemske vaskularne rezistencije i krvnog pritiska.

Zapremina plazme dostiže maksimum u 24. nedelji trudnoće kada je za 40 % iznad osnovnog nivoa. Povećanje minutnog volumena 30–50 % dešava se u normalnoj trudnoći. U ranoj trudnoći povećanje minutnog volumena je primarno vezano za povećanje udarnog volumena, dok je u kasnijoj trudnoći porast frekvence glavni faktor. Frekvencija počinje da raste u 20-oj nedelji gestacije i raste sve do 32. nedelje. Ostaje visoka 2–5 dana nakon porođaja. Sistemska krvna pritiska pada u ranoj gestaciji, dijastolni je obično za 10 mmHg niži u drugom trimestru. Ovaj pad u krvnom pritisku je izazvan aktivnom vazodilatacijom postignutom dejstvom lokalnih medijatora kao što su prostaciklin i azot-monoksid. U trećem trimestru dijastolni krvni pritisak postepeno raste i može se vratiti na vrednosti pre trudnoće u vreme termina. Srce može povećati svoju veličinu do 30 %, delom zbog dilatacije. Podaci o sistolnoj i dijastolnoj funkciji su oskudni. Sistolna funkcija raste u početku, ali može opasti u poslednjem trimestru. Podaci o dijastolnoj funkciji su kontradiktorni.

Trudnoća indukuje seriju hemostatskih poremećaja, porast u koncentraciji koagulantnih faktora, fibrinogena i adhezivnost trombocita, kao i smanjenje fibrinolize, što dovodi do hiperkoagulabilnosti i povećanja rizika od tromboembolijskih komplikacija. Pored toga, opstrukcija venskog protoka krvi, uvećanjem uterusa, uzrokuje stazu i dodatni porast rizika od tromboembolijskih komplikacija. Homeostaza glikemije majke može biti poremećena kao i nivo holestreola koji raste pri adaptaciji na fetomaternalne potrebe.

Fiziološke promene koje se dešavaju tokom trudnoće mogu uticati na apsorpciju, ekskreciju i bioraspodivnost svih lekova.<sup>14</sup> Porastom intravaskularnog volumena krvi se delom objašnjava potreba većih doza lekova za postizanje terapijskih koncentracija leka u plazmi, te su neophodne i adaptacije u doziranju lekova tokom lečenja. Povećana perfuzija bubrega i brži metabolizam jetre povećavaju klirens lekova. Promena u farmakokinetici lekova varira u veličini tokom različitih stadijuma trudnoće, zbog čega je neophodan pažljiv monitoring pacijentkinje i podešavanje doze lekova.

Kontraksije uterusa, položaj trudnice (levi lateralni vs. ležanje na leđjima), bol, anksioznost, ekskrecija, kr-

varenje, uterusna involucija dovode do značajnih hemodinamskih promena tokom i posle porođaja. Anestezija, analgezija, hemoragija i infekcije mogu izazvati dodatni kardiovaskularni stres. Sistolni i dijastolni krvni pritisak rastu za 15–25 %, odnosno 10–15 % tokom kontrakcija uterusa. Ovakva povećanja su udružena sa rastom pritiska amnionske tečnosti, i pritiska u intratorakalnim venama, cerebrosposinalne i ekstraduralne tečnosti. Minutni volumen se povećava za 15 % u ranoj fazi porođaja, za 25 % tokom prve faze, i za 50 % tokom ekspanzivnih napona.<sup>15</sup> Porast za 80 % se postiže u ranom postpartalnom periodu zbog autotransfuzije, udružene sa involucijom uterusa i resorpcijom otoka nogu.

Dakle, fiziološke promene tokom trudnoće utiču na procenu i tumačenje srčane funkcije i kliničkog stanja.

#### • Genetsko testiranje i savetovanje

Važan deo brige o mladim ženama sa KVB predstavlja savetovanje o mogućem nasleđivanju kardiovaskularnih mana kod njihovih potomaka. Rizik je značajno veći u poređenju sa roditeljima koji nemaju srčanu manu, a kod kojih je rizik oko 1 %. Razlike učestalosti zavise od vrste srčanog oboljenja koje se nasleđuje, kao i u zavisnosti od toga da li je samo majka, ili samo otac, ili su i jedno i drugo oboleli.<sup>16</sup> Generalno, rizik je veći kada je majka obolela. Rizik nasleđivanja varira između 3 % i 50 %, u zavisnosti od tipa srčanog oboljenja majke.<sup>16</sup>

Deca roditelja sa kardiovaskularnim oboljenjem koje se nasleđuje autozomno – dominantno (npr. Marfanov sindrom, hipertrofična kardiomiopatija, sindrom produženog QT intervala) imaju 50 % šanse da naslede isti poremećaj bez obzira na pol obolelog roditelja.

Definitivni fenotip bi takođe bio određen inkompletnom penetracijom i plejotropnim efektima, a može i značajno da varira. Za defekte koji se nasleđuju poligenski, rizik je manje jasno određen. Autozomno – recesivno i recesivno nasleđivanje vezano za X hromozom je retko.

Genetsko testiranje može biti od koristi kod:

- kardiomiopatija i kanalopatija, kao što je sindrom produženog QT intervala;<sup>17</sup>
- kada su drugi članovi porodice oboleli;
- kada pacijent ima dizmorfične karakteristike, zaostajanje u razvoju, mentalnu retardaciju, ili kada su prisutne druge nekardiološke kongenitalne anomalije, u sindromima kao što su Marfanov sindrom, delecija 22q11, Williams-Beurenov, Alagilleov, Noonanov i Holt-Ohranov.

Zbog stalnog porasta broja genetskih poremećaja, genetski skrining biopsijom horionskih čupica može da se sprovede u 12. nedelji trudnoće. Sve žene sa urođenom srčanom manom bi trebalo podvrgnuti fetalnoj ehokardiografiji u periodu 19–22. nedelje gestacije. Merenje debljine potiljačne brazde u periodu 12–13. nedelje gestacije rani je skrining test za žene preko 35 godina starosti. Senzitivnost je oko 40 %, dok je specifičnost metode 99 %. Incidenca urođenih srčanih mana sa normalnom debljinom potiljačne brazde je 1/1000.<sup>18</sup>

Obrazac nasleđivanja se razlikuje između bolesti, i zbog toga se genetsko savetovanje preporučuje roditeljima i drugim članovima porodice.<sup>17</sup> Genetsko testiranje posle pažljivog savetovanja ima za cilj otkrivanje srodni-

ka koji su u riziku i bez simptoma ili onih koji nisu oboleli i klinički nadzor početka bolesti, kao i poboljšanje preventivnih i terapijskih mera. To se savetuje pacijentima koji znaju za genetsko opterećenje i naročito kada postoji mogućnost terapije.<sup>17</sup>

## 2.6. Dijagnostika kardiovaskularnih oboljenja u trudnoći

Sledeće procedure su od značaja u dijagnostici i lečenju kardiovaskularnih bolesti u trudnoći.

### Anamneza i klinički pregled

Mnogi poremećaji se mogu otkriti kroz razgovor, uzimajući pažljivo ličnu i porodičnu anamnezu od pacijenta, naročito kada se radi o kardiomiopatijama, Marfanovom sindromu, kongenitalnoj srčanoj bolesti, iznenadnoj smrti u mladosti, sindrom produženog QT intervala, kateholaminergička ventrikularna tahikardija ili Brugada sindrom. Veoma je važno postaviti pitanje o eventualnoj, naprasnoj srčanoj smrti u porodici. Procena dispneje je važna za prognozu i dijagnozu valularnih oboljenja i srčane insuficijencije. Kroz fizikalni pregled, uzimajući u obzir fiziološke promene u trudnoći, auskultacijom analizirati prisustvo novih šumova, promene u postojećim šumovima, tragati za znacima srčanog popuštanja. Kada se dispneja pojavi tokom trudnoće, i kada se auskultacijom registruje novi šum, indikovano je uraditi ehokardiografski pregled. Veoma je važno merenje krvnog pritiska u ležećem položaju na levom boku, standardnim metodom, kao i potraga za proteinurijom, naročito kod pozitivne anamneze i porodične anamneze za hipertenziju i preeklampsiju. Oksimetriju bi trebalo uraditi kod trudnica sa poznatim kongenitalnim srčanim oboljenjem.

### Elektrokardiografija

Većina trudnica ima normalan elektrokardiogram (EKG). Srce je rotirano ulevo i na EKG-u se registruje leva devijacija osovine za 15–20°. Zajedničko svima u nalazu je sledeće: prolazna promena u ST segmentu i T-talasu, prisustvo Q zupca i negativnog T talasa u DIII odvodu i malog Q zupca u aVF, kao i negativni T talasi u V1 i V2 i povremeno V3 prekordijalnom odvodu. EKG promene mogu biti uzrokovane postepenom promenom položaja srca i može maskirati hipertrofiju leve komore (LK) i druga strukturalna oboljenja.

Holter monitoring bi trebalo uraditi kod pacijentkinja sa od ranije poznatom, dokumentovanom, perzistentnom ili paroksizmalnom aritmijom (VT, atrijalna fibrilacija AF ili atrijalni flater) ili kod onih koje prijavljuju palpitacije.

### Ehokardiografija

S obzirom na to da prilikom ehokardiografskog pregleda ne postoji opasnost od zračenja, lako je izvodljiva, i može se ponoviti onoliko puta koliko je potrebno, ona ima veoma važnu ulogu tokom trudnoće i predstavlja najpoželjniju skrining metodu za procenu srčane funkcije.

### Transezofagusna ehokardiografija

Multiplanarne sonde su učinile da je transezofagusna ehokardiografija veoma korisna metoda u proceni kompleksnih kongenitalnih srčanih oboljenja kod odraslih. Iako retko potrebna, ova metoda je relativno bezbedna tokom trudnoće. Veličinu stomaka, rizik od povraćanja i aspiracije, i iznenadni porast intraabdominalnog pritiska bi trebalo uzeti u obzir i sprovesti monitoring fetusa ako je primenjena sedacija.

### Test opterećenjem

Test opterećenjem je koristan za objektivnu procenu funkcionalnog kapaciteta, procenu hronotropnog odgovora i reakcije krvnog pritiska, kao i naporom izazvanih aritmija. Ovaj test je postao sastavni deo praćenja odraslih sa urođenom srčanom manom, kao i pacijenata sa asimptomatskom valvularnom manom.<sup>19,20</sup> Trebalo bi ga sprovesti kod pacijentkinja koje znaju za srčanu manu, poželjno pre trudnoće, kako bi pomogao u proceni rizika.

Udruženje preporučuje izvođenje submaksimalnog testa do postizanja 80 % predviđene maksimalne srčane frekvence kod asimptomatskih trudnica sa sumnjom na kardiovaskularno oboljenje. Nema dokaza da on povećava rizik od spontanog pobačaja.<sup>21</sup> Smatra se da je polu-ležeći bicikl najpogodniji način, mada se i traka za hodanje ili uspravni bicikl takođe mogu koristiti. Trebalo bi izbegavati dobutaminski stres test. Ako se vrši analiza gasne razmene, granica za koeficijent gasne razmene (RAR) je 1.0. Stres ehokardiografija sa korišćenjem ergometrijskog bicikla može poboljšati dijagnostičku specifičnost u otkrivanju prisustva i obima ishemije kod visokorizičnih pacijentkinja sa mogućom koronarnom bolešću. Ovo može biti korisno pre začeća, radi utvrđivanja miokardne rezerve, kod pacijentkinja sa prethodno dijagnostikovanom postpartalnom kardiomiopatijom i oporavljenom funkcijom leve komore (ejekciona frakcija leve komore - EFLK), kao i kod pacijentkinja sa drugim kardiomiopatijama, valvularnim manama ili urođenim srčanim manama, sa graničnom ili blago redukovanom EFLK. Nuklearnu scintigrafiju treba izbeći tokom trudnoće, zbog izloženosti zračenju.

### Izloženost zračenju radijaciji

Efekti zračenja na plod zavise od doze zračenja i gestacijske starosti ploda u kojoj se dešava izloženost. Ukoliko je moguće, ove procedure bi trebalo odložiti, najranije do završetka najvećeg perioda organogeneze (> 12 nedelja od poslednje menstruacije). Ne postoji dokaz o povećanom riziku po plod od kongenitalnih malformacija, intelektualnog deficita, zaostatka u rastu, ili pobačaja kada su doze zračenja trudne žene < 50 mGy.<sup>22,23</sup> (www.bt.cdc.gov/radiation/prenatalphysician.asp; procenjene 31 oktobra 2007). Možda postoji blago povišen rizik od maligniteta u detinjstvu (1:2000 vs 1:3000). Prag na kome dolazi do porasta rizika za razvoj kongenitalnih malformacija nije definitivno utvrđen. Neki dokazi ukazuju da je povećan rizik od malformacija kada su doze zračenja veće od 100 mGy, dok je efekat zračenja u opsegu 50–100 mGy manje poznat. Tokom prvih 14 dana začeća, nakon izloženosti zračenju manjem od 50 mGy, najverovatniji ishodi su ili preživljavanje bez oštećenja ili uginuće ploda. Posle 14.

dana, izloženost zračenju > 50 mGy može biti udružena sa povećanim rizikom od kongenitalnih malformacija, zaostajanja u rastu i intelektualnog deficita.

Većina medicinskih procedura ne izlaže fetus tako visokom nivou zračenja (tabela 3). Za većinu medicinskih dijagnostičkih procedura koje uključuju doze do 1 mGy po fetusu, dodatni rizik maligniteta u detinjstvu je mali.

**Tabela 3.** Procenjene efektivne doze za majku i fetus kod različitih dijagnostičkih i interventnih radioloških procedura

Procedure	Izloženost fetusa		Izloženost majke	
	mGy	mSv	mGy	mSv
Radiografija grudnog koša (PA i Lateralni)	< 0.01	< 0.01	0.1	0.1
CT grudnog koša	0.3	0.3	7	7
Koronarografija	1.5	1.5	7	7
PCI ili radiofrekventne kateter ablacije	3	3	15	15

Opšte pravilo, po principu ALARA – “as low as reasonable achievable”, nalaže da doze zračenja iz medicinskih potreba budu što je moguće niže, a zadovoljavajuće.<sup>24</sup>

### Radiografija grudnog koša

Fetalna doza zračenja tokom radiografije grudnog koša je < 0.01 mGy.<sup>25</sup> Bez obzira na to, ovu metodu treba primeniti samo onda kada se drugim metodama ne može ustanoviti uzrok dispneje, kašlja ili drugih simptoma.<sup>23</sup>

Ukoliko se tražena dijagnostička informacija može dobiti nekom imidžing tehnikom koja ne koristi jonizujuće zračenje, onda bi je trebalo koristiti kao dijagnostičku metodu prvog izbora. Ukoliko je, pak, neophodno upotrebiti metodu sa jonizujućim zračenjem, dozu zračenja bi trebalo podesiti što je moguće niže (poželjno < 50 mGy). Rizik i korist od izvođenja ili neizvođenja ovakvih ispitivanja bi trebalo predočiti. Dokumentovanje doze zračenja kojoj je majka izložena, naročito ako je pri tom i fetus u polju zračenja, svesrdno se preporučuje.<sup>26,27</sup>

### Magnetna rezonanca i kompjuterizovana tomografija

Magnetna rezonanca (MRI) može biti veoma korisna u dijagnostici kompleksnih srčanih mana ili patologije aorte.<sup>28</sup> Trebalo bi je primeniti samo u slučaju kada druge dijagnostičke procedure, uključujući transtoraknu i transezofagusnu ehokardiografiju, nisu dovoljne za kompletnu dijagnozu. Nema dovoljno podataka o njenom delovanju tokom organogeneze, ali je MRI, najverovatnije bezbedna, naročito nakon prvog trimestra.<sup>29</sup> Može se pretpostaviti da gadolinijum prolazi kroz fetoplacentalnu barijeru, ali nema dovoljno podataka. Dugoročni rizici od izloženosti fetusa slobodnim jonima gadolinijuma<sup>30</sup> nisu poznati, pa bi ga trebalo izbegavati.

Kompjuterizovana tomografija (CT)<sup>31</sup> najčešće nije neophodna za dijagnostiku kardiovaskularnih oboljenja tokom trudnoće, a zbog visoke doze zračenja se ne preporučuje. Jedini izuzetak kad može biti potrebna je za

adekvatnu dijagnozu ili definitivno isključenje plućne embolije i to ukoliko druge dijagnostičke metode nisu dovoljne. U ovim situacijama može da se primeni CT niskog zračenja (1–3 mSv).

### Kateterizacija srca

Tokom koronarne angiografije prosečna izloženost zračenju nezaštićenog abdomena je 1.5 mGy od čega < 20 % stiže do fetusa zbog tkivne atenuacije. Zaštita gravidnog uterusa od direktnog zračenja, naročito skraćanjem vremena fluoroskopije, minimiziraće izloženost zračenju. Poželjan je radijalni pristup i trebalo bi da ga izvede iskusni operater. Većinu elektrofizioloških procedura u cilju ablacije bi trebalo sprovesti samo onda kada se aritmije ne mogu kupirati medikamentnom terapijom i ukoliko dovode do hemodinamske nestabilnosti. U tom slučaju bi trebalo primeniti sistem elektroanatomskog mapinga da bi se smanjio nivo zračenja.<sup>32</sup>

Opšte preporuke za dijagnostičke i terapijske postupke tokom trudnoće su navedene u tabeli 9.

## 2.7 Fetalna procena

U prvom trimestru ultrazvuk omogućava adekvatno merenje gestacijske starosti i rano otkrivanje višestruke trudnoće i malformacija. Dijagnoza srčanih malformacija se može postaviti već sa 13 nedelja gestacije, te je u porodicama sa porodičnim opterećenjem za kongenitalne anomalije srca to pravo vreme za početak skrininga. Procena adekvatnosti ultrazvučnog pregleda u toku prvog trimestra za otkrivanje većine urođenih srčanih mana, pokazala je senzitivnost i specifičnost od 85 % (95 % interval poverenja (78–90 %)) i 99 % (95 % CI (98–100 %)). Rani pregled u trudnoći omogućava roditeljima da razmotre sve mogućnosti, uključujući i prekid trudnoće, ukoliko su velike malformacije u pitanju.<sup>33</sup> Optimalno vreme za skrining<sup>34</sup> normalnih trudnoća za otkrivanje urođenih srčanih mana je u periodu 18–22. nedelje gestacije kada je vizualizacija srca i izlaznih traktova optimalna. Posle tridesete nedelje postaje otežana jer onda fetus u većoj meri ispunjava amnionsku šupljinu. Skrining u drugom trimestru (18–22. nedelja) za otkrivanje fetalnih anomalija trebalo bi da sprovede iskusni specijalista, naročito u visokorizičnim trudnoćama za pojavu srčanih anomalija.<sup>35</sup> Trebalo bi proceniti anatomiju i funkciju srca, arterijski i venski protok, kao i srčani ritam. Kada se posumnja na anomaliju srca fetusa, obavezno je sprovesti sledeće postupke:

- kompletnu fetalnu ehokardiografiju, radi procene srčanih struktura i funkcije, arterijski i venski protok, i ritam;
- detaljno ispitati fetalnu anatomiju u potrazi za pridruženim anomalijama (naročito prsti i kosti);
- porodičnu anamnezu u potrazi za porodičnim sindromima;
- anamnezu majke radi utvrđivanja prisustva hroničnih zdravstvenih poremećaja, virusnih infekcija ili teratogenih lekova;
- fetalni kariotip (skrining za deleciju 22 q 11.2 kada su prisutne konotrunkalne anomalije);
- uputiti lekaru specijalisti ginekologu-akušeru, pedijatrijskom kardiologu, genetičaru, i/ili neonatologu

radi razmatranja prognoze i opcija akušerskog i neonatalnog zbrinjavanja;

- porođaj u instituciji koja može obezbediti adekvatnu neonatalnu negu, ako je neophodna.

Doppler ultrazvučni pregled (uterinih, umbilikalnih arterija majke, renalnih / cerebralnih arterija i descendente aorte ploda) omogućava nerinjavnu procenu fetoplacentalnog hemodinamskog stanja. Abnormalnosti dopler indeksa umbilikalne arterije korelišu sa neadekvatnim razvojem fetoplacentalnog krvotoka, fetalnom hipoksijom, acidozom i nepovoljnim perinatalnim ishodom. Najzloslutniji nalazi profila doppler ispitivanja umbilikalne arterije pre termina porođaja su odsustvo end-dijastolnog protoka i reverzni end-dijastolni protok. Reverzni end-dijastolni protok registrovan posle 28. nedelje zahteva neodložno okončanje trudnoće carskim rezom. Odsustvo end-dijastolnog protoka posle 32. nedelje zahteva momentalno razmatranje okončanja trudnoće.<sup>36</sup>

Biofizikalni profil fetusa je indikovano uraditi u trudnoćama sa rizikom od fetalnog distresa. Ispitivanje bi trebalo raditi jednom ili više puta nedeljno, zavisno od kliničkog stanja. Za ocenu (*skor*) se koriste četiri ehokardiografske biofizičke varijable (pokreti i tonus fetusa, disanje i zapremina plodove vode) i rezultati testiranja reaktivnosti. Njihovo postojanje ukazuje na odsustvo značajne hipoksemije/acidemije centralnog nervnog sistema. Na fetalni distres ukazuju izostanak ubrzanja srčane frekvence fetusa, snižen nivo fetalnih pokreta tela i disanja, hipotonija i postepeno smanjenje volumena plodove vode. Kod 70–90 % poznih smrti fetusa dokazan je hronični i/ili akutni distres. Ultrazvučna detekcija pokazatelja fetalnog distresa omogućava pravovremenu intervenciju koja će sprečiti neželjene sekvele po fetus.<sup>37,38</sup>

## 2.8. Intervencije kod majki tokom trudnoće

### 2.8.1. Perkutana terapija

Za perkutanu terapiju važe ista ograničenja kao i za dijagnostičku koronarnu angiografiju. Ako je intervencija apsolutno neophodna, smatra se da bi najoptimalnije vreme bilo nakon četvrtog meseca u drugom trimestru. Do tada je organogeneza završena, tiroidna žlezda fetusa inaktivna, i zapremina uterusa još uvek mala, a distanca između fetusa i grudnog koša je veća nego u kasnijim mesecima. Vreme fluoroskopije i sineangiografije treba da bude što je kraće moguće i gravidni uterus je potrebno zaštititi od direktnog zračenja. Heparin bi trebalo dati u dozi 40–70 U/kg da ciljano aktivirano vreme koagulacije bude najmanje 200 s, a da ne prelazi 300 s.

### 2.8.2. Kardiohirurgija i kardiopulmonalni bajpas

Smrtnost majki tokom kardiopulmonalnog bajpasa je sada slična kao i kod onih žena koje nisu trudne, a koje su bile podvrgnute sličnim kardijalnim procedurama.<sup>1</sup> Kako god, postoji značajni morbiditet, uključujući kasna neurološka oštećenja u 3–6 % dece, i fetalni mortalitet ostaje visok.<sup>39</sup> Zbog svega toga, kardiohirurgija se preporučuje samo onda kada medikamentna terapija ili interventne procedure ne pokažu rezultat i kada je ugrožen život majke.

Najbolji period za hirurgiju je između 13. i 28. nedelje.<sup>40,41</sup> Hirurgija tokom prvog trimestra nosi veći rizik od

fetalnih malformacija, a tokom trećeg trimestra postoji veći rizik od prevremenog porođaja i maternalnih komplikacija. Znamo iz prethodnih studija, da na neonatalni ishod veliki uticaj ima gestaciona starost fetusa.<sup>42</sup> Napredak u neonatalnoj nezi je povećao preživljavanje nedonoščadi. U 26. nedelji preživljavanje je obično oko 80 %, sa 20 % onih koji imaju ozbiljna neurološka oštećenja. Iz ovog razloga, moglo bi se razmatrati okončanje trudnoće carskim rezom pre kardiopulmonalnog bajpasa, ako je gestaciona starost veća od 26. nedelje.<sup>43</sup> Da li će porođaj biti povoljan za bebu ili ne, pri ovoj gestacionoj starosti, zavisiće od nekoliko faktora: pola, procenjene težine, prethodne primene kortikosteroida, statistike uspešnosti jedinica neonatalne nege. Kada je gestaciona starost 28 nedelja ili više, trebalo bi razmotriti porođaj pre hirurģije. Pre kardiopulmonalne bajpasa, potrebno je ordinirati punu kortikosteroidnu terapiju (najmanje 24 h), kadgod je moguće. Tokom kardiopulmonalnog bajpasa, pored standardnog monitoringa pacijentkinje trebalo bi pratiti srčanu frekvencu fetusa i tonus uterusa. Da bi se održala adekvatna utero-placentalna cirkulacija, protok pumpe bi morao da bude > 2.5 L/min/m<sup>2</sup> i perfuzioni pritisak > 70mmHg. Pulsatilni protok, iako kontroverzno, čini se efikasnijim u održavanju uteroplacentalnog protoka krvi. Hematokrit majke veći od 28 % preporučuje se za optimalno dopremanje kiseonika. Ukoliko je izvodljiva, predlaže se normotermna perfuzija, kao i praćenje arterijskog pH radi izbegavanja hiperkapnije koja je odgovorna za uteroplacentalnu vazokonstrikciju i fetalnu hipoksiju. Trajanje kardiopulmonalnog bajpasa bi trebalo skratiti što je više moguće.<sup>44</sup>

## 2. 9. Vreme i način porođaja: rizik po majku i dete

### *Visoko rizičan porođaj*

Indukcija, vođenje porođaja kao i postpartalni nadzor zahteva specifičan i udružen rad eksperata iz redova kardiologa, ginekologa i anesteziologa u ginekološko-akušerskim jedinicama sa iskustvom u ovoj oblasti.<sup>45,46</sup>

### *Planiranje porođaja*

Spontani početak porođaja odgovara ženama sa normalnom funkcijom srca i ima prednost nad indukovanim porođajem i kod većine žena sa oboljenjem srca. Tačno vreme porođaja se individualno određuje, zavisno od kardiološkog statusa trudnice, Bišopovog skora (skor zasnovan na visini prednjačućeg dela i četiri svojstva grlića materice: dilatacija, istanjenje, konzistencija i pozicija), opšteg stanja fetusa i zrelosti pluća. Zbog nedovoljno prospektivnih podataka i zbog uticaja individualnih karakteristika porodilje, standardne preporuke ne postoje, pa bi trebalo individualizovati pristup. Kod žena sa blagom nekorigovanim urođenom srčanom manom, i kod uspešno operisanih, sa minimalnim reziduama, vođenje porođaja je isto kao i kod zdravih trudnica.

### *Indukcija porođaja*

Oksitocin i arteficialno probijanje ovojnica su indikovani kada je povoljan Bišop skor. Trebalo bi izbegavati dugotrajnu indukciju ukoliko je stanje grlića nepovoljno. Iako ne postoji apsolutna kontraindikacija za primenu mizoprostola ili dinoprostona, teoretski postoji rizik od

koronarnog vazospazma i mali rizik od aritmija. Dinoproston ima veći efekat na krvni pritisak nego prostaglandina E1 i zbog toga je njegova primena kontraindиковana u aktivnom kardiovaskularnom oboljenju. Mehaničke metode, kao što je plasiranje Folijeovog katetera, poželjnije su od farmakoloških, naročito kod cijanotičnih pacijentkinja, kod kojih bi smanjenje sistemske vaskularne rezistencije i/ili krvnog pritiska bilo štetno.<sup>47</sup>

### *Vaginalni porođaj ili carski rez*

Poželjniji način porođaja je vaginalni, po individualno utvrđenom planu i blagovremenim obaveštenjem tima lekara o vremenu porođaja (spontani/indukovani), načinu indukcije, analgezije/regionalne anestezije, i nivou potrebnog monitoringa. Kod onih sa visoko rizičnim srčanim manama, porođaj bi trebalo sprovesti u tercijalnim ustanovama, sa specijalnim multidisciplinarnim timom. Vaginalni porođaj je udružen sa manjim gubitkom krvi i manjim rizikom od infekcije u poređenju sa carskim rezom, koji takođe povećava rizik od venskih tromboza i tromboembolija.<sup>48</sup> Generalno, carski rez je rezervisan za akušerske indikacije. Ne postoji konsenzus o apsolutnim kontraindikacijama za vaginalni porođaj jer zavisi od stanja majke u trenutku porođaja, kao i od procenjene kardiopulmonalne sposobnosti pacijentkinje. Carski rez bi trebalo razmotriti kod pacijentkinja na oralnoj antikoagulantnoj terapiji (OAKT) u pretermijskom porođaju, kod pacijentkinja sa Marfanovim sindromom i dijametrom aorte > 45 mm, sa akutnom ili hroničnom disekcijom aorte, i kod onih sa akutnom i rezistentnom srčanom insuficijencijom. Carski rez može da se razmotri kod pacijentkinja sa Marfanovim sindromom kod kojih je aorta između 40 i 45 mm.<sup>7,49,50</sup> Videti poglavlje 4.3.

U nekim centrima carski rez se savetuje kod žena sa teškom aortnom stenozom (AS) i kod onih sa teškom formom plućne hipertenzije (uključujući Eisenmengerov sindrom), ili akutno popuštanje srca.<sup>7,46</sup> Videti odgovarajuća poglavlja. Carski rez može biti razmatran kod pacijentkinja sa mehaničkom valvularnom protezom kako bi se sprečili problemi prilikom planiranog vaginalnog porođaja. Kod takvih pacijentkinja može biti neophodno prebacivanje na produženu terapiju heparinom/niskomolekularnim heparinom na duže vreme pre vaginalnog porođaja, naročito ako akušerski nalaz nije povoljan. Ovo može povećati maternalni rizik. (Videti poglavlja 5.5 i 5.6)

### **Hemodinamski monitoring**

Sistemska arterijska pritisak i srčana frekvencija majke se prate zato što epiduralna anestezija može da dovede do hipotenzije. Pulsni oksimetar i kontinuirani EKG monitoring se koriste po potrebi. Swan-Ganzov kateter se jako retko koristi zbog rizika od izazivanja aritmija, krvarenja, tromboembolijskih komplikacija prilikom njegovog uklanjanja.<sup>51</sup>

### **Anestezija / Analgezija**

Lumbalna epiduralna analgezija se često preporučuje jer smanjuje povišen tonus simpatikusa izazvan bolom, redukuje napone i obezbeđuje anesteziju za hirurģiju. Kontinuirana lumbalna epiduralna analgezija sa lokalnim anestetikom ili opijativima, ili kontinuirana opio-



idna spinalna anestezija mogu biti bezbedno primenjene. Regionalna anestezija može da izazove i sistemsku hipotenziju, te se mora koristiti sa oprezom kod pacijentkinja sa opstruktivnom valvularnom lezijom. Intravenaska (i.v.) perfuzija se mora pažljivo nadgledati.<sup>52</sup>

### Porodaj

Na početku porođaja ženu bi trebalo postaviti na bok da bi se smanjio hemodinamski uticaj uterušnih kontrakcija.<sup>53</sup> Uterušne kontrakcije bi trebalo da spuste glavu fetusa do perineuma, bez napinjanja majke, da bi se izbegli neželjeni efekti Valsavinog manevra.<sup>54,55</sup> Porođaj može biti potpomognut niskim forcepsom ili vakuum ekstraktorom. Rutinska antibiotska profilaksa se ne preporučuje. Preporučuje se kontinuirani elektronski monitoring srčane frekvence fetusa.

### Porodaj kod žena na antikoagulantnoj terapiji sa prostetičnom valvulom

OAKT bi trebalo zameniti niskomolekularnim (LMWH) ili nefrakcionisanim heparinom (UFH) od 36. nedelje. Žene lečene niskomolekularnim heparinom treba prebaciti na i.v. nefrakcionisani heparin, najkasnije 36 h pre indukcije porođaja ili carskog reza. UFH bi trebalo prekinuti 4–6 h pre planiranog porođaja, i ponovo ga uključiti 4–6 h nakon porođaja ukoliko nema komplikacija sa krvarenjem. Hitan porođaj kod pacijentkinja sa mehaničkom valvulom koje koriste antikoagulantnu terapiju može biti neophodan kada je visok rizik od ozbiljnih hemoragijskih komplikacija majke. Ukoliko je neophodan hitan porođaj dok je pacijentkinja još uvek na UFH ili LMWH, trebalo bi razmotriti primenu protamina. Protamin će samo delimično poništiti efekat antikoagulantne terapije LMWH. U slučaju hitnog porođaja kod pacijentkinja na OAKT, carski rez je poželjniji jer smanjuje rizik od intrakranijalnog krvarenja potpuno antikoagulisano fetusa. Ukoliko je hitan porođaj neophodan, trebalo bi ordinirati sveže smrznutu plazmu pre carskog reza da bi se postigao ciljni  $INR \leq 2$ .<sup>4</sup> Oralno primenjen vitamin K (0.5–1 mg) može se takođe ordinirati, ali je potrebno 4–6 h da bi delovao na INR. Ukoliko je u trenutku porođaja majka bila na OAKT, antikoagulisano novorođenčetu se može dati sveže smrznuta plazma i trebalo bi da primi vitamin K. Fetus može ostati antikoagulisano 8–10 dana nakon prekida OAKT majke.

### Ventrikularne aritmije tokom trudnoće i porođaja

Aritmije su najčešća srčana komplikacija tokom trudnoće kod žena sa strukturnim oboljenjem srca i bez njega.<sup>12,56,57</sup> One se mogu manifestovati, prvi put, tokom trudnoće, ili trudnoća može dovesti do egzacerbacije ranije postojećih aritmija.<sup>58–60</sup> ACC/AHA i ESC preporuke iz 2006. g. za zbrinjavanje pacijenata sa ventrikularnim poremećajima ritma i za prevenciju iznenadne srčane smrti, preporučuju da trudnice sa sindromom produženog QT intervala, koje su imale tegobe, imaju korist od kontinuirane terapije beta blokatorima tokom trudnoće, porođaja i postpartalno, osim ukoliko postoje apsolutne kontraindikacije. Upotreba beta blokatora tokom porođaja ne sprečava kontrakcije uterusa i vaginalni porođaj.<sup>61</sup>

### Postpartalna nega

Sporna i.v. infuzija oksitocina (2 U/min), koja ne izaziva sistemsku hipotenziju, primenjuje se nakon rađanja placente za sprečavanje krvarenja majke. Analozii prostaglandina F su korisni za lečenje postpartalnog krvarenja, osim u slučajevima kada je povećanje pulmonalnog arterijskog pritiska nepoželjno. Metilergonovin je kontraindikovano zbog rizika (> 10 %) od vazokonstrikcije i hipertenzije.<sup>62,63</sup> Pažljiva nega nogu, suportivne elastične čarape i rano ustajanje su važni za smanjenje rizika od tromboembolije. Porođaj je udružen sa važnim hemodinamskim promenama i preraspodelom tečnosti, naročito u prvih 12–24 h, koje mogu izazvati srčanu insuficijenciju kod žena sa strukturnim oštećenjem srca. Otuda bi kod ovakvih pacijentkinja trebalo kontinuirano sprovođiti hemodinamski monitoring najmanje 24 h nakon porođaja.<sup>64</sup>

### Dojenje

Laktacija je udružena sa niskim rizikom od sekundarne bakterijemije zbog mastitisa. Kod pacijentkinja sa izraženim tegobama, koje se loše osećaju, trebalo bi razmatrati prelazak na veštačku ishranu.

## 2.10 Infektivni endokarditis

Infektivni endokarditis tokom trudnoće je redak, sa ukupno procenjenom incidencijom oko 0.006 % (1 na 100 000 trudnoća)<sup>65</sup> i incidencijom od oko 0.5 % kod pacijentkinja sa poznatom valvularnom ili urođenom srčanom manom.<sup>66</sup> Incidencija je veća kod narkomana. Pacijenti sa većim rizikom od infektivnog endokarditisa su i oni sa prostetičnom valvulom i oni kod kojih je prostetični materijal iskorišten za korekciju valvule sa ranije preležanim infektivnim endokarditisom i neki pacijenti sa kompleksnom urođenom srčanom manom.

### 2.10.1 Profilaksa

Za profilaksu se primenjuju iste mere kao i kod ostalih pacijenata, uz nedavne izmene Preporuka.<sup>67</sup> Profilaksa endokarditisa se sada preporučuje samo za pacijente koji su sa najvećim rizikom od endokarditisa tokom visoko rizičnih intervencija, npr. intervencije na zubima. Tokom porođaja indikacija za profilaksu je kontroverzna zbog nedostatka dokaza da je infektivni endokarditis povezan sa vaginalnim porođajem i carskim rezom, antibiotska profilaksa se ne preporučuje ni u jednom ni u drugom slučaju.<sup>67,68</sup>

### 2.10.2. Dijagnoza i procena rizika

Dijagnoza infektivnog endokarditisa tokom trudnoće se postavlja prema kriterijumima koji se koriste i kod drugih bolesnika.<sup>67</sup> Uprkos napretku u dijagnostici i lečenju infektivnog endokarditisa, morbiditet i mortalitet majki je i dalje visok, 33 % prema jednoj studiji (najviše zbog srčane insuficijencije i tromboembolijskih komplikacija).<sup>69</sup> Fetalni mortalitet je takođe visok, oko 29 %. Srčana insuficijencija zbog akutne regurgitacije je najčešća komplikacija koja zahteva hitno hirurško lečenje kada se medikamentnim lečenjem pacijent ne može stabilizovati.<sup>67</sup> Cerebralne i periferne embolizacije su takođe česte komplikacije.

### 2.10.3. Lečenje

Infektivni endokarditis bi trebalo lečiti na isti način kao i kod drugih pacijenata, imajući u vidu fetotoksične efekte antibiotika (videti poglavlje 11). Ako je infektivni endokarditis dijagnostikovao, antibiotike bi trebalo primenjivati prema nalazu hemokulture, antibiogramu i prema lokalnom protokolu lečenja. Antibiotici koji se mogu primenjivati tokom sva tri trimestra trudnoće su penicilini, ampicilin, amoksicilin, mezlocilin, eritromicin i cefalosporini.<sup>70</sup> Svi oni spadaju u grupu B prema "FDA" klasifikaciji. Van-komicin, imipenem, rifampicin i teikoplanin spadaju u grupu C, što znači da rizik ne može da se isključi pa je neophodno pažljivo razmatranje odnosa rizik - korist. Siguran rizik po plod u svakom trimestru trudnoće postoji sa lekovima grupe D (aminoglikozidi, hinoloni, tetraciklini) i zato bi trebalo da se koriste jedino u vitalnim indikacijama.<sup>71</sup> Hirurško lečenje srčanih zalistaka treba rezervisati za one slučajeve kod kojih medikamentna terapija nije uspešna prema preporukama za druge pacijente.<sup>67</sup> Ukoliko je fetus sposoban za život, porođaj bi trebalo, ukoliko je moguće, završiti pre operacije.

## 2.11. Procena rizika: kontraindikacije za trudnoću

### 2.11.1 Savetovanje pre trudnoće

Rizik trudnoće zavisi od specifičnog oboljenja srca i kliničkog stanja pacijentkinje. Preporučuje se individualno savetovanje od strane eksperata. Adolescente treba savetovati o merama kontracepcije i o problemima trudnoće diskutovati pre nego što postanu seksualno aktivni. Procenu rizika i reviziju terapije bi trebalo obaviti pre trudnoće, da bi se oni lekovi koji su kontraindikovani u trudnoći ukinuli ili zamenili adekvatnim paralelama tamo gde je to moguće. (Videti poglavlje 11.2 tabela 21). Plan praćenja trudnoće bi trebalo prodiskutovati sa pacijentkinjom i po mogućstvu, sa njenim partnerom. Žene koje imaju ozbiljno srčano oboljenje trebalo bi da prate zajedno akušer i kardiolog sa iskustvom u vođenju pacijentkinja sa srčanim oboljenjem i to od ranog stadijuma trudnoće. Visoko rizične pacijentkinje bi trebalo da vode timovi eksperata u specijalizovanim centrima. Sve žene sa oboljenjem srca bi trebalo pregledati najmanje jednom pre trudnoće i jednom u toku trudnoće, i savetovati porođaj u bolničkim uslovima.

### 2.11.2. Procena maternalnog i neonatalnog rizika

Postoji nekoliko pristupa kojima se procenjuje rizik od kardiovaskularnih komplikacija majke. Specifičan rizik bolesti se može proceniti i opisan je u ovim preporukama u odgovarajućim odeljcima koji se bave specifičnim bolestima. Generalno, rizik od komplikacija raste što je bolest kompleksnija.<sup>56,72</sup> Serije specifičnih bolesti su obično retrospektivne i suviše male da bi se identifikovali prediktori lošeg ishoda. Otuda procena rizika može biti dodatno popravljena, uzimajući u obzir prediktore koji su identifikovani u studijama sa većom populacijom i sa različitim oboljenjima. Razvijeno je nekoliko riziko-skorova, zasnovanih na ovim prediktorima, od kojih je CARPREG najpoznatiji i najčešće korišćeni. Ovaj skor je procenjen kroz nekoliko studija i izgleda koristan u proceni maternalnog rizika, mada može dovesti i do

preocenjanja.<sup>57,73</sup> Ovaj scoring sistem je opisan u tabeli 4. Kod žena sa urođenom srčanom manom CARPREG skor<sup>12</sup> takođe može biti udružen sa većim rizikom od kasnih postpartalnih kardiovaskularnih događaja.<sup>74</sup> Prediktori iz ZAHARA studije<sup>57</sup> (tabela 5) još uvek nisu potvrđeni u drugim studijama. Trebalo bi zapaziti da su prediktori i riziko-skorovi u CARPREG i ZAHARA studiji visoko zavisni od populacije. Važni faktori rizika, uključujući plućnu arterijsku hipertenziju i dilataciju aorte, nisu identifikovani, jer su nedovoljno zastupljeni u ovim studijama. CARPREG studija uključuje stečene i urođene srčane mane, dok ZAHARA studija uključuje samo urođene srčane mane. Radna grupa preporučuje da se procena maternalnog rizika sprovodi prema modifikovanoj klasifikaciji Svetske zdravstvene organizacije (SZO).<sup>72</sup> Ova klasifikacija rizika integriše sve poznate kardiovaskularne faktore rizika majke, uključujući osnovnu bolest srca i druge komorbiditete. Uključuje i kontraindikacije koje nisu inkorporirane u CARPREG i ZAHARA riziko-skorovima/prediktorima. Opšti principi ove klasifikacije su dati u tabeli 6. Njena praktična primena je data u tabeli 7. Kod žena koje spadaju u SZO klasu I imaju veoma nizak rizik, a kardiološko praćenje tokom trudnoće može biti ograničeno na jednu ili dve kontrole godišnje. One koje su u SZO klasi II imaju nizak do umeren rizik pa se preporučuje kardiološka kontrola svakog trimestra. Za žene koje pripadaju SZO klasi III smatra se da su u visokom riziku od komplikacija, te se preporučuje češća kardiološka i ginekološka kontrola tokom trudnoće (jednom mesečno ili jednom u dva meseca). Žene koje spadaju u klasu IV SZO trebalo bi savetovati protiv trudnoće, ali ako se trudnoća dogodi i ne postoji želja za prekidom trudnoće, potrebno je jednomesečno ili dvomesečno praćenje.

Neonatalne komplikacije se javljaju u 20–28 % pacijenata sa srčanom bolešću,<sup>12,56,57,75,76</sup> sa neonatalnim mortalitetom između 1–4 %.<sup>12,56,57</sup> Maternalni i neonatalni događaji su u značajnoj korelaciji.<sup>57</sup> Prediktori neonatalnih komplikacija su dati u tabeli 8.

## 2.12. Metode kontracepcije, prekida trudnoće i in vitro fertilizacije

### 2.12.1. Metode kontracepcije

Kontraceptivne metode uključuju kombinovanu hormonsku kontracepciju (estrogen/progesteron), samo progesteronsku zaštitu, intrauterusne uređaje, i hitnu kontracepciju. Njihova upotreba bi trebala da bude uravnotežena sa rizikom od trudnoće.

Centri za kontrolu bolesti su 2010. godine modifikovali preporuke SZO medicinski podobnih kriterijuma za kontracepciju kod žena sa kardiovaskularnim bolestima. [<http://www.cdc.gov/Mmwr/preview/mmwrhtml/rr59e0528a13.htm>].

Mesečne injekcije koje sadrže medroksiprogesteron acetat nisu adekvatne kod pacijentkinja sa srčanom insuficijencijom zbog sklonosti ka zadržavanju tečnosti. Niska doza oralnih kontraceptiva sa 20 µg etinil-estradiola je bezbedna kod žena sa niskim trombogenim potencijalom, ali ne i kod žena sa kompleksnim valvularnim manama.<sup>77,78</sup>

Osim barijernih mehaničkih metoda (kondom), intrauterini uložak sa oslobađanjem levonorgestrela je najbez-

**Tabela 4.** Prediktori kardiovaskularnih događaja majki i riziko-skor CARPREG studije

Raniji kardiovaskularni događaji (srčana insuficijencija, tranzitorni ishemijski atak-TIA, moždani udar pre trudnoće ili aritmije)
NYHA klasa > II ili cijanoza
Opstrukcije na nivou levog srca (površina mitralne valvule < 2 cm <sup>2</sup> , površina aortne valvule < 1.5 cm <sup>2</sup> , maksimalni gradijent izlaznog trakta leve komore > 30 mmHg).
Smanjena sistolna funkcija sistemske komore (ejekciona frakcija < 40 %)

CARPREG riziko-skor: za svaki dati prediktor se dodeljuje po jedan poen. Procena rizika kardiovaskularnih događaja majke :

- o poena 5 %
- 1 poen 27 %
- >1 poena 75 %

NYHA = New York Heart Association

**Tabela 5.** Prediktori kardiovaskularnih događaja majki koje imaju kongenitalno srčano oboljenje iz ZAHARA i KHAIRY studije

Prediktori ZAHARA studije
Ranije aritmije
NYHA funkcionalna klasa > II
Opstrukcije na nivou levog srca (maksimalni gradijent nad aortnom valvulom > 50 mmHg)
Mehaničke veštačke valvule
Srednja/Teška sistemska atrioventrikularna valvularna regurgitacija (verovatno povezano sa ventrikularnom disfunkcijom)
Srednja/Teška subpulmonalna atrioventrikularna valvularna regurgitacija (verovatno povezano sa ventrikularnom disfunkcijom)
Upotreba kardiološke terapije pre trudnoće
Korigovane/Nekorigovane cijanogene srčane mane
KHAIRY prediktori
Podatak o pušenju
Redukovana subpulmonalna ventrikularna funkcija i/ili teška pulmonarna regurgitacija

**Tabela 6.** Modifikovana SZO klasifikacija kardiovaskularnog rizika majke: principi

Klasa rizika	Rizik od trudnoće zbog medicinskog stanja
I	Nedetektovani povećan rizik od mortaliteta majke i nepostoji/blagi morbiditet.
II	Lako povišen rizik od mortaliteta majke ili umeren porast morbiditeta
III	Značajno povišen rizik mortaliteta majke ili težak morbiditet. Potrebno je stručno savetovanje. Ukoliko se trudnoća nastavi, neophodno je intenzivno specijalističko kardiološko i ginekološko praćenje tokom trudnoće, porođaja i puerperijuma.
IV	Izuzetno visok rizik od mortaliteta majke ili težak morbiditet, trudnoća je kontraindikovana. Ako dođe do trudnoće, razmotriti prekid, a ako se trudnoća nastavi, postupati kao u Klasi III.

**Tabela 7.** Modifikovana klasifikacija SZO kardiovaskularnog rizika majke: primena

Stanja u kojima rizik od trudnoće pripada SZO klasi I
Nekomplikovana mala/blaga <ul style="list-style-type: none"> <li>• pulmonalna stenoza</li> <li>• perzistentan duktus arteriosus</li> <li>• prolaps mitralne valvule</li> </ul>
Uspešno korigovane jednostavne lezije (atrijalni ili ventrikularni septalni defekt, perzistentni duktus arteriozus, anomalni utok plućnih vena)
Atzrijalne ili ventrikularne ekstrasistole, izolovane
Stanja u kojima rizik od trudnoće pripada SZO klasi II ili III
SZO II (Ukoliko je bez tegoba i bez komplikacija)
Neoperisani atrijalni ili ventrikularni septalni defekt
Korigovana Tetralogija Fallot
Većina aritmija
SZO II – III
Blaga disfunkcija leve komore
Hipertrofična kardiomiopatija
Nativna ili tkivna valvularna bolest koja ne pripada SZO klasi I ili IV
Marfanov sindrom bez dilatacije aorte
Aorta < 45 mm u aortnim oboljenjima udruženim sa bikuspidnom aortnom valvulom
Korigovana koarktacija aorte
SZO III
Mehanička valvula
Sistemska desna komora
Fontanova cirkulacija
Cijanogena srčana mana (nekorigovana)
Druge kompleksne srčane mane
Aortna dilatacija 40–45 mm u Marfanovom sindromu
Aortna dilatacija 45–50 mm u aortnim oboljenjima udruženim sa bikuspidnom aortnom valvulom
Stanja u kojima rizik od trudnoće pripada SZO klasi IV (Trudnoća je kontraindikovana)
Plućna arterijska hipertenzija iz bilo kog razloga
Teška disfunkcija sistemske komore (LVEF < 30 %, NYHA III / IV)
Prethodna peripartalna kardiomiopatija sa rezidualnim poremećajem funkcije leve komore.
Teška mitralna stenoza, teška simptomatska aortna stenoza.
Marfanov sindrom sa aortom dilatiranom > 45mm
Dilatacija aorte > 50 mm u oboljenjima aorte udruženim sa bikuspidnom aortnom valvulom.
Nativna teška koarktacija aorte.

**Tabela 8.** Maternalni prediktori fetalnih događaja kod žena sa kardiovaskularnim bolestima.

NYHA klasa >II ili cijanoza
Opstrukcija na nivou levog srca majke
Pušenje tokom trudnoće
Multipla trudnoća
Upotreba OAKT tokom trudnoće
Mehanička veštačka valvula

bedniji metod kontracepcije koji se može koristiti kod žena sa cijanogenom srčanom manom i pulmonalnim vaskularnim oboljenjem. Redukuje menstrualni gubitak krvi za 40–50 % i indukuje amenoreju kod značajnog broja korisnika.<sup>79</sup> Treba imati na umu da oko 5 % pacijentkinja ima vazovagalnu reakciju u trenutku implantacije uložka, te bi ženama sa veoma kompleksnom srčanom manom (npr. Eisenmenger, Fonten) ovaj vid kontracepcije trebalo indikovati onda kada se pilule samo sa progesteronom ili dermalni implantati, pokazali su se neprihvatljivim, i ukoliko se koriste, trebalo bi ih implantirati samo u bolničkim uslovima. Bakarni intrauterini uložak je prihvatljiv kod necijanotičnih i blago cijanotičnih žena. Antibiotiska profilaksa u trenutku njegove implantacije ili uklanjanja se ne preporučuje, pošto rizik od pelvičnih infekcija nije povećan. Ako dođe do obilnog krvarenja u vreme menstruacije, uložak bi trebalo ukloniti. Kontraindikovana je njegova primena kod cijanotičnih žena sa hematokritom > 55 % zbog toga što poremećaji hemostaze mogu dovesti do obilnog menstrualnog krvarenja.

### 2.12.2. Sterilizacija

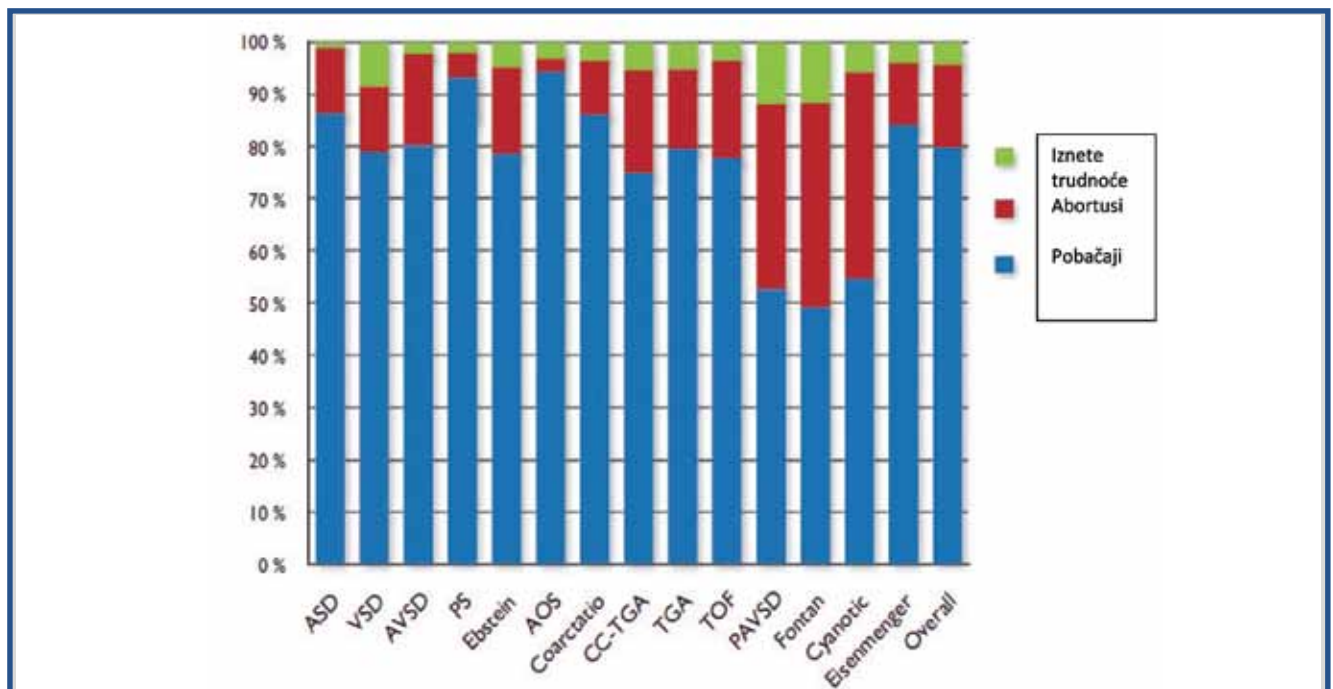
Podvezivanje tuba se obično može izvesti bezbedno, čak i kod žena sa visokim rizikom. Ipak, zbog udruženosti anestezije i inflacije abdomena, nije bez rizika kod pacijentkinja sa PAH, cijanozom i Fontanovom cirkulacijom. Rizik može biti niži uz primenu minimalno invazivnih histeroskopskih tehnika, kao što je „Essure” uređaj. Histeroskopska sterilizacija se vrši umetanjem mikro metalnog ili polimeriaznog matriksa u uterusni deo svake od Falopijevih tuba. Adekvatno plasiran uređaj i bilateralnu

okluziju tuba bi trebalo potvrditi nekom od imidžing metoda karlice, tri meseca posle intervencije.<sup>80</sup> Prednost histeroskopskih sterilizacija je u tome što se mogu izvoditi u ambulantnim uslovima i bez rezova. Nedostatak je tromesečni period neophodan za potvrdu okluzije jajovoda. Vazektomija kod partnera je druga, efikasna metoda, ali bi trebalo uzeti u obzir i prognozu dugoročnog ishoda partnerke jer je muškarac može nadživeti duži niz godina. S obzirom na nedostatak š podataka o kontracepciji u slučaju srčanih oboljenja, ovim pacijentkinjama bi trebalo obezbediti savetovanje kod adekvatno obučenog lekara i ginekologa.

### 2.12.3 Metode prekida trudnoće

Prekid trudnoće bi trebalo razmatrati kod žena kod kojih trudnoća predstavlja veliki rizik po majku ili fetus. Prvi trimestar trudnoće je najbezbednije vreme za elektivni prekid trudnoće koji bi trebalo sprovesti u bolničkim uslovima, pre nego u ambulantnim, kako bi sva hitna medicinska podrška bila dostupna. Način prekida trudnoće, uključujući i potrebu za anestezijom, trebalo bi razmatrati na individualnom nivou. Visoko rizične pacijentkinje trebalo bi zbrinuti u centrima sa iskustvom i kardiohirurgijom u svom sastavu. Kardiolozi<sup>81</sup> nisu potpuno saglasni po pitanju profilakse endokarditisa, ali bi tretman trebalo individualizovati. Ginekolozi rutinski preporučuju antibiotisku profilaksu radi prevencije post-abortusnog endometritisa, koji se javlja u 5–20 % žena bez antibiotiske zaštite.<sup>82,83</sup>

Dilatacija i evakuacija je najbezbednija procedura u toku prvog i drugog trimestra. Ukoliko hirurška evakuacija



**Slika 1.** Distribucija pobačaja, iznetih trudnoća (> 20 nedelja trajanja trudnoće) i elektivnih abortusa za svaku urođenu srčanu manom posebno i ukupan udeo. ASD = atrijalni septalni defekt, AVSD = atrioventrikularni septalni defekt, AOS = aortna stenozna, CC-TGA = kongenitalno korigovana transpozicija velikih krvnih sudova, CHD kongenitalno srčano oboljenje, Coarctatio = koarktacija aorte, Ebstein = Ebštajnova anomalija, Eisenmenger = Ajzenmengerov sindrom, Fontan = pacijenti nakon Fontanove operacije, PAVSD = Pulmonalna atrezija sa ventrikularnim septalnim defektom, PS = pulmonalna stenozna, TGA = kompletna transpozicija velikih krvnih sudova, TOF = Tetralogija Falot, VSD = Ventrikularni septalni defekt.

cija nije izvodljiva u drugom trimestru, prostaglandini E1 i E2 ili mizoprostol, sintetički prostaglandin, strukturno sličan prostaglandinu E1, mogu se primeniti radi evakuacije uterusa.<sup>84</sup> Ovi lekovi absorbovani u sistemsku cirkulaciju mogu sniziti sistemsku vaskularnu rezistenciju i krvni pritisak i povećati srčanu frekvencu, efekte koji su veći pod dejstvom E2 nego E1 prostaglandina.<sup>84</sup>

Do 7. nedelje gestacije primena mifepristona je alternativna hirurgiji. Kada se primene jedinjenja prostaglandina E, trebalo bi pratiti sistemsku arterijsku saturaciju kiseonikom pulsni oksimetrom i prilagoditi brzinu infuzije noradrenalina tako da se održava dijastolni krvni pritisak, koji reflektuje sistemsku vaskularnu rezistenciju. Jedinjenja prostaglandina F bi trebalo izbegavati jer

mogu značajno povećati PAP i mogu smanjiti koronarnu perfuziju.<sup>85</sup>

Abortus fiziološkim rastvorom bi trebalo izbegavati jer apsorpcija soli može dovesti do ekspanzije intravaskularnog volumena, srčane insuficijencije i poremećaja koagulacije.

#### 2.12.4. In vitro fertilizacija

In vitro fertilizacija se može razmatrati kada je rizik od same procedure, uključujući i hormonsku stimulaciju, i trudnoće, nizak. Tromboembolije mogu komplikovati in vitro fertilizaciju, jer visok nivo estradiola može da precipira protrombotsko stanje.<sup>86</sup>

### 2.13 Opšte preporuke

**Tabela 9.** Opšte preporuke

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Procena rizika pre trudnoće i savetovanje je indikovano kod svih žena sa poznatim ili suspektim urođenim ili stečenim kardiovaskularnim i aortnim oboljenjem.	I	C
Procenu rizika bi trebalo sprovesti kod svih žena sa srčanim oboljenjem u reproduktivnom periodu i pre začeća.	I	C
Visoko rizične pacijentkinje bi trebalo lečiti u specijalizovanim centrima od strane multidisciplinarnog tima.	I	C
Genetsko savetovanje bi trebalo preporučiti ženama sa urođenom srčanom manom ili urođenim aritmijama, kardiomiopatijama, aortnim oboljenjem ili genetskim malformacijama udruženim sa kardiovaskularnom bolešću.	I	C
Ehokardiografski pregled bi trebalo uraditi kod svih trudnica sa neobjašnjenim ili novonastalim kardiovaskularnim znacima i simptomima.	I	C
Pre kardiohirurgije majkama bi trebalo dati pun tretman kortikosteroidnom terapijom kad god je to moguće.	I	C
Za prevenciju infektivnog endokarditisa kod trudnica se sprovode iste mere kao i kod ostale populacije.	I	C
Vaginalni porođaj se preporučuje kao prvi izbor kod većine trudnica.	I	C
NMR bez gadolinijuma bi trebalo razmotriti onda kad ehokardiografija nije dovoljna metoda za postavljanje dijagnoze.	IIa	C
Kod pacijentkinja sa teškom hipertenzijom razmatrati vaginalni porođaj pod epiduralnom anestezijom i elektivni asistirani porođaj.	IIa	C
Kada je trudnoća najmanje 28 nedelja starosti, razmotriti porođaj pre neophodne kardiohirurgije.	IIa	C
Porođaj carskim rezom razmatrati u slučaju akušerskih indikacija ili kod pacijentkinja sa dilatiranom aortom > 45 mm, teškom aortnom stenozom, pretermiskog porođaja tokom OAKT, Eisenmegerovog sindroma i teške srčane insuficijencije.	IIa	C
Porođaj carskim rezom bi trebalo razmatrati kod Marfanovog sindroma kada je dijametar aorte 40–45 mm.	IIa	C
Radiografiju grudnog koša sa zaštitom fetusa bi trebalo sprovesti kada druge metode ne mogu razjasniti uzrok dispneje.	IIa	C
Kateterizacija srca se može razmatrati prema striktnim indikacijama, vremenu i pod zaštitom fetusa.	IIa	C
CT i elektrofiziološka ispitivanja uz fetalnu zaštitu mogu se razmatrati kod odabranih pacijentkinja i u vitalnim indikacijama.	IIa	C
Koronarni bajpas i valvularna hirurgija se mogu razmatrati kada konzervativno i medikamentno lečenje nije dalo uspeha, u situacijama kada je ugrožen život majke i kada se ne može lečiti perkutanom intervencijom.	IIa	C
Antibiotska profilaksa tokom porođaja se ne preporučuje.	III	C

<sup>a</sup> Klasa preporuke

<sup>b</sup> Nivo dokaza

CT kompjuterizovana tomografija NMR nuklearna magnetna rezonanca

### 3. Urođene srčane mane i plućna hipertenzija

Mnoge žene sa urođenom srčanom manom dobro podnose trudnoću. Rizik od trudnoće zavisi od osnovnog srčanog oboljenja i od dodatnih faktora kao što su ventrikularna i valvularna funkcija, funkcionalna klasa i cijanozna. Stopa pobačaja je veća kod kompleksnijih mana (slika 1).<sup>56</sup> Srčane komplikacije majke su prisutne u 12 % iznetih trudnoća, a češće kod kompleksnijih srčanih mana. Pacijentkinje koje imaju komplikacije tokom trudnoće, imaju veći rizik od kasnih srčanih događaja posle trudnoće.<sup>74</sup> Neonatalne komplikacije, uključujući i neonatalni mortalitet (4 %), znatno su češće nego u opštoj populaciji.

#### Postavljanje dijagnoze

Obično se za urođenu srčanu manu zna od ranije i dijagnoza je postavljena pre trudnoće. Procena pre trudnoće, koja uz ostale dijagnostičke testove uključuje anamnezu, ehokardiografiju i testove opterećenja, indikovana je kod svih pacientkinja i prilagođena svakoj individualno. Funkcionalni status pre trudnoće i podatak o ranijim srčanim događajima od posebne su prognostičke značajnosti (vidi tabelu 4 i 5). Određivanje tipa B natriuretskog peptida (BNP)/N-terminalnog pro B-tipa natriuretskog peptida (NT-pro-BNP) takođe može biti od pomoći pri proceni rizika. Test opterećenja pre trudnoće, kojim se dostiglo 70 % predviđenog opterećenja, pokazujući pad u arterijskom pritisku ili pad u saturaciji kiseonikom, može otkriti žene sa rizikom od razvoja simptoma ili komplikacija tokom trudnoće. Dijagnostičke procedure koje se mogu primeniti u trudnoći su navedene u delu 2.6.<sup>21</sup> Za dalju procenu rizika videti deo 2.11.

#### 3.1. Visoko rizična stanja majke (SZO III–IV, takođe videti deo 2.11.)

Pacijentkinje u NYHA klasi III/IV ili sa veoma sniženom funkcijom sistemske komore su u većem riziku tokom trudnoće, zajedno sa drugim stanjima niže navedenim. Uz to, neka specifična stanja su naročito visoko rizična tokom trudnoće.

##### 3.1.1. Plućna hipertenzija

###### Maternalni rizik

Plućna hipertenzija obuhvata grupu bolesti različite patofiziologije koja uključuje PAH, plućnu hipertenziju vezanu za oboljenja levog srca, plućnu hipertenziju udruženu sa oboljenjima pluća i/ili hipoksijom, hroničnu tromboembolijsku plućnu hipertenziju i plućnu hipertenziju nerazjašnjenih i/ili multifaktorskih mehanizama. PAH uključuje idiopatske i nasledne forme bolesti, kao i plućnu hipertenziju udruženu sa urođenim srčanim manama, sa prethodnom hirurškom korekcijom ili bez nje. Srednji pritisak u plućnoj arteriji  $\geq 25$  mmHg, u miru, indikator je plućne hipertenzije.<sup>87</sup> Visok rizik maternalnog mortaliteta je zabeležen (30–50 % u starijim radovima, 17–33 % u novijim radovima) kod pacientkinja sa teškom PAH i Eisenmengerovim sindromom.<sup>87,88</sup> Do smrtnog ishoda majke najčešće dolazi u poslednjem tri-

mestru trudnoće ili u prvim mesecima nakon porođaja, zbog plućne hipertenzivne krize, pulmonalne tromboze, ili refrakterne insuficijencije desnog srca. Ovo se dešava čak i kod pacientkinja sa malim tegobama ili bez njih pre ili tokom trudnoće. Faktori rizika za mortalitet majke su: kasna hospitalizacija, težina plućne hipertenzije i opšta anestezija.<sup>87</sup> Rizik verovatno raste sa visinom plućnih pritisaka. Kakogod, čak i blage forme plućne vaskularne bolesti mogu da se pogoršaju tokom trudnoće, kao rezultat pada sistemske vaskularne rezistencije i opterećenja desne komore, pri čemu se ne zna bezbedna granična vrednost. Nije poznato da li je rizik visok i kod pacientkinja sa urođenom srčanom manom nakon uspešnog zatvaranja šanta sa blago povišenim plućnim pritiscima (npr. posle zatvaranja ASD-a sa srednjim pritiskom od 30 mmHg), ali su ovi rizici verovatno niži i trudnoća se može razmatrati nakon pažljive procene rizika na osnovu svih dijagnostičkih mogućnosti dostupnih u specijalizovanim centrima.<sup>89</sup>

*Akušerski i neonatalni rizik – stope neonatalnog preživljavanja se kreću od 87 do 89 %.<sup>87</sup>*  
*Zbrinjavanje*

**Praćenje.** Ukoliko dođe do trudnoće, trebalo bi predložiti njen prekid. S obzirom na rizik od anestezije, treba da se sprovede u tercijarnim centrima, sa iskustvom u lečenju pacijenata sa plućnom hipertenzijom. Ako pacientkinja odluči da nastavi trudnoću uprkos riziku, trebalo bi je zbrinuti u centru sa iskustvom u lečenju PAH gde su dostupne sve terapijske mogućnosti.<sup>68</sup> Trebalo bi preduzeti sve mere radi očuvanja cirkulišućeg volumena, izbegavanja sistemske hipotenzije, hipoksije i acidoze koje mogu da precipitiraju refrakternu srčanu insuficijenciju. Oksigenoterapiju bi trebalo primeniti ukoliko postoji hipoksemija. I.v. prostaciklin ili iloprost u aerosolu su povremeno korišćeni prenatalno i peripartalno kako bi se popravila hemodinamika tokom porođaja.<sup>90</sup> Kod žena koje su koristile medikamentnu terapiju za PAH pre trudnoće treba razmotriti nastavak terapije, ali ih treba informisati o teratogenim efektima nekih od njih, kao što je bosentan. Hemodinamski monitoring putem Swan-Ganzovog katetera može biti udružen sa ozbiljnim komplikacijama kao što je ruptura plućne arterije, bez dokazane koristi; njegova primena je retko kada indikovana.

**Medikamentna terapija.** Kod pacientkinja kod kojih je antikoagulantna terapija uvedena pre trudnoće, treba da se nastavi i tokom trudnoće.<sup>89</sup> Kada je PAH udružena sa urođenim srčanim šantom, u odsustvu značajnijih hemoptizija, treba razmotriti uvođenje antikoagulantne terapije kod pacientkinja sa trombozom plućne arterije ili sa znacima srčane slabosti. U plućnoj hipertenziji udruženoj sa bolestima vezivnog tkiva, antikoagulantnu terapiju bi trebalo razmotriti na individualnom nivou. Kada je plućna hipertenzija udružena sa portnom hipertenzijom, antikoagulantna terapija se ne preporučuje kod pacientkinja sa većim rizikom od krvarenja.

Odluku o tome koji tip antikoagulantne terapije tokom trudnoće treba primeniti (nefrakcionisani heparin vs. niskomolekularni heparin), doneti na individualnom nivou. Randomizovane studije koje bi poredile efikasnost različitih heparina nisu dostupne, niti su dostupne

studije koje se tiču rizika vezanog za zamenu OAKT niskomolekularnim ili nefrakcionisanim heparinom tokom trudnoće. Trebalo bi izvršiti procenu rizika vezanu za odabir tipa antikoagulantne terapije. Zbog povećanog rizika od krvarenja kod ovih pacijenata, supkutana primena niskomolekularnog ili nefrakcionisanog heparina je poželjnija od OAKT tokom trudnoće. Trebalo bi znati da može doći do potencijalno značajnih interakcija sa lekovima za plućnu hipertenziju, te je neophodno pažljivo praćenje koagulacionog statusa [INR za OAKT, aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTT) u slučaju primene nefrakcionisanog heparina, nivo anti-Xa aktivnosti u slučaju niskomolekularnog heparina].

**Porodaj.** Način porođaja treba odrediti individualno. Planirani porodaj carskim rezom i vaginalni porodaj imaju prednost nad hitnim porođajem carskim rezom.

### 3.1.2. Pacijentkinje sa „Eisenmengerovim sindromom“

#### *Maternalni rizik*

Pacijentkinje sa „Eisenmengerovim sindromom“ zahtevaju posebno sagledavanje zbog udruženosti plućne hipertenzije sa cijanozom, zbog desno-levog šanta. Sistemska vazodilatacija povećava desno-levi šant i smanjuje pulmonalni protok, što vodi povećanju cijanoze i eventualno stanju sa niskim udarnim volumenom. U literaturi se sreće visok mortalitet majki, od 20 do 50 %, koji se dešava najčešće u peri- ili post-partalnom periodu.<sup>91</sup>

#### *Akušerski i neonatalni rizik*

Cijanoza predstavlja značajan rizik po plod, sa malom verovatnoćom živorođenosti (< 12 %) ako je saturacija kiseonikom < 85 %.

#### *Zbrinjavanje*

**Praćenje.** Ukoliko dođe do trudnoće, trebalo bi razmotriti rizike i predložiti prekid trudnoće, koji takođe nosi rizik.<sup>68</sup> Ako pacijentkinja želi da nastavi trudnoću, treba da se zbrine u specijalizovanoj jedinici. Mirovanje može biti korisno. Cijanotične pacijentkinje imaju najveći rizik od tromboembolija, te bi trebalo razmotriti njihovu profilaksu nakon hematološkog pregleda i ispitivanja hemostaze. Antikoagulaciona terapija mora da se koristi sa oprezom, jer su pacijentkinje sa „Eisenmengerovim sindromom“ takođe sklone hemoptizijama i trombocitopeniji. Pažljivo treba razmotriti rizike i korist od antikoagulantne terapije za svakog pacijenta posebno. Kod onih sa srčanom insuficijencijom, diuretike primenjivati oprezno, i u najnižoj efektivnoj dozi kako bi se izbegla hemokoncentracija i smanjenje intravaskularnog volumena. Česte su mikrocitoza i deficit gvožđa, i trebalo bi ih lečiti oralnom ili i.v. nadoknadom gvožđa, izbegavajući pri tom „rebound“ efekat. Indikovani su češći klinički pregledi sa merenjem saturacije kiseonikom i kompletnom krvnom slikom.

**Porodaj.** Ukoliko se stanje majke i fetusa pogorša, treba planirati raniji porodaj carskim rezom. Imajući u vidu rizik od anestezije, porodaj sprovesti u tercijarnim centrima sa iskustvom u zbrinjavanju ovih pacijenata. Kod ostalih, blagovremena hospitalizacija, planiran elek-

ktivni porodaj, inkrementalna regionalna anestezija, mogu da poboljšaju maternalni ishod.<sup>68</sup>

### 3.1.3. Cijanogene urođene srčane mane bez plućne hipertenzije

#### *Maternalni rizik*

Cijanogene urođene srčane mane se obično koriguju pre trudnoće, mada i neki slučajevi koji su inoperabilni ili palijativno korigovani mogu da dožive reproduktivnu zrelost. Maternalne komplikacije (srčana insuficijencija, pulmonalna ili sistemska tromboza, supraventrikularne aritmije, infektivni endokarditis) javljaju se kod 30 % trudnica sa cijanozom. Ukoliko je saturacija kiseonikom u miru < 85 %, očekuje se značajni mortalitet majke i fetusa, pa je trudnoća kontraindikovana. Ukoliko je saturacija kiseonikom u miru između 85 i 90 %, savetuje se merenje saturacije i pri naporu. Ukoliko saturacija značajnije i rano opada, pacijentkinjama predočiti da trudnoća ima lošu prognozu.

#### *Akušerski i neonatalni rizik*

Stepen hipoksemije majke je najvažniji prediktor fetalnog ishoda. Kada je u miru saturacija krvi kiseonikom majke > 90 %, fetalni ishod je dobar (< 10 % smrti fetusa). Ukoliko je saturacija < 85 %, verovatnoća živorođenosti je oko 12 %, te bi ih trebalo odvracati od trudnoće.<sup>91</sup>

#### *Zbrinjavanje*

**Praćenje.** Tokom trudnoće se savetuje poštediti od fizičkih aktivnosti i terapija kiseonikom (uz monitoring saturacije krvi kiseonikom). Zbog povećanog rizika od paradoksnе embolizacije, važna je prevencija venske staze (kompresivne čarape i izbegavanje ležećeg položaja). Za produženo mirovanje u krevetu, razmotriti profilaksu primenom heparina. Nivoi hematokrita i hemoglobina nisu pouzdani pokazatelji hipoksemije. Najveći rizik za cijanotične pacijentkinje su tromboembolije, te bi otuda profilaksu trebalo razmotriti nakon hematološkog pregleda i ispitivanja hemostaze.

**Medikamentna terapija.** Tromboprofilaksu niskomolekularnim heparinom treba razmotriti ako je hemostaza normalna. Diuretici i terapija gvoždem su indikovani i primenjuju se na isti način kao kod pacijenata sa „Eisenmengerovim sindromom“.

**Porodaj.** U najvećem broju slučajeva se savetuje vaginalni porodaj. Ukoliko se stanje majke i fetusa pogorša, planirati rani porodaj carskim rezom. Imajući u vidu rizik od anestezije, porodaj sprovesti u tercijarnim centrima sa iskustvom u zbrinjavanju ovih pacijenata. Kod ostalih, blagovremena hospitalizacija, planirani elektivni porodaj, inkrementalna regionalna anestezija, mogu da poboljšaju maternalni ishod.<sup>68</sup>

### 3.1.4. Teška opstrukcija izlaznog trakta leve komore

Teška simptomatska opstrukcija izlaznog trakta leve komore je kontraindikacija za trudnoću i trebalo bi je korigovati pre trudnoće, ili žene odvracati od trudnoće. Ona može biti valvularna, supralvalvularna ili subvalvularna aortna stenoza (AS), izazvana diskretnom membranom ili tunelskog tipa. Zbrinjavanje supra- i subvalvularnih stenoz tokom trudnoće je opisano samo kao prikaz slučaja i

verovatno je slično kao kod valvularnih stenoza, mada balon valvulotomija nije terapijska mogućnost.<sup>92</sup> Zbrinjavanje trudnica sa (teškom) AS je opisano u poglavlju o valvularnim srčanim manama (videti poglavlje 5).

### 3.2. Niska i srednje rizična stanja po majku (SZO II–III, takođe videti tabele 6 i 7)

Kod pacijentkinja kod kojih je prethodno učinjena uspešna hirurška korekcija, bez implantacije mehaničke valvule, trudnoća se obično dobro podnosi ukoliko je tolerancija napora dobra, očuvana funkcija komora i dobar funkcionalni status. Iako je potrebno pacijentkinje obavestiti o dodatnom riziku (često malom), trudnoću ne bi trebalo obeshrabriti. Pacijentkinje bi trebalo pregledati na kraju prvog trimestra i napraviti plan praćenja po utvrđenim vremenskim intervalima za kontrole i ispitivanja poput ehokardiografskog. Plan praćenja treba prilagoditi individualno, uzimajući u obzir kompleksnost srčane mane i kliničko stanje pacijenta. Neka urođena stanja mogu da se pogoršaju tokom trudnoće, otuda termini kontrola treba da su fleksibilni. Vaginalni porođaj može da se planira u većini slučajeva.<sup>3,93,94</sup>

### 3.3. Specifične urođene srčane mane

#### 3.3.1 Atrijalni septalni defekt

##### *Maternalni rizik*

Trudnoću dobro podnosi većina žena sa ASD-om. Jedina kontraindikacija je prisustvo plućne hipertenzije ili „Eisenmengerovog sindroma“ (vidi sekciju 3.2.1 i 3.2.2).<sup>95</sup> Zatvaranje hemodinamski značajnog ASD-a treba sprovesti pre trudnoće. Tromboembolijske komplikacije se opisuju u do 5 % pacijentkinja. Aritmije se češće javljaju nego kod zdravih žena, naročito kada ASD nije korigovan ili je zatvoren u kasnijoj životnoj dobi i kada trudnica ima više > 30 godina.<sup>95,96</sup>

##### *Akušerski i neonatalni rizik*

Kod žena sa nekorigovanim ASD-om češće mogu da se jave preeklampsija i rođenje deteta sa malom težinom u odnosu na gestacionu starost. Kod korigovanih ASD-ova ne postoje dodatni rizici.

##### *Zbrinjavanje*

Obično su dovoljne dve kontrole tokom trudnoće. Za defekte tipa sekundum može se sprovesti transkatetersko zatvaranje tokom trudnoće, ali je indikovano samo kada se stanje majke pogoršava (pod kontrolom transezofagusne ili intrakardijalne ehokardiografije). Zatvaranje malog ASD-a ili prolaznog ovalnog otvora radi prevencije paradoksnih embolizacija nije indikovano. Zbog povećanog rizika od paradoksnog embolizma, kod žena sa rezidualnim šantom, važna je prevencija venske staze (upotreba kompresivnih čarapa i izbegavanje ležećeg položaja), kao i rano ustajanje nakon porođaja. Kod produženog ležanja u krevetu, razmotriti profilaktičnu primenu heparina.<sup>97</sup> Važno je obratiti pažnju i na eliminaciju vazduha iz sistema za i.v. infuziju koji može da dovede do sistemske embolizacije zbog desno-levog šanta pri porođaju.

Spontani vaginalni porođaj je prikladan u većini slučajeva.

#### 3.3.2. Ventrikularni septalni defekt

##### *Maternalni rizik*

Za velike ventrikularne septalne defekte (VSD) sa plućnom hipertenzijom videti visoko rizična stanja po majku (poglavlje 3.1.). Mali perimembranozni VSD (bez dilatacije levog srca) ima nizak rizik od komplikacija tokom trudnoće.<sup>98</sup> Korigovani VSD ima dobru prognozu tokom trudnoće, kada je očuvana funkcija leve komore. Pre trudnoće se preporučuje utvrđivanje (rezidualnog) defekta, srčanih promera i procena pulmonalnih pritisaka.

##### *Akušerski i neonatalni rizik*

Preeklampsija se javlja češće nego kod ostale populacije.<sup>98</sup>

##### *Zbrinjavanje*

Obično su dovoljne dve kontrole tokom trudnoće, a spontani vaginalni porođaj je prikladan.

#### 3.3.3 Atrioventrikularni septalni defekt

##### *Maternalni rizik*

Nakon korekcije trudnoća se obično dobro podnosi kada rezidualna valvularna regurgitacija nije teška i kada je normalna funkcija komora (SZO klasa rizika II). Pacijentkinje sa teškom (rezidualnom) regurgitacijom leve atrioventrikularne (AV) valvule sa simptomima i/ili lošom komorskom funkcijom trebalo bi hirurški lečiti pre trudnoće, dajući prednost korekciji valvule.<sup>7</sup> Za atrioventrikularni septalni defekt (AVSD) sa plućnom hipertenzijom videti visoko rizična stanja majke (poglavlje 3.1.1.). Korekciju hemodinamski značajnog AVSD-a treba razmotriti pre trudnoće.<sup>19</sup> Tokom trudnoće su opisane aritmije, pogoršanje NYHA funkcionalne klase, kao i pogoršanje regurgitacije AV valvule.<sup>99</sup> Rizik od srčane insuficijencije je nizak i postoji jedino kod žena sa teškom regurgitacijom i oštećenjem komorske funkcije.

##### *Akušerski i neonatalni rizik*

Akušerske komplikacije su uglavnom povezane sa rizikom od akutne srčane insuficijencije tokom ili neposredno posle porođaja i zavise od simptoma i PAP tokom trudnoće. Navodi se neonatalni mortalitet oko 6 %, pre svega zbog pojave kompleksne urođene srčane mane.<sup>99</sup>

##### *Zbrinjavanje*

**Praćenje.** Praćenje tokom trudnoće se savetuje najmanje jednom tokom svakog trimestra. Kliničko i ehokardiografsko praćenje je indikovano jednom mesečno ili jednom u dva meseca kod pacijentkinja sa umerenom ili teškom valvularnom regurgitacijom ili lošom funkcijom komore. Kod nekorigovanih AVSD-ova postoji rizik od paradoksnih embolizacija. Za preporučene mere prevencije tromboembolizma pogledati poglavlje 3.3.1.

**Porođaj.** Spontani vaginalni porođaj je pogodan u većini slučajeva.

#### 3.3.4 Koarktacija aorte

##### *Maternalni rizik*

Trudnoća se obično dobro podnosi nakon korekcije koarktacije aorte (CoA) (SZO klasa rizika II). Značajna



(re-) koarktacija aorte bi trebalo da se koriguje pre trudnoće. Žene sa nekorigovanom koarktacijom, ili one koje posle korekcije imaju rezidualnu hipertenziju, rezidualnu koarktaciju ili aneurizmu aorte, imaju povećan rizik od ruptуре aorte i od ruptуре cerebralne aneurizme tokom trudnoće i porođaja. Drugi faktori rizika za ovu komplikaciju uključuju dilataciju aorte i bikuspidnu aortnu valvulu, te za njima treba tragati pre trudnoće.

#### *Akušerski i neonatalni rizik*

Zabeležena je veća učestalost hipertenzivnih poremećaja i pobačaja.<sup>100,101</sup>

#### *Zbrinjavanje*

Pažljivo praćenje krvnog pritiska je opravdano, te su indikovane redovne kontrole, najmanje svakog trimestra. Hipertenziju bi trebalo lečiti, mada agresivno lečenje mora da se izbegava kod žena sa rezidualnom koarktacijom radi sprečavanja hipoperfuzije placente. Perkutana intervencija zbog re-CoA je moguća tokom trudnoće, ali je udružena sa većim rizikom od disekcije aorte nego van trudnoće, i treba je sprovesti jedino ako se održava teška hipertenzija uprkos maksimalnoj medikamentnoj terapiji i ako postoji ugroženost majke i fetusa. Upotreba obloženih stentova može smanjiti rizik od disekcije.

**Porođaj.** Spontani vaginalni porođaj je poželjniji uz upotrebu epiduralne anestezije naročito kod hipertenzivnih pacijentkinja.

### **3.3.5 Stenoza i regurgitacija pulmonalne valvule**

#### *Maternalni rizik*

Stenoza pulmonalne valvule (PS) se generalno dobro podnosi tokom trudnoće.<sup>102-104</sup> Međutim, teška stenoza može da se komplikuje insuficijencijom desne komore i aritmijama. Smanjenje stenozе (obično balon valvuloplastikom) bi trebalo uraditi pre trudnoće kod teške pulmonalne stenozе (maksimalni gradijent određen doplerom > 64 mmHg).<sup>19,68,105</sup>

Teška pulmonalna regurgitacija je identifikovana kao nezavisni prediktor maternalnih komplikacija, naročito kod pacijentkinja sa lošom funkcijom komore.<sup>76,106</sup> Kod žena sa simptomima ili kada postoji loša funkcija desne komore zbog pulmonalne regurgitacije, treba razmotriti zamenu pulmonalne valvule pre trudnoće (poželjno bioprotezom).

#### *Akušerski i neonatalni rizik*

Incidenca akušerskih komplikacija kod majki, naročito u vidu poremećaja povezanih sa hipertenzijom uključujući (pre-)eklampsiju, može biti veća kod žena sa pulmonalnom stenozom.<sup>103</sup> Incidenca neonatalnih komplikacija je takođe viša nego u opštoj populaciji.<sup>103</sup> Pulmonalna regurgitacija generalno ne nosi dodatni rizik za novorođenče.

#### *Zbrinjavanje*

**Praćenje.** Blaga i umerena pulmonalna stenoza se smatraju lezijama sa niskim rizikom (SZO klasa rizika I i II)

(tabela 6 i 7), i praćenje jednom tokom svakog trimestra je dovoljno. Kod pacijentkinja sa teškom pulmonalnom stenozom, savetuju se mesečna ili dvomesečna kardiološka procena koje uključuju ehokardiografiju da bi se odredio klinički status i pratila funkcija desne komore. Tokom trudnoće kod simptomatske teške pulmonalne stenozе koja ne odgovara na medikamentnu terapiju i mirovanje, može da se preduzme perkutana valvuoplastika.

**Porođaj.** Vaginalni porođaj je poželjniji kod pacijentkinja sa pulmonalnom stenozom koja nije teška ili kod teške pulmonalne stenozе NYHA klase I/II. Porođaj carskim rezom se razmatra kod pacijentkinja sa teškom pulmonalnom stenozom i funkcionalnom klasom III/IV uprkos medikamentnoj terapiji i mirovanju, i kod kojih perkutana pulmonalna valvulotomija ne može da se izvede ili nije bila uspešna.

### **3.3.6. Aortna stenoza**

Urođena aortna stenoza je najčešće uzrokovana bikuspidnom aortnom valvulom. Stopa progresije stenozе mlađih pacijentkinja sa ovom srčanom manom je niža nego kod starijih.<sup>107</sup> Pošto je bikuspidna aortna valvula udružena sa dilatacijom i disekcijom aorte, dimenzije aorte bi trebalo meriti pre trudnoće i tokom trudnoće. Rizik od disekcije aorte raste tokom trudnoće (videti takođe poglavlje 4.3).<sup>108,109</sup> Svim ženama sa bikuspidnom aortnom valvulom bi trebalo da se uradi imidžing ascendentne aorte pre trudnoće i razmotri operacija ukoliko je dijametar aorte > 50 mm. Preporuke za zbrinjavanje trudnica sa aortnom stenozom videti u poglavlju 5 o valvularnim manama.

### **3.3.7. Tetralogija Fallot**

#### *Maternalni rizik*

Kod pacijentkinja sa nekorigovanom manom hirurška korekcija je indikovana pre trudnoće. Žene sa korigovanom manom obično dobro podnose trudnoću (SZO klasa rizika II). Srčane komplikacije tokom trudnoće se navode kod oko 12 % pacijentkinja. Naročito mogu da se jave aritmije i srčano popuštanje.<sup>110</sup> Druge komplikacije obuhvataju tromboembolizam, progresivnu dilataciju korena aorte i endokarditis. Disfunkcija desne komore i/ili umerena do teška pulmonalna regurgitacija su faktori rizika za kardiovaskularne komplikacije, i trudnoća može biti udružena sa perzistentnim uvećanjem desne komore. Kod simptomatskih žena sa značajnom dilatacijom desne komore zbog teške pulmonalne regurgitacije trebalo bi razmotriti zamenu pulmonalne valvule (homograft) pre trudnoće.<sup>19</sup>

#### *Akušerski i neonatalni rizik*

Povećan je rizik od neonatalnih komplikacija.

#### *Zbrinjavanje*

**Praćenje.** Kod većine žena je dovoljna kontrola svakog trimestra. Kod onih sa teškom pulmonalnom regurgitacijom indikovana je jednomesečna ili dvomesečna kontrola sa ehokardiografskim pregledom. Ukoliko se insuficijencija desne komore javi tokom trudnoće, započeti terapiju diureticima i savetovati mirovanje. Transka-

teterska implantacija valvule ili rani porođaj treba razmatrati kod onih koji ne odgovaraju na konzervativnu terapiju.

**Porođaj.** Vaginalni porođaj je poželjniji u skoro svim slučajevima.

### 3.3.8. Ebsteinova anomalija

#### *Maternalni rizik*

Kod žena sa Ebsteinovom anomalijom bez cijanoze i srčane insuficijencije trudnoća se dobro podnosi (SZO klasa rizika II). Pacijentkinje koje su simptomatske, sa cijanozom i/ili srčanom insuficijencijom trebalo bi lečiti pre trudnoće, ili im savetovati izbegavanje trudnoće. Kod teške simptomatske trikuspidne regurgitacije (TR) korekciju bi trebalo razmotriti pre trudnoće. Hemodinamski problemi viđeni tokom trudnoće umnogome zavise od težine TR i funkcionalnog kapaciteta desne komore.<sup>111,112</sup> ASD i Wolff-Parkinson-Whiteov sindrom su često pridruženi nalazi. Incidenca aritmija može rasti tokom trudnoće i udružena je sa lošijom prognozom.<sup>111</sup>

#### *Akušerski i neonatalni rizik*

Rizik od prevremenog porođaja i fetalnog mortaliteta je povećan.<sup>112</sup>

#### *Zbrinjavanje*

**Praćenje.** Čak i teška TR sa srčanom insuficijencijom obično može da se medikamentno leči tokom trudnoće. Kod žena sa Ebsteinovom anomalijom i interatrijalnim defektom može da dođe do reverzije šanta i cijanoze tokom trudnoće. Takođe postoji rizik od paradoksnog embolizma (videti poglavlje 3.4.2.).

**Porođaj.** Vaginalni porođaj je poželjniji u skoro svim slučajevima.

### 3.3.9. Transpozicija velikih arterija

#### *Maternalni rizik*

Iako mnoge žene relativno dobro podnose trudnoću, nakon operacije atrijalnog „switcha“ (korekcija po Senningu ili Mustardu) pacijentkinje imaju povećani rizik od razvoja komplikacija kao što su aritmije (nekada opasne po život) i srčana insuficijencija (SZO klasa rizika III).<sup>93</sup> Neke od ovih žena će inače imati bradikardiju ili nodalni ritam. U tim slučajevima, beta blokatore koristiti oprezno, ako se uopšte koriste. Ireverzibilno smanjenje funkcije DK je opisano u 10 % slučajeva. Pacijentkinjama sa više nego umerenom disfunkcijom desne komore ili teškom TR, savetovati izbegavanje trudnoće.

#### *Akušerski i neonatalni rizik*

Preeklampsija i trudnoćom izazvana hipertenzija, kao i neonatalne komplikacije, mnogo se češće sreću nego kod normalnih trudnoća.

#### *Zbrinjavanje.*

**Praćenje.** Preporučuje se da se kod pacijentkinja sa Mustardovom ili Senningovom korekcijom vrši mesečno ili dvomesečno kardiološko i ehokardiografsko praćenje simptoma, funkcije sistemske desne komore i srčanog ritma.

**Porođaj.** Kod asimptomatskih pacijentkinja sa umerenom ili dobrom funkcijom komora savetuje se vaginalni porođaj. Ukoliko se komorska funkcija pogorša, rani porođaj carskim rezom bi trebalo planirati kako bi se izbeglo pogoršanje srčane insuficijencije.<sup>113</sup>

### Operacija arterijskog „switcha“

Dosada su opisane samo male serije pacijentkinja sa operacijom arterijskog „switcha“ i trudnoćom.<sup>114</sup> Rizik od trudnoće izgleda nizak ukoliko su pacijentkinje u dobrom opštem stanju pre trudnoće. Savetuje se vaginalni porođaj.

### 3.3.10. Kongenitalno korigovana transpozicija velikih arterija

#### *Maternalni rizik*

Kod pacijentkinja sa kongenitalno korigovanom transpozicijom velikih krvnih sudova (poznata i kao atrioventrikularni i ventrikulo-arterijski nesklad) rizik zavisi od funkcionalnog stanja, funkcije komora, prisustva aritmija i udruženih lezija. One imaju veći rizik od razvoja komplikacija kao što su aritmije (ponekad životno ugrožavajuće) i srčana insuficijencija (SZO klasa rizika III). Ove pacijentkinje su predodređene za razvoj AV bloka; otuda beta blokatori moraju da se krajnje oprezno koriste. Ireverzibilno slabljenje funkcije desne komore je opisano u 10 % slučajeva.<sup>115,116</sup> Pacijentkinjama sa NYHA funkcionalnom klasom III ili IV, značajnom disfunkcijom leve komore (ejekciona frakcija (EF) < 40 %) ili teškom TR, trebalo bi savetovati da izbegavaju trudnoće.

#### *Akušerski i neonatalni rizik*

Visoka je stopa smrtnosti fetusa.

#### *Zbrinjavanje*

**Praćenje.** Kod ovih pacijentkinja se preporučuje često ehokardiografsko nadziranje funkcije sistemske desne komore (svakih 4–8 nedelja) i procena simptoma i srčanog ritma.

**Poremećaj.** Kod asimptomatskih pacijentkinja sa umerenom ili dobrom funkcijom komore predlaže se vaginalni porođaj. Ako se komorska funkcija pogorša, planirati raniji porođaj carskim rezom kako bi se izbegao razvoj ili pogoršanje srčane insuficijencije.

### 3.3.1. Fontenova cirkulacija

#### *Maternalni rizik*

Iako neke pacijentkinje, uz intenzivni nadzor, mogu uspešno izneti trudnoću, ove trudnoće su umereno do visoko rizične i pacijentkinje bi trebalo pažljivo savetovati (SZO klasa rizika III ili IV). Verovatno postoji veći maternalni rizik ako Fontenova cirkulacija nije optimalna, te je indikovana pažljiva procena pre trudnoće. Opisane su atrijalne aritmije i pogoršanja NYHA funkcionalne klase.<sup>117,118</sup> Pacijentkinjama sa saturacijom kiseonika < 85 % u miru, smanjenom komorskom funkcijom, i/ili umerenom do teškom AV regurgitacijom ili enteropatijom sa gubitkom proteina, trebalo bi savetovati izbegavanje trudnoće.

#### *Akušerski i neonatalni rizik*

Neonatalni rizik uključuje prerano rađanje, malu težinu prema gestacionoj starosti, i fetalnu smrt čak do 50 %.

### Zbrinjavanje

**Praćenje.** Preporučuje se da pacijentkinje sa Fontenonom budu češće pod nadzorom tokom trudnoće i prvih nedelja nakon porođaja (svake 4. nedelje), kao i zbrinjavanje u specijalizovanim jedinicama. Primena ACE inhibitora se mora prekinuti, a pitanje je i primene antikoagulantne terapije. Iako tromboembolijske komplikacije nisu opisane u radu iz literature o trudnoći kod pacijentkinja sa Fontenonom cirkulacijom, rizik bi trebalo smatrati visokim i razmotriti uvođenje antikoagulantne terapije.<sup>119</sup> Tromboembolijski rizik može biti niži kod pacijentkinja kod kojih je učinjena totalna kavopulmonalna Fontenova korekcija.

**Porodaj.** U principu, vaginalni porodaj je prvi izbor. Ako se komorska funkcija pogorša, rani porodaj carskim rezom se planira u centrima sa iskustvom kako bi se izbegao razvoj ili pogoršanje srčane insuficijencije.

## 4.0. Bolesti aorte

Više naslednih oboljenja zahvata torakalnu aortu i povećava sklonost za nastanak aneurizme i disekcije aorte. Ona uključuju Marfanov sindrom, bikuspidnu aortnu valvulu, Ehlers-Danlosov sindrom, Turnerov sindrom i porodične forme disekcije aorte, aneurizama, ili anuloaortnih ektazija. Takođe, i neke urođene srčane mane (npr. tetralogija Fallot, koarktacija aorte) mogu biti udružene sa dilatacijom aorte i nastankom aneurizme, a mogu da se jave i nenasledna oboljenja aorte. Faktori rizika za patologiju aorte u opštoj populaciji su hipertenzija i odmakla starost majke. Trudnoća je visokorizično stanje za sve pacijente sa patologijom aorte, i jedan je od vodećih uzroka mortaliteta majki prema izveštaju „The UK Confidential Enquiry into Maternal And Child Health” 2003–2005. godine.<sup>9</sup> Nedavno su izdate preporuke za dijagnostiku i zbrinjavanje pacijenata sa bolešću torakalne aorte.<sup>50</sup>

Dijagnoza: Brojne imidžing tehnike i genetski testovi su dostupni, a razmatrani su u poglavljima 2.5. i 2.6.

### 4.1. Maternalni i neonatalni rizik

Uz hemodinamske promene, tokom trudnoće se dešavaju i hormonske promene koje dovode do histoloških promena u aorti, povećavajući sklonost ka disekciji.<sup>120</sup> Disekcija se javlja najčešće u poslednjem trimestru trudnoće (50 %) ili u ranom postpartalnom periodu (33 %). Kod svih žena sa poznatom bolešću aorte i/ili uvećanim dijametrom korena aorte, rizik od trudnoće bi trebalo razmatrati pre začeća. Žene sa prethodnom disekcijom aorte su u većem riziku od aortnih komplikacija tokom trudnoće. Nažalost, nisu sve pacijentkinje sa patologijom aorte svesne da su u povećanom riziku. Otuda bi sve žene sa genetski dokazanim Marfanovim sindromom ili drugom porodičnom patologijom aorte trebalo posavetovati o riziku od disekcije aorte i njenog ponavljanja, i kompletno ispitati pre trudnoće, uključujući i imidžing cele aorte (vidi poglavlje 2.7). Ireverzibilni efekat trudnoće na dilataciju aorte nije dokazan.<sup>121</sup> Dijagnozu disekcije aorte bi trebalo razmotriti kod svih pacijentkinja sa bolom u grudima tokom trudnoće, jer se ova dijagnoza često promaši.

## 4.2. Specifični sindromi

### 4.2.1. Marfanov sindrom

Rizik od disekcije aorte i drugih ozbiljnih srčanih komplikacija tokom trudnoće<sup>124</sup> kod pacijentkinja sa Marfanovim sindromom<sup>122,123</sup> i normalnim korenom aorte je iko 1 %. Kod trudnica sa Marfanovim sindromom promer aortnog korena > 4 cm, i porast dijametra korena aorte tokom trudnoće su faktori rizika za disekciju.<sup>109,125</sup> Iako su podaci o trudnoći kod žena sa Marfanovim sindromom i promerom aortnog korena > 45 mm retki, trudnoću treba obeshrabrati kod ovakvih pacijentkinja. Disekcija je retka kod onih sa promerom aorte < 40 mm iako ne postoji potpuno bezbedan promer i.<sup>126</sup> Sa promerom aorte između 40 i 50 mm, faktore rizika za disekciju (pozitivna porodična anamneza, brzi rast) bi trebalo uzeti u obzir.<sup>121</sup> Površinu tela bi takođe trebalo uzeti u obzir, naročito kod žena nižeg rasta. Nakon elektivne zamene korena aorte, ostaje rizik od disekcije preostale aorte.<sup>127</sup>

Kod ovih pacijentkinja, pored aortne disekcije koja je životno ugrožavajuća, može doći do pogoršanja mitralne regurgitacije, što može dovesti do komplikacija kao što su supraventrikularne aritmije ili srčana insuficijencija, naročito kod pacijentkinja koje su već imale umerenu ili tešku mitralnu regurgitaciju pre trudnoće (videti takođe poglavlje 5, valvularna oboljenja).

### 4.2.2. Bikuspidna aortna valvula

Oko 50 % pacijentkinja sa bikuspidnom aortnom valvulom i aortnom stenozom ima dilataciju ushodne aorte.<sup>128</sup> Dilatacija je najveća u distalnom delu ascendentne aorte koji se ne može adekvatno vizuelizovati ehokardiografskim pregledom, te bi otuda trebalo uraditi MRI ili CT pregled pre trudnoće. Disekcija aorte se javlja, premda ređe nego kod pacijentkinja sa Marfanovim sindromom. Rizik od trudnoće kod žena sa bikuspidnom aortnom valvulom i dilatacijom aorte nije sistematski ispitan. Kod onih kod kojih je koren aorte > 50 mm, trebalo bi razmotriti operativno lečenje pre trudnoće.<sup>19</sup>

### 4.2.3. Ehlers-Danlosov sindrom

Aorta je zahvaćena skoro isključivo u Ehlers-Danlosovom sindromu tip IV koji se nasleđuje kao autozomno – dominantno svojstvo. Tokom trudnoće kod žena se češće viđaju modrice, hernije, varikoziteti, i dolazi do rupture velikih krvnih sudova ili rupture materice. Zbog rizika od rupture materice, trudnoća je kontraindиковana kod Ehlers-Danlosovog sindroma tip IV. Disekcija aorte može nastati i bez dilatacije. Uloga profilaktičke hirurgije je manje poznata kod ove grupe pacijentkinja, jer na odnos rizik-korist utiču činjenice da se hirurška intervencija može komplikovati zbog slabosti tkiva, povećane sklonosti ka masivnom krvarenju i otežanog zarastanja rane.<sup>129,130</sup>

### 4.2.4. Tarnerov sindrom

Prevalenca kardiovaskularnih anomalija kod žena sa Tarnerovim sindromom je 25–50 % i hipertenzija je, takođe, često prisutna kod njih. Iako ne postoje kvantitativni dokazi o riziku od disekcije aorte u trudnoći kod žena sa Tarnerovim sindromom, rizik je verovatno veći kod žena sa dodatnim faktorima rizika kao što su bikuspidna aortna valvula, CoA, i/ili hipertenzija.<sup>131</sup> Žene sa

najvećim rizikom su one sa dilatacijom aorte, ali disekcija se može dogoditi i u odsustvu bilo kakve dilatacije. Dijametri torakalne aorte moraju biti izraženi u odnosu na površinu tela, jer su ove pacijentkinje često nižeg rasta. Indeksirani dijametar aorte  $> 27 \text{ mm/m}^2$  je udružen sa većim rizikom od disekcije aorte, te bi trebalo razmotriti profilaktičku hiruršku intervenciju. Aortne komplikacije tokom trudnoće su udružene sa maternalnim mortalitetom do 11 %, uglavnom zbog disekcije tipa A. Rizik od (pre)eklampsije je povećan, a lečenje hipertenzije je važno, naročito tokom trudnoće.

### 4.3. Zbrinjavanje pacijentkinja

**Praćenje i medikamentna terapija.** Zavisno od dijametra aorte, pacijentkinje sa patologijom aorte bi trebalo ehokardiografski pratiti na 4–12 nedelja tokom trudnoće i 6 meseci nakon porođaja. Kardiolog i akušer, koji su upoznati sa mogućim komplikacijama, trebalo bi da nadgledaju trudnoću. Primena beta blokatora može smanjiti brzinu dilatacije i povećati preživljavanje. Prema poslednjoj meta-analizi,<sup>132</sup> koja je uključila uglavnom studije u kojima pacijentkinje nisu trudnice, korist nije potvrđena. Uprkos ovim nejasnoćama, Radna grupa preporučuje upotrebu beta blokatora kod pacijentkinja sa Marfanovim sindromom tokom trudnoće kao prevenciju disekcije aorte. Kod pacijenata sa Ehlers-Danlosovim sindromom tipa IV celiprolol se preporučuje zbog veoma visokog rizika od disekcije i koristi koja je dokazana kod žena koje nisu trudne.<sup>130</sup> Trebalo bi nadgledati rast fetusa kada majka uzima beta blokatore.

**Intervencije.** Kod pacijentkinja sa Marfanovim sindromom ili drugim sindromima sa visokim rizikom od disekcije, kao što su Lojes-Dajcov sindrom, Ehlers-Danlosov sindrom ili Smad-3 genska mutacija,<sup>133</sup> preporučuje se hirurgija pre trudnoće kada je ushodna aorta  $\geq 45 \text{ mm}$ , zavisno od individualnih karakteristika. Kod drugih pacijentkinja sa dilatacijom aorte hirurgiju pre trudnoće bi trebalo razmotriti kada je ascendentna aorta  $\geq 50 \text{ mm}$ . Kod nižih žena verovatno bi trebalo uzeti u obzir površinu tela. Indeks aortnog dijametra  $> 27 \text{ mm/m}^2$  je udružen sa visokim rizikom od disekcije, te bi trebalo razmotriti profilaktičku hiruršku intervenciju. Kada dođe do progresivne dilatacije tokom trudnoće, pre zrelosti fetusa, treba razmotriti korekciju aorte sa fetusom *in utero*. Kada je fetus zreo, preporučuje se porođaj carskim rezom kome neposredno sledi operacija aorte (vidi poglavlje 2.8.2.). Carski rez sprovesti u bolnici gde postoje mogućnosti za kardiohiruršku i neonatalnu intenzivnu negu. Disekcija ushodne aorte tokom trudnoće je hitno hirurško stanje; iskusni kardiohirurg, kardiolog, akušer i anesteziolog moraju hitno završiti porođaj carskim rezom (ukoliko je fetus zreo) u kardiohirurškoj sali, a onda nastaviti sa korekcijom disekcije.

**Porođaj.** Primarni cilj intrapartalnog zbrinjavanja pacijentkinja sa dilatacijom ushodne aorte je smanjenje kardiovaskularnog stresa tokom porođaja. Ukoliko žena uzima beta blokatore tokom trudnoće, trebalo bi da nastavi sa njihovom primenom i tokom peripartalnog perioda. Ako je dijametar ushodne aorte 40–45 mm, vaginalni po-

rođaj bi trebalo sprovesti sa ubrzanom drugom fazom i regionalnom anestezijom, kako bi se izbegli skokovi krvnog pritiska koji mogu indukovati disekciju. Porođaj carskim rezom se može razmotriti kod ovih pacijentkinja prema individualnom stanju. Sprovođenje regionalne anestezije može biti otežano kod pacijentkinja sa Marfanovim sindromom, zavisno od prisustva i težine skolioze kičmenog stuba i prisustva duralnih proširenja (ektazija).<sup>134</sup> Porođaj carskim rezom razmotriti kada dijametar aorte prelazi 45 mm. Savetuje se sprovođenje ranog porođaja kod žena sa Ehlers-Danlosovim sindromom tip IV.

## 5.0. Valvularna oboljenja

I stečena i urođena oboljenja srčanih zalistaka su važan uzrok maternalnog i fetalnog morbiditeta i mortaliteta. Reumatska srčana oboljenja ostaju najveći problem u zemljama u razvoju i još uvek se viđaju u zapadnim zemljama, naročito kod imigranata. Stenotična valvularna oboljenja predstavljaju veći rizik u trudnoći od regurgitantnih, a levostrane valvularne mane imaju veću stopu komplikacija od desnostranih lezija.<sup>12,56,57,135</sup> Specifični problemi, koji se najčešće odnose na antikoagulantnu terapiju, prisutni su kod žena sa mehaničkim veštačkim valvulama.

### 5.1. Stenotične valvularne mane

Kod stenotičnih valvularnih mana, povećanje udarnog volumena dovodi do povećanja transvalvularnog gradijenta, a time i retrogradnih pritisaka, sa porastom rizika od materanih i fetalnih komplikacija.<sup>12,102</sup>

#### 5.1.1. Mitralna stenozna

Umereno teška ili teška mitralna stenozna (MS) se loše podnosi tokom trudnoće. MS je odgovorna za većinu morbiditeta i mortaliteta kod reumatskih oboljenja srca tokom trudnoće. Dijagnoza se zasniva na ehokardiografskom pregledu.<sup>7,136</sup> Poluvreme pritiska je manje pouzdano od direktne planimetrije, ali može biti upotrebljeno tokom trudnoće.<sup>136</sup> Gradijent i pritisak u arteriji pulmonalis (PAP) ne odražavaju direktno težinu MS tokom trudnoće, ali imaju važnu prognostičku ulogu.<sup>136</sup> Procena anatomije mitralne valvule i kvantifikacija pridružene regurgitacije ili drugih valvularnih bolesti, naročito su važni kada se razmatra primena perkutane mitralne komisurotomije.<sup>7,136</sup> Test opterećenjem je koristan za otkrivanje simptoma i procenu tolerancije napora.

#### Maternalni rizik

Rizik od dekompenzacije zavisi od težine MS.<sup>102,137</sup> Srčana insuficijencija se dešava često kod trudnica sa umerenom ili teškom MS (površina valvularnog udca  $< 1.5 \text{ cm}^2$ ), naročito tokom drugog i trećeg trimestra, čak i kod prethodno asimptomatskih žena.<sup>102,135,137</sup> Srčana insuficijencija je često progresivna. Može nastati edem pluća, naročito kada je MS nepoznata ili ako se javi atrijalna fibrilacija (AF). AF, iako retka ( $< 15 \%$ ), nosi dodatni rizik od tromboembolijskih događaja.<sup>102,137</sup> Mortalitet je između 0 i 3 %.<sup>102,135,137</sup> Simptomi se mogu izazvati i kod žena sa blagom MS, ali generalno nisu teški i dobro se podnose.<sup>102,135</sup>

### *Akušerski i neonatalni rizik*

Akušerske komplikacije se uglavnom odnose na rizik od akutne srčane insuficijencije tokom ili neposredno nakon porođaja, i zavise od simptoma i PAP tokom trudnoće.<sup>135</sup> Učestalost prevremenog rađanja je 20–30 %, zaostajanja u intrauterinom razvoju 5–20 %, i mrtvorodenosti 1–3 %.<sup>102,137</sup> Neonatalni rizik je veći kod žena koje tokom trudnoće pripadaju NYHA klasi III/IV.<sup>12,135</sup>

### *Zbrinjavanje*

Svim pacijentkinjama sa umerenom ili teškom MS (čak i kada su asimptomatske) bi trebalo savetovati izbegavanje trudnoće, interventno lečenje sprovedi pre trudnoće, dajući prednost perkutanom intervencijama.<sup>7</sup>

### Praćenje

Kliničko i ehokardiografsko praćenje je indikovano mesečno ili dvomesečno, zavisno od hemodinamskog stanja. Kod blage MS, procena stanja se preporučuje svakog trimestra i uoči porođaja.

Medikamentna terapija. Kada se razviju simptomi ili pulmonalna hipertenzija (ehokardiografski sistolni PAP procenjen > 50 mmHg), ograničiti fizičku aktivnost i otpočeti terapiju selektivnim beta - 1 blokatorima.<sup>7,64</sup> Diuretici se mogu koristiti ukoliko se simptomi održavaju, izbegavajući visoke doze.<sup>64</sup> Antikoagulantna terapija se preporučuje u slučaju paroksizmalne ili trajne AF, postojanja tromba u levoj pretkomori ili prethodnih embolija.<sup>7,64</sup> Takođe bi je trebalo razmotriti kod žena sa umerenom ili teškom MS i spontanom eho-kontrastom u levoj pretkomori, velikom levom pretkomorom ( $\geq 40$  ml/m<sup>2</sup>), niskim udarnim volumenom ili kongestivnom srčanom insuficijencijom, jer su ove žene sa visokim tromboembolijskim rizikom.

Intervencije tokom trudnoće. Perkutanu mitralnu komisurotomiju je poželjnije izvesti posle 20. nedelje gestacije. Trebalo bi je razmatrati jedino kod žena NYHA klase III/IV i/ili ehokardiografski procenjenim sistolnim PAP > 50 mmHg uprkos optimalnom medikamentnom lečenju, u odsustvu kontraindikacija i ukoliko su karakteristike pacijenta pogodno.<sup>7,64</sup> Trebalo bi da je izvede iskusni operater, jer su „u iskusnim rukama“ komplikacije ređe. Preporučuje se zaštita trbuha olovnom kecljom.<sup>7,64</sup> Dozu zračenja treba smanjiti time što će vreme izlaganja biti što je moguće kraće.<sup>7,64</sup> Zbog rizika od komplikacija, perkutanu komisurotomiju ne bi trebalo sprovoditi kod asimptomatskih pacijenata. Zatvorena komisurotomija ostaje alternativa u zemljama u razvoju kada perkutana komisurotomija nije dostupna. Operaciju na otvorenom srcu rezervisati za slučajeve kada su sve druge mere bezuspešne i kada je ugrožen život majke.

Porođaj. Vaginalni porođaj razmotriti kod pacijentkinja sa blagom MS i kod pacijentkinja sa umerenom ili teškom MS koje pripadaju NYHA klasi I/II bez plućne hipertenzije. Carski rez razmotriti kod pacijentkinja sa umerenom ili teškom MS koje pripadaju NYHA klasi III/IV ili koje imaju plućnu hipertenziju uprkos medikamentnoj terapiji, kod kojih perkutana mitralna komisurotomija ne može biti izvedena ili je bila bezuspešna.

### **5.1.2. Valvularna aortna stenoza**

Kod žena u reproduktivnom periodu glavni uzrok aortne stenoze je kongenitalna bikuspidna aortna valvu-

la. Pacijentkinje mogu biti asimptomatske, čak i kod teške aortne stenoze.<sup>7</sup> Simptomi mogu da se prvi put jave u trudnoći. Ehokardiografija je neophodna za postavljanje dijagnoze.<sup>7,136</sup> Test opterećenjem se preporučuje kod asimptomatskih pacijentkinja pre trudnoće da bi se potvrdilo asimptomatsko stanje i da bi se procenila tolerancija napora, odgovor krvnog pritiska, pojava aritmije i/ili potreba za intervencijama. Kod žena sa bikuspidnom aortnom valvulom, trebalo bi proceniti promere aorte pre i tokom trudnoće.

### *Maternalni rizik*

Kardiološki morbiditet je povezan sa težinom AS i simptomima. Kod asimptomatske blage ili umerene AS trudnoća se dobro podnosi. Takođe, pacijentkinje sa teškom AS mogu dobro podneti trudnoću sve dok su bez simptoma tokom testa opterećenja i imaju normalan odgovor krvnog pritiska tokom napora.<sup>19,139</sup>

Porast udarnog volumena može voditi značajnom porastu gradijenta.<sup>135,139</sup> Srčana insuficijencija se javlja kod ~ 10 % pacijenata sa teškom AS, a aritmije u 3–25 %.<sup>140</sup> Mortalitet je sada ređi, ukoliko se obezbedi adekvatno zbrinjavanje.<sup>8,56,74,102,135,139,140</sup> Žene sa bikuspidnom aortnom valvulom imaju rizik za dilataciju aorte i disekciju (videti poglavlje 4.3.2.).

### *Akušerske i neonatalne komplikacije*

Akušerske komplikacije rastu kod pacijentkinja sa teškom AS (hipertenzijom izazvani poremećaji kod 13 %, prevremeni porođaj).<sup>140</sup> Prevremeni porođaj, zaostatak u intrauterinom razvoju i niska težina na rođenju dešavaju se čak u 25 % potomstva majki sa umerenom i teškom AS.

### *Zbrinjavanje*

Sve simptomatske pacijentkinje sa teškom AS ili asimptomatske pacijentkinje sa oštećenom funkcijom leve komore ili patološkim testom opterećenja, trebalo bi odgovoriti od trudnoće, i valvuloplastika ili hirurģija bi trebalo biti izvedene pre trudnoće, u skladu sa preporukama.<sup>7,19</sup> Nema potrebe asimptomatske pacijentkinje odvrćati od trudnoće, čak i kod teških AS, kada su normalne veličina i funkcija LK, kao i test opterećenjem i kada je isključena teška hipertrofija leve komore (zadnji zid > 15 mm). Takođe ne bi trebalo da bude znakova skorašnje progresije AS.<sup>74,139,140,141</sup> Nezavisno od simptoma, hirurģsku korekciju bi trebalo razmotriti pre trudnoće kod pacijentkinja sa ushodnom aortom > 50 mm (27.5 mm/m<sup>2</sup>).

Praćenje. Redovno praćenje od strane iskusnog tima tokom trudnoće je neophodno. Kod teških AS, jednomešna ili dvomesečna procena kardiološkog statusa, uključujući i ehokardiografski pregled, savetuju se za određivanje simptomatskog stanja, progresije AS ili drugih komplikacija.

Medikamentna terapija. Medikamentna terapija i ograničenje fizičke aktivnosti su indikovani za pacijentkinje koje razvijaju znake i simptome srčane insuficijencije tokom trudnoće. Diuretici se mogu primeniti za kongestivne simptome. Beta – blokatore ili nedihidropiridinske kalcijumske antagoniste treba razmotriti za kontrolu

srčane frekvence kod atrijalne fibrilacije. Ako postoje kontraindikacije za oba leka, dolazi u obzir digoxin.<sup>142</sup>

**Intervencije tokom trudnoće.** Kod pacijentkinja sa teškom simptomatskom AS koje ne odgovaraju na medikamentnu terapiju, tokom trudnoće može da se primeni perkutana valvuloplastika kod nekalcifikovanih valvula sa minimalnom regurgitacijom.<sup>143</sup> Ukoliko ovo nije moguće sprovesti, a pacijentkinje imaju životno ugrožavajuće tegobe, razmotriti, ukoliko je moguće, zamenu valvule nakon ranog porođaja carskim rezom (videti poglavlje 2.7.2).

**Porođaj.** Kod teške AS, naročito sa simptomima tokom druge polovine trudnoće, prednost treba dati carskom rezu sa endotrahealnom intubacijom i opštom anestezijom. Kod blažih AS povoljniji je vaginalni porođaj, jer se lokalnom (regionalnom) anestezijom i analgezijom izbegava pad u perifernoj vaskularnoj rezistenciji.

## 5.2. Regurgitantne valvularne mane

### 5.2.1. Mitralna i aortna regurgitacija

Mitralna i aortna regurgitacija, u reproduktivnom periodu, mogu biti reumatskog, kongenitalnog ili degenerativnog porekla. Prethodna valvulotomija i infektivni endokarditis mogu biti pridruženi faktori. Redak uzrok akutne valvularne regurgitacije tokom trudnoće je i antifosfolipidni sindrom. Levostrane regurgitantne mane predstavljaju manji rizik za trudnoću od stenozantnih valvularnih lezija zbog toga što smanjenje sistemske vaskularne rezistencije smanjuje volumen regurgitacije. Teška regurgitacija sa disfunkcijom leve komore se slabije podnosi, kao i akutna, teška regurgitacija. Poželjna je procena pre začeća i trebalo bi da uključi procenu simptoma, ehokardiografsku procenu težine regurgitacije (integrativni pristup prema evropskim preporukama), kao i dimenzije i funkciju leve komore.<sup>7</sup> U umerenoj/teškoj regurgitaciji, test opterećenjem se preporučuje pre trudnoće. Kod žena sa aortnom regurgitacijom trebalo bi izmeriti promere ushodne aorte, naročito kod onih sa bikuspidnom aortnom valvulom.

**Maternalni rizik.** Kardiovaskularni rizik po majku zavisi od težine regurgitacije, simptoma i funkcije leve komore.<sup>135</sup> Žene sa teškom, simptomatskom regurgitacijom i oštećenom funkcijom leve komore su u većem riziku od srčane insuficijencije.<sup>135</sup> Kod asimptomatskih žena sa očuvanom funkcijom leve komore najčešće komplikacije su aritmije. Kod žena sa urođenom srčanom manom pokazano je da je značajna regurgitacija levostrane AV valvule udružena sa kardiološkim komplikacijama tokom trudnoće. Ova udruženost može delimično biti pripisana disfunkciji leve komore. Može doći do trajnog pogoršanja regurgitacije.<sup>57,99</sup>

**Akušerski i neonatalni rizik.** Nema povećanog akušerskog rizika. Kod simptomatskih regurgitacija povećan je rizik od komplikacija kod neonatusa.<sup>12</sup>

**Zbrinjavanje.** Pacijentkinje sa teškom, simptomatskom regurgitacijom ili lošom funkcijom leve komore ili dilatacijom leve komore (prema kriterijumima vodiča za valvularne bolesti srca)<sup>7</sup> – trebalo bi uputiti na operaciju pre trudnoće dajući prednost valvuloplastici.

**Praćenje.** Kontrole su potrebne svakog trimestra kod blagih/umerenih regurgitacija, češće kod teških regurgitacija. Plan praćenja pacijentkinja mora biti prilagođen prema kliničkom stanju i simptomatologiji.

**Medikamentna terapija i intervencije tokom trudnoće.** Simptomi zbog opterećenja volumenom se obično mogu zbrinuti medikamentno. Kod akutne teške regurgitacije sa srčanom insuficijencijom refrakternom na terapiju, nekada je neizbežna hirurgija tokom trudnoće. Ukoliko je fetus dovoljno zreo, porođaj se može sprovesti pre kardiohirurgije (videti poglavlje 2.8.2.).

**Porođaj.** Poželjniji je vaginalni porođaj; kod simptomatskih pacijentkinja se savetuje epiduralna anestezija i skraćena druga faza porođaja.

### 5.2.2. Trikuspidna regurgitacija

Trikuspidna regurgitacija (TR) je obično funkcionalna (dilatacija anulusa zbog opterećenja desne komore pritiskom ili volumenom); ali i endokarditis ili Ebštajnova anomalija mogu biti njeni uzroci. Dijagnostika se sastoji od kliničke i ehokardiografske procene.<sup>7</sup> Maternalni kardiovaskularni rizik je obično uslovljen primarnom levostranom valvularnom manom ili plućnom hipertenzijom. Maternalni rizik može biti povišen kod žena sa teškom simptomatskom TR ili kod žena sa disfunkcijom desne komore.<sup>76</sup> Kod žena sa urođenom srčanom manom umerena/teška regurgitacija trikuspidne AV valvule može biti udružena sa kardiološkim komplikacijama majke (verovatno u zavisnosti od komorske funkcije), uglavnom aritmijama.<sup>57</sup>

Čak i teška TR sa srčanom insuficijencijom može da se tokom trudnoće leči konzervativno (tabela 12.). Kada je neophodna hirurgija zbog levostrane valvularne bolesti, pre ili tokom trudnoće, dodatna korekcija trikuspidne valvule je indikovana kod teške TR i trebalo bi je razmotriti kod umerene TR i umerene sekundarne TR sa dilatacijom anulusa (> 40 mm).<sup>7</sup> Kod teške simptomatske TR korekciju treba razmotriti pre trudnoće. Poželjniji način porođaja je vaginalni u skoro svim slučajevima.

## 5.3. Arijalna fibrilacija kod valvularnih oboljenja srca (nativne valvule)

Visok tromboembolijski rizik je udružen sa atrijalnom fibrilacijom (AF) u sklopu valvularnih oboljenja srca. Ovo je naročito izraženo kod pacijenata sa teškom mitralnom stenozom. Kada se pojavi AF, potrebno je odmah sprovesti antikoagulantnu terapiju i.v. nefrakcionisanim heparinom, praćenu primenom niskomolekularnog heparina u prvom i poslednjem trimestru i OAKT ili niskomolekularnim heparinom tokom drugog trimestra. Niskomolekularni heparin treba primeniti u terapijskim dozama prilagođenim telesnoj težini (dva puta dnevno) sve do 36 h pre porođaja. Ako je primenjena OAKT, INR bi trebalo održavati između 2.0 i 2.5, čime se umanjuje rizik za plod.

## 5.4. Veštačke valvule

### 5.4.1. Izbor veštačkih valvula

Kada je neizbežna implantacija veštačke valvule kod žena koje žele da zatrudne u budućnosti, odabir valvule je problematičan.

**Tabela 10.** Preporuke za dijagnozu i lečenje urođenih srčanih mana

Preporuke	Klasa	Nivo dokaza
Zbrinjavanje stenoza pre trudnoće (obično balon vavulotomijom) bi trebalo sprovesti kod teške pulmonalne valvularne stenozе (maksimalni gradijent Doplerom > 64 mmHg).	I	B
Organizovati individualni raspored praćenja u rasponu od dva puta tokom trudnoće do jednom mesečno.	I	C
Simptomatske pacijente sa Ebštajnovom anomalijom sa cijanozom i/ili srčanom insuficijencijom bi trebalo lečiti pre trudnoće ili savetovati kontracepciju.	I	C
Kod simptomatskih pacijentkinja sa značajno dilatiranom desnom komorom zbog teške pulmonalne regurgitacije trebalo bi pre trudnoće sprovesti lečenje (zamena pulmonalne valvule bioprotezom).	I	C
Kod asimptomatskih pacijentkinja sa znatno dilatiranom desnom komorom zbog teške pulmonalne regurgitacije trebalo bi pre trudnoće sprovesti lečenje (zamena pulmonalne valvule bioprotezom).	Ila	C
Sve žene sa bikuspidnom aortnom valvulom bi trebalo podvrgnuti <i>imidžing</i> dijagnostici ushodne aorte pre trudnoće i razmotriti operativno lečenje kada je dijametar aorte veći od 50 mm.	Ila	C
Antikoagulantnu terapiju razmotriti tokom trudnoće kod žena sa Fontanovom korekcijom mane.	Ila	C
Kod pacijentkinja sa PAH razmotriti antikoagulantnu terapiju ukoliko se sumnja da je plućna embolija (makar i delimično) odgovorna za nastanak PAH.	Ila	C
Kod pacijentkinja koje su već na terapiji PAH pre trudnoće, nastavak terapije će se razmatrati nakon obaveštenja o teratogenim efektima.	Ila	C
Ženama sa plućnom hipertenzijom savetovati da ne zatrudne.	III	C
Žene sa saturacijom krvi kiseonikom ispod 85 % odvrćati od trudnoće.	III	C
Žene sa totalnom transpozicijom velikih krvnih sudova i sistemskom desnom komorom i više nego umerenom disfunkcijom DK i/ili teškom TR bi trebalo odvrćati od trudnoće.	III	C
Pacijentkinje sa Fontanovom korekcijom i oslabljenom komorskom funkcijom, i/ili umerenom do teškom atrioventrikularnom valvularnom regurgitacijom, ili sa cijanozom, ili sa enteropatijom sa gubitkom proteina odvrćati od trudnoće.	III	C

**Tabela 11.** Preporuke za dijagnozu i lečenje oboljenja aorte

Preporuke	Klasa	Nivo dokaza
Žene sa Marfanovim sindromom ili nekim drugim poznatim oboljenjem aorte bi trebalo informisati o riziku od aortne disekcije tokom trudnoće i rizika nasleđivanja kod potomaka.	I	C
Imidžing pregled cele aorte (CT/MRI) bi trebalo sprovesti pre trudnoće kod žena sa Marfanovim sindromom ili drugim poznatim oboljenjem aorte.	I	C
Žene sa Marfanovim sindromom i ascendentnom aortom > 45 mm bi trebalo hirurški lečiti pre trudnoće.	I	C
Kod trudnica sa poznatom dilatacijom aorte, (anamnestički) tip B disekcijom ili genetskom predispozicijom za disekciju, preporučuje se stroga kontrola krvnog pritiska.	I	C
Sprovesti ponavljane ehokardiografske preglede kod žena sa dilatacijom ascendentne aorte svakih 4–8 nedelja tokom trudnoće.	I	C
Za žene sa dilatacijom distalne ascendentne aorte, aortnog luka i descendentne aorte, preporučuje se pregled MRI (bez gadolinijuma).	I	C
Ženama sa bikuspidnom aortnom valvulom preporučuje se imidžing pregled ascendentne aorte.	I	C
Kod pacijentkinja sa ascendentnom aortom < 40 mm poželjniji je vaginalni porođaj.	I	C
Kod žena sa aortnom dilatacijom ili sa (anemistički) disekcijom aorte, porođaj bi trebalo sprovesti u centru sa dostupnom kardiohirurgijom.	I	C
Kod žena sa ascendentnom aortom > 45 mm trebalo bi razmotriti porođaj carskim rezom.	I	C
Hiruruško lečenje pre trudnoće bi trebalo razmotriti kod žena sa bolešću aorte udruženom sa bikuspidnom aortnom valvulom kada je dijametar aorte > 50 mm (ili > 27 mm/m <sup>2</sup> BSA).	Ila	C
Profilaktički hirurški tretman razmotriti tokom trudnoće ukoliko je dijametar aorte ≥ 50 mm ili progresivno raste.	Ila	C
Kod Marfana i drugih pacijenata sa aortom 40–45 mm razmotriti vaginalni porođaj sa epiduralnom anestezijom i ubrzanom drugom fazom.	Ila	C
Kod Marfana i drugih pacijenata sa aortom 40–45 mm razmatra se porođaj carskim rezom.	Ila	C
Pacijentkinjama sa (anamnestičkim podatkom) disekcijom tipa B savetovati izbegavanje trudnoće.	II	C

Mehaničke valvule obezbeđuju odlične hemodinamske performanse i dugotrajnost, ali zahtevaju primenu antikoagulantne terapije što povećava fetalni i maternalni mortalitet i morbiditet. Biološke valvule takođe imaju dobre hemodinamske performanse i mnogo manje su trombozene. Njihova primena kod mladih žena je ipak udružena sa visokim rizikom od strukturnog oštećenja, koje se može dogoditi u ~50 % žena mlađih od 30 godina u periodu od 10 godina posle implantacije, i veći je na mitralnoj poziciji nego na aortnoj i trikuspidnoj. Na pulmonalnoj poziciji, transkateterska implantacija valvule je jedna od opcija kod sve većeg broja pacijenata, naročito nakon prethodne implantacije biološke valvule. Postoje oprečni dokazi o tome da li trudnoća ubrzava degeneraciju bioproteze ili ne.<sup>144</sup> Kako god, mlade pacijentkinje sa biološkom valvulom će skoro sigurno imati potrebu za reoperacijom, sa rizikom mortaliteta 0–5 %, zavisno od pozicije valvule i stepena hitnosti intervencije.

Kod pacijentkinja sa oboljenjem aortne valvule operacija po Rosu (pulmonalni autograft premešten na aortnu poziciju i zamena pulmonalne valvule homograftom) može biti alternativa. Nema rizika od tromboziranja valvule i hemodinamika valvula je odlična. No ipak, radi se o operaciji dveju valvula što zahteva posebno hirurško umeće i odlikuje se visokom stopom reoperacija posle 10 godina. Štaviše, malo je podataka dostupno o trudnoći kod žena nakon Rosove operacije.<sup>145</sup> Želja za trudnoćom se smatra indikacijom klase IIb za primenu bioloških valvula.<sup>7</sup> Izbor određene veštačke valvule bi trebalo učiniti nakon detaljnog informisanja pacijentkinje i diskusije sa njom.

#### 5.4.2. Biološka veštačka valvula

Žene sa biološkom valvulom obično dobro podnose trudnoću. Kardiovaskularni rizik majke uglavnom zavisi od funkcije biološke valvule. Rizik je nizak kod žena bez minimalne disfunkcije biološke valvule ili sa njom i bez oštećene funkcije komora.<sup>144</sup> Procena pre trudnoće, kao i savetovanje i praćenje, medikamentno lečenje i indikacije za intervenciju su slične onima kod trudnica sa disfunkcijom nativnih valvula.

### 5.5. Mehaničke veštačke valvule i antikoagulantna terapija

Hemodinamski, žene sa urednom funkcijom mehaničke veštačke valvule, dobro podnose trudnoću. Ipak, potreba za antikoagulantnom terapijom zahteva poseban oprez zbog porasta rizika od tromboze valvule, krvarenja i komplikacija kod potomaka.

Trudnoća je udružena sa većim rizikom po majku. Karakter i veličina rizika zavise od režima antikoagulantne terapije koji je primenjen tokom trudnoće i od kvaliteta njene kontrole. Ispitivanja pre trudnoće bi trebalo da obuhvate procenu tegoba i ehokardiografsku procenu funkcije komora, i funkciju veštačkih i nativnih valvula.

**Maternalni rizik.** Mehaničke valvule nose rizik od tromboziranja valvule koji se povećava tokom trudnoće. U velikom preglednom radu ovaj rizik je bio 3.9 % kada je korišćena OAKT tokom cele trudnoće, 9.2 % kada je primenjivan nefrakcionisani heparin u prvom trimestru

i OAKT u drugom i trećem trimestru, i 33 % sa nefrakcionisanim heparinom (UFH) tokom cele trudnoće.<sup>146</sup> Smrt majke je u ovim grupama nastupila u 2 %, odnosno 4 % i 15 % slučajeva, i uglavnom je bila povezana sa trombozom valvule.<sup>146</sup> Pregled najnovije literature je potvrdio nizak rizik valvularne tromboze sa OAKT tokom cele trudnoće (2.4 %, 7/287 trudnoća) u poređenju sa UFH u prvom trimestru (10.3 %, 16/156 trudnoća).<sup>147</sup> Rizik je verovatno niži kod adekvatnog doziranja i takođe zavisi od tipa i pozicije mehaničke valvule, kao i od dodatnih faktora rizika koje pacijentkinja ima.<sup>7</sup> Primena UFH tokom trudnoće je dodatno udružena sa rizikom od trombocitopenije i osteoporozе. Niskomolekularni heparini (LMWH) su takođe udruženi sa rizikom od tromboziranja valvule.<sup>148,149</sup> Rizik je niži ali, ipak, prisutan kada se doza LMWH, tokom trudnoće, podešava prema nivou anti-Xa aktivnosti.<sup>147,148,150–152</sup> U 111 trudnoća, tokom kojih je primenjen LMWH u dozi podešenoj prema nivou anti-Xa aktivnosti, do tromboze valvule je došlo u 9 % slučajeva.<sup>147,150–152</sup> Suviše niska ciljna vrednost nivoa anti-Xa aktivnosti ili loša komplijansa je verovatno uticala na tromboziranje valvule u svim, osim u jednom slučaju. Jedan rad je pokazao nižu učestalost tromboziranja valvule sa LMWH primenjenim samo u prvom trimestru, ali u maloj grupi pacijenata (3.6 %, 2/56 trudnoća).<sup>147</sup>

Primena LMWH tokom trudnoće kod žena sa mehaničkim valvulama je još uvek kontroverzna zbog oskudnih dokaza. Nerešena pitanja se odnose na optimalni nivo anti-Xa aktivnosti, značaj maksimalnog nivoa u odnosu na nivo pre primene LMWH i na najbolji vremenski interval za njegovo praćenje. Studije su hitno potrebne.

Tokom trudnoće potrebna je veća doza LMWH da bi se nivo anti-Xa aktivnosti održao u terapijskim granicama,<sup>151,153</sup> zbog povećanja volumena distribucije i bubrežnog klirensa u trudnoći. Otuda je neophodno redovno praćenje nivoa anti-Xa aktivnosti. Pokazano je da je nivo anti-Xa aktivnosti pre primene LMWH često supertapijski, kada je maksimalni nivo između 0.8 i 1.2 U/ml.<sup>153,154</sup> Čak i kada postoji monitoring nivoa anti-Xa aktivnosti pre svakog sledećeg davanja, i češće podešavanje doze LMWH koje dovodi do višeg nivoa anti-Xa aktivnosti određene pre primene LMWH u kombinaciji sa nižim maksimalnim nivoom, nisu dostupni podaci koji bi pokazali da ovakav pristup postiže stabilan, postojan intenzitet antikoagulantne terapije i da sprečava trombozu valvule i krvarenje.<sup>152–154</sup>

Postojeći dokazi ukazuju da je primena OAKT tokom cele trudnoće, pod strogom kontrolom INR-a, najbezbedniji režim za majku.<sup>146,147,155</sup> Međutim, adekvatne randomizovane studije koje poredе različite režime nisu dostupne. Superiornost UFH ili LMWH tokom prvog trimestra nije dokazana, premda nedavno objavljeni pregledni rad ukazuje na veću efikasnost LMWH.<sup>147</sup> Nijedan LMWH nije zvanično odobren za trudnice sa mehaničkim valvulama.

**Akušerski i neonatalni rizik.** Svi režimi antikoagulantne terapije nose povećan rizik od pobačaja i od hemoragijskih komplikacija, uključujući retroplacentalno krvarenje koje vodi do pretermanskog porođaja i fetalne smrti.<sup>144,146,148,150–152</sup> Poređenje studija je otežano zbog nađenih razlika. Oral-



**Tabela 12.** Preporuke za dijagnozu i lečenje valvularnih mana

Preporuke	Nivo	Klasa
<b>Mitralna stenoz</b>		
Kod pacijentkinja sa simptomima ili plućnom hipertenzijom preporučuje se ograničenje aktivnosti i primena $\beta$ 1 selektivnih blokatora.	I	B
Diuretici se preporučuju onda kada perzistiraju kongestivni simptomi uprkos terapiji $\beta$ -blokatorima.	I	B
Pacijentkinje sa teškom MS bi trebalo podvrgnuti intervenciji pre trudnoće.	I	C
Antikoagulantna terapija se preporučuje kod pacijentkinja sa atrijskom fibrilacijom, trombom u levoj pretkomori ili sa ranijim embolijama.	I	C
Perkutanu mitralnu komisurotomiju bi trebalo razmotriti kod trudnica sa teškom simptomatologijom ili kada je sistolni pulmonalni pritisak > 50 mmHg uprkos terapiji lekovima.	IIa	C
<b>Aortna stenoz</b>		
Pacijentkinje sa teškom AS bi trebalo podvrgnuti intervenciji pre trudnoće ako:		
imaju simptome	I	B
ili je prisutna disfunkcija LK (LKEF < 50 %)	I	C
Asimptomatske pacijentkinje sa teškom AS bi trebalo podvrgnuti intervenciji pre trudnoće ako razviju simptome tokom testa opterećenja.	I	C
Kod asimptomatskih pacijentkinja sa teškom AS bi trebalo razmotriti intervenciju pre trudnoće ako tokom testa opterećenja dođe do pada u krvnom pritisku ispod početnog.	IIa	C
<b>Regurgitantne lezije</b>		
Pacijentkinje sa teškom aortnom ili mitralnom regurgitacijom sa simptomima ili oštećenom funkcijom leve komore bi trebalo lečiti hirurški pre trudnoće.	I	C
Medikamentna terapija se preporučuje kod pacijentkinja kod kojih se javljaju simptomi.	I	C
<b>Mehaničke valvule</b>		
OAK Th se preporučuje tokom drugog i trećeg trimestra do 36. nedelje gestacije.	I	C
Promenu režima antikoagulantne terapije bi trebalo sprovesti u bolničkim uslovima.	I	C
Ukoliko do porođaja dođe tokom antikoagulantne terapije, indikovano je carski rez.	I	C
OAK Th-u prekinuti i početi sa adekvatno prilagođenom dozom UFH (aPTT $\geq$ 2x od kontrole) ili prilagođenom dozom LMWH (ciljni nivo anti-Xa aktivnosti 4–6 h posle primenjene doze 0.8–1.2 U/ml) počev od 3. do 6. nedelje gestacije.	I	C
Kod trudnica lečenih LMWH trebalo bi kontrolisati nivo anti-Xa aktivnosti svake nedelje.	I	C
LMWH zameniti intra venskim UFH najmanje 36 sati pre planiranog porođaja. UFH nastaviti sve do 4–6 h do početka porođaja i ponovo ga primeniti nakon 4–6 h od porođaja, ukoliko je prošao bez krvarenja.	I	C
Hitan ehokardiografski pregled je indikovano kod žena sa mehaničkom valvulom i dispneom i/ili nekim embolijskim događajem.	I	C
Nastavak OAK terapije tokom prvog trimestra bi trebalo razmotriti ako je potrebna doza varfarina < 5 mg/dan da bi se postigao antikoagulantni efekat (ili, fenoprokumona < 3 mg/dan ili acenokumarola < 2 mg/dan), nakon informisanja pacijentkinje i njenog pristanka.	IIa	C
Prekid OAK Th između 6. i 12. nedelje i zamenu adekvatno prilagođenom dozom UFH (aPTT >2x kontrole, kod visoko rizičnih primenjena kao i.v. infuzija) ili LMWH dva puta dnevno (dozom prilagođenom prema telesnoj težini i ciljnom nivou anti-Xa 0.8–1.2 U/ml na 4–6 h nakon prethodne doze), razmotriti kod pacijentkinja kod kojih je potrebna doza varfarina > 5 mg/dan (ili fenoprokumona >3 mg/dan ili acenokumarola > 2 mg/dan).	IIa	C
Prekid OAK Th između 6. i 12. nedelje i zamenu LMWH ili UFH uz strogu kontrolu doze (kao što je gore navedeno) može se razmotriti na individualnom nivou kod pacijentkinja kod kojih je potrebna doza varfarina da bi se postigao antikoagulantni efekat < 5 mg/dan (ili fenoprokumona < 3 mg/dan ili acenokumarola < 2 mg/dan).	IIb	C
Nastavak OAK Th između 6. i 12. nedelje se može razmotriti kod pacijentkinja kod kojih je potrebna doza varfarina > 5 mg/dan (ili fenoprokumona > 3 mg/dan ili acenokumarola > 2 mg/dan).	IIb	C
NMH bi trebalo izbegavati osim ukoliko se ne vrši monitoring anti-Xa nivoa.	III	C

ni antikoagulansi prolaze placentu i njihova upotreba u prvom trimestru može da dovede do embriopatija u 0.6–10 % slučajeva.<sup>146,156–158</sup> Nefrakcionisani i niskomolekularni heparini ne prolaze kroz placentalnu barijeru, te se embriopatije ne javljaju. Zamena OAKT nefrakcionisanim heparinom u prvih 6–12 nedelja značajno smanjuje rizik. Incidencija embriopatije je bila niska (2.6 %) u malim serijama kada je doza varfarina bila < 5 mg i 8 % kada je doza varfarina bila > 5 mg na dan.<sup>159</sup> Dozna zavisnost je potvrđena u nedavnim serijama.<sup>155</sup> Velike abnormalnosti centralnog nervnog sistema se javljaju kod 1 % dece kada je OAKT korišćena u prvom trimestru.<sup>158</sup> Nizak rizik od manjih abnormalnosti centralnog nervnog sistema postoji samo kod primene OAKT van prvog trimestra.<sup>158</sup> Vaginalni porođaj kod žena dok su na OAKT je kontraindikovan zbog rizika od intrakranijalnog krvarenja fetusa.

**Zbrinjavanje.** Pri razmatranju valvularne i komorske disfunkciju treba uzeti u obzir tip i poziciju valvule, kao i podatak o trombozi valvule u anamnezi. Prednosti i mane različitih režima antikoagulantne terapije bi trebalo detaljno prodiskutovati. Majka i njen partner moraju shvatiti da je prema postojećim dokazima upotreba OAKT najefikasniji režim za sprečavanje tromboze valvula, i stoga najsigurniji režim za nju, a da rizici za majku isto tako ugrožavaju i bebu. S druge strane, trebalo bi razmotriti rizik od embriopatije i fetalne hemoragije, uzimajući u obzir dozu OAKT. Komplijansa kod prethodne antikoagulantne terapije treba da se uzme u obzir. Sprovođenje režima koji je izabran trebalo bi isplanirati do detalja.

**Praćenje.** Efikasnost režima antikoagulantne terapije bi trebalo pratiti jednom nedeljno, a kliničko praćenje, uključujući i ehokardiografski pregled, vršiti jednom mesečno.

**Medikamentna terapija.** Glavni cilj antikoagulantne terapije kod ovih žena je sprečavanje razvoja tromboze valvule i njenih letalnih posledica i po majku i po fetus. Sledeće preporuke bi trebalo posmatrati u tom smislu. OAKT treba primenjivati sve do začeca. Nefrakcionisani heparin ili niskomolekularni heparin se ne preporučuju tokom čitave trudnoće zbog povećanog rizika od tromboze valvule pri ovim režimima udruženo sa niskim fetalnim rizikom pri OAKT u drugom i trećem trimestru. Nastavak primene oralnih antikoagulanasa tokom trudnoće bi trebalo razmatrati ukoliko je doza varfarina < 5 mg na dan (ili fenprokumon < 3 mg ili acenokumarol < 2mg), jer je rizik od embriopatije nizak sve dok su oralni antikoagulansi u velikim serijama najefikasniji režim u prevenciji tromboze valvule.<sup>146,147</sup>

Nakon što se majka potpuno informiše o OAKT kao daleko najbezbednijoj terapiji za nju i sa rizikom od embriopatije < 3%, može se razmotriti prekid OAKT i njena zamena UFH ili LMWH, između 6. i 12. nedelje, pod striktnom kontrolom doze i nadzorom (kao što je dole navedeno), nakon obavljenog razgovora sa pacijentkinjom kojoj je potrebna niža doza.

Kada je potrebna veća doza oralnih antikoagulanasa, treba razmotriti prekid OAKT između 6. i 12. nedelje i zamenu prilagođenim dozama UFH (aPTT  $\geq$  2 puta od kon-

trolnih vrednosti, kod visoko rizičnih pacijenata primenjen u i.v. infuziji) ili LMWH dva puta dnevno u dozi prilagođenoj prema telesnoj težini i prema nivou anti-Xa (tabela 12). Nivo anti-Xa aktivnosti bi trebalo držati u opsegu od 0.8 do 1.2 U/ml, određivano 4–6 h nakon primene LMWH (tabela 15).<sup>4,7</sup> Radna grupa preporučuje jednom nedeljno kontrolu maksimalnog nivoa anti-Xa aktivnosti zbog potrebe povećavanja doze LMWH tokom trudnoće.<sup>2,4,7,147,151,153</sup> Nastavak OAKT, kao alternative, može da se razmotri kod ovih pacijentkinja nakon informisanog pristanka.

Značaj praćenja nivoa anti-Xa aktivnosti pre primene nove doze LMWH i potreba da se održi njegov nivo iznad 0.6 IU/mL, nije dovoljno ispitan, naročito po pitanju tromboembolijskih događaja i krvarenja, da bi se formirale jasne preporuke. Početna doza LMWH je 1 mg/kg TT ako je u pitanju enoksaparin, i 100 IU/kg za dalteparin, dva puta dnevno supkutano. Dozu treba prilagođavati prema porastu telesne težine tokom trudnoće<sup>160</sup> i nivou anti-Xa aktivnosti. Radna grupa ne preporučuje dodatak acetilsalicilne kiseline ovom režimu terapije, jer ne postoje podaci o poboljšanju njene efikasnosti i bezbednosti kod trudnica. Upotreba niskomolekularnog heparina u prvom trimestru je ograničena zbog nedostatka podataka o njenoj efikasnosti<sup>147</sup> i bezbednosti, nezvesnosti po pitanju optimalne doze u prevenciji tromboze valvula i krvarenja, i promenljive dostupnosti određivanja nivoa anti-Xa aktivnosti.

Bez obzira na režim koji je primenjen, efekat antikoagulantne terapije bi trebalo pratiti vrlo pažljivo i u slučaju primene OAKT određivati INR u intervalima od po nedelju dana. Nivo INR-a odrediti prema tipu i lokalizaciji veštačke valvule i prema aktuelnim preporukama.<sup>4,7</sup> Preporučuje se intenzivna edukacija po pitanju antikoagulantne terapije i samokontrole antikoagulacije kod adekvatnih pacijenata. Ukoliko je upotrebljen LMWH, po postizanju stabilnog aPTT-a, aPTT pratiti jednom nedeljno, 4–6 h nakon početka prve doze, tako da bude produženo  $\geq$  2 puta od kontrolnog.

**Dijagnoza i lečenje valvularne tromboze.** Kada se kod žene sa mehaničkom veštačkom valvulom pojavi dispneja i/ili neki embolijski događaj, indikovano je odmah uraditi transtorakalni ehokardiografski pregled u potrazi za trombozom valvule, obično praćen transezofagusnim ehokardiografskim pregledom. Ukoliko je neophodno, može da se uradi fluoroskopija uz ograničeni fetalni rizik. Zbrinjavanje tromboze valvule je slično kao kod drugih pacijenata van trudnoće. Ovo uključuje optimizaciju antikoagulantne terapije i.v. heparinom i povratak na OAKT kod pacijentkinja koje nisu u kritičnom stanju sa prethodno subterapijskom antikoagulacijom, a hirurško lečenje kada antikoagulantna terapija ostane bez uspeha i za pacijentkinje u kritičnom stanju sa opstruktivnom trombozom.<sup>7</sup> Većina fibrinolitika ne prolazi placentu, ali zabrinjava rizik od embolizacije (10%) i subplacentalnog krvarenja, a iskustva u trudnoći su ograničena. Fibrinolizu bi trebalo primeniti kod pacijentkinja u kritičnom stanju kada hirurgija nije odmah dostupna. Pošto je rizik od pobačaja visok u hirurgiji, fibrinolitička terapija se može razmotriti, umesto hirurgije, kod pacijentkinja koje nisu u kritičnom stanju a kod kojih antikoagulantna

**Tabela 13.** Preporuke za dijagnostiku i lečenje koronarne bolesti

Preporuke	Klasa	Nivo
EKG i određivanje nivoa troponina sprovesti kod trudnica sa bolom u grudima.	I	C
Koronarna angioplastika je najpoželjniji vid reperfuzijone terapije u slučaju STEMI infarkta tokom trudnoće.	I	C
Konzervativno lečenje bi trebalo razmotriti kod akutnog koronarnog sindroma bez ST elevacije bez faktora rizika.	IIa	C
Invazivno lečenje bi trebalo razmotriti kod akutnog koronarnog sindroma bez ST elevacije sa faktorima rizika (uključujući NSTEMI).	IIa	C

terapija nije dala zadovoljavajući efekat. Fibrinoliza je terapija izbora kod tromboza desnostranih veštačkih valvula.<sup>7</sup> Majku je neophodno obavestiti o rizicima.

**Porođaj.** (videti poglavlje 2.9). Zakazani vaginalni porođaj je obično poželjniji, uz prethodni prelaz na terapiju heparinom. Planirani carski rez može biti razmotren kao alternativa, naročito kod pacijentkinja sa visokim rizikom od tromboze valvule, da bi vreme bez OAKT bilo što je moguće kraće. Porođaj carskim rezom treba da se sprovede ukoliko trudovi počnu dok je pacijentkinja još uvek na OAKT.

## 6. Bolest koronarnih arterija i akutni koronarni sindrom

Dijagnostički kriterijumi za akutni koronarni sindrom (AKS) tokom trudnoće ili u puerperijumu su slični onim kod pacijenata van trudnoće, a sastoje se od bolova u grudima, EKG promena i kardiospecifičnih biomarkera. Međutim, negativni T talasi u EKG-u se u trudnoći češće pojavljuju nego inače u ne-ishemičnim stanjima. Porast nivoa troponina I bi trebao da navede lekara da uzme u obzir dijagnozu ishemijske bolesti srca, čak i u prisustvu preeklampsije.<sup>161</sup> Pravovremena dijagnoza se često odlaže, jer se simptomi mogu pripisati trudnoći. Glavne diferencijalne dijagnoze akutnog ishemijskog bola u grudima su preeklampsija, akutna plućna embolija i disekcija aorte. Ehokardiografija se može bezbedno primeniti za procenu postojanja abnormalne pokretljivosti zidova. Ehokardiografski i EKG test opterećenja se može izvesti kod stabilnih pacijentkinja, dok radionuklidni stres test treba da se izbegava zbog zračenja. Teško postpartalno krvarenje sa hemoragijskim šokom takođe može dovesti do povećanja nivoa troponina sa ishemijskim promenama u EKG-u i abnormalnim pokretima zidova leve komore.

### 6.1. Maternalni i neonatalni rizik

Sa porastom starosti majki i povećanjem broja žena sa visokim rizikom koje ostaju u drugom stanju, očekuje se veća učestalost AKS povezanog sa trudnoćom. Trudnoća se može razmatrati kod žena sa poznatom koronarnom bolešću u odsustvu rezidualne ishemijske i kliničkih znakova disfunkcije leve komore. Procena kardiovaskularnog rizika pre začeća se obavezno preporučuje (vidi poglavlje 2.11). Tokom trudnoće AKS je redak, procenjuje se na oko 3–6 na 100 000 porođaja.<sup>162-164</sup> Čvrsto je povezan sa najvećim faktorima rizika za bolest velikih koronarnih arterija, kao što su pušenje, hipertenzija, hiperlipidemija, starije životno doba, diabetes mellitus i pozitivna porodična anamneza. Druga stanja koja doprinose riziku od AKS su (pre

eklampsija, trombofilija, postpartalna infekcija, i teška postpartalna hemoragija.<sup>161,163-165</sup> AKS povezan sa trudnoćom može da se dogodi tokom svih stadijuma gestacije. Spontane disekcije koronarnih arterija su češće među trudnicama nego kod drugih žena, i uglavnom se opisuju oko porođaja ili u ranom postpartalnom periodu.<sup>163</sup> One mogu biti povezane sa visokim nivoom progesterona i sa posledničnim strukturnim promenama kolagena u zidovima krvnih sudova. Ergometrin dat radi zaustavljanja postpartalnog krvarenja može da izazove vazospazam i ishemijsku. Trombi i disekcije se češće javljaju u peripartalnom periodu nego pre porođaja.<sup>163</sup>

Maternalni mortalitet nakon AKS se procenjuje na oko 5–10 % i najvišiji je tokom peripartalnog perioda. Preživljavanje je poboljšano sa primarnom perkutanom koronarnom intervencijom (PCI).<sup>162-164</sup> Dugoročna prognoza majke uglavnom zavisi od veličine infarkta i profila kardiovaskularnog rizika. Pre porođaja AKS može dovesti do smrti ploda i prevremenog rađanja, a rizik uglavnom zavisi od težine srčanog oboljenja majke.

### 6.2. Zbrinjavanje

Prvi korak u zbrinjavanju pacijenata sa AKS sa ST elevacijom je trenutno upućivanje u interventni centar sa iskustvom radi dijagnostičke angiografije i primarne PCI.

**Intervencije tokom trudnoće.** Koronarna angiografija sa mogućnošću koronarne intervencije (PCI) je poželjnija od trombolize jer će takođe dijagnostikovati i disekciju koronarne arterije. Trebalo bi imati na umu potencijalni rizik po plod, naročito u prvom trimestru. Sva objavljena steniranja tokom akutne faze STEMI-a u trudnoći bila su sa neobloženim stentom (BMS), otuda je bezbednost lekom obloženih stentova (DES) kod trudnica još uvek nedovoljno poznata. Pošto DES zahtevaju i produženu primenu dvojnog antiagregacione terapije, trebalo bi ih izbegavati. Iako rekombinantni tkivni aktivator plazminogena ne prolazi kroz placentu, može izazvati komplikacije krvarenjem (subplacentalno krvarenje); otuda bi trombolitičku terapiju trebalo rezervisati za životno ugrožavajuće AKS kada nema mogućnosti za PCI.<sup>166</sup> Kod žena sa AKS bez ST elevacije i kriterijumima za srednji ili visoki rizik, indikovano je invazivni pristup radi procene koronarnih arterija, dok su u stabilnom stanju sa simptomima vezanim za napor, pažljivo nadgledanje i medikamentna terapija lečenje izbora.<sup>167</sup> Kod svih pacijentkinja, ukoliko postoji pogoršanje kliničkog nalaza, indikovana je invazivna dijagnostika. U slučaju ponavljanih koronarnih disekcija, pretermijski porođaj se može razmotriti prema fetalnoj vijabilnosti. Retki

su podaci o hitnoj operaciji aorto-koronarnog premošćenja tokom trudnoće sa potencijalno visokom stopom mortaliteta.<sup>163,164</sup>

**Medikamentna terapija.** Upotreba ACE inhibitora, blokatora angiotenzinskih receptora (ARB) i inhibitora renina je kontraindikovana u trudnoći (vidi poglavlje 11). Beta blokatori i niska doza acetilsalicilne kiseline se smatraju relativno bezbednim, dok je ovo nepoznato za tienopiridine. Otuda se jedino klopogrel može primenjivati u trudnoći kada je neophodan (npr. posle stentiranja), i to što je moguće kraće. S obzirom na odsustvo podataka o bezbednosti inhibitora glikoproteina IIb/IIIa, bivalirudina, prasugrela i tikagrelora, njihova upotreba se ne preporučuje tokom trudnoće.

**Porođaj.** Vaginalni porođaj će biti adekvatan u većini slučajeva. O porođaju je diskutovano u poglavlju 2.9.

## 7. Kardiomiopatije i srčana insuficijencija

Sadašnja incidenca kardiomiopatija udruženih sa trudnoćom u Evropi nije poznata. Etiologija kardiomiopatija koje se javljaju vezano za trudnoću je različita, sa naslednim i stečenim tipovima kardiomiopatija [peripartalna kardiomiopatija (PPCM), toksična kardiomiopatija, hipertrofična kardiomiopatija (HCM), dilataciona kardiomiopatija (DCM), bolesti nagomilavanja, itd.]. Kardiomiopatije su retke bolesti, ali mogu izazvati teške komplikacije u trudnoći.<sup>168</sup>

### 7.1. Peripartalna kardiomiopatija

PPCM je nedavno revidirana. Ovde su ukratko opisani najvažniji aspekti. Incidenca varira od 1:300 do 1:4 000 trudnoća, naglašavajući uticaj genetskih i/ili kulturalnih činilaca.<sup>168,169</sup> Predisponirajući faktori su verovatno multiparitet i višestruko rađanje, pozitivna porodična anamneza, etnička pripadnost, pušenje, dijabetes, hipertenzija, preeklampsija, pothranjenost, starija životna dob majke ili tinejdžerske trudnoće, produžena upotreba beta agonista.<sup>168,169</sup> Etiologija PPCM je nedovoljno jasna; infekcije, inflamacija i autoimuni proces mogu igrati ulogu.<sup>170</sup> Sumnja se da PPCM može biti posledica neuravnoteženog oksidativnog stresa koji vodi proteolitičkom razaranju hormona laktacije, prolaktina na potentni angiostatski faktor i na proapoptotske fragmente.<sup>171</sup>

Prema sadašnjim definicijama, PPCM je idiopatska kardiomiopatija koja se ispoljava srčanom insuficijencijom sekundarno zbog sistolne disfunkcije LK pred kraj trudnoće ili u prvim mesecima nakon porođaja.

Dijagnoza se postavlja isključivanjem drugih uzroka srčane insuficijencije. Leva komora ne mora biti proširena, ali je EF skoro uvek snižena ispod 45 %.<sup>168</sup> Simptomi i znaci su često tipični za srčanu insuficijenciju, ali zbog specifične fiziologije trudnoće i postpartuma, širok spektar simptoma je zapažen kod pacijenata sa PPCM. Na PPCM bi trebalo posumnjati kod svih žena sa usporenim vraćanjem na stanje pre trudnoće. Često se kod pacijentkinja javlja akutna srčana insuficijencija. Takođe su opisane kompleksne ventrikularne aritmije i iznenadna srčana smrt.

U nekim slučajevima nisu ispunjeni svi dijagnostički kriterijumi. Ehokardiografija je metoda izbora za procenu funkcije LK.

Genetski nasleđena DCM se može manifestovati u istom vremenskom intervalu i ne može se razlikovati od PPCM.<sup>172,173</sup>

#### Zbrinjavanje

Srčana insuficijencija može da se razvije vrlo brzo kod pacijentkinja sa PPCM, te se primenjuju smernice za lečenje akutne srčane insuficijencije.<sup>174</sup>

**Intervencije.** Ako pacijentkinja zavisi od inotropa uprkos optimalnoj medikamentnoj terapiji, trebalo bi je prevesti do ustanove gde su dostupne intraaortne balon pumpe, ventrikularni asistiraajući uređaj i timovi za transplantaciju. Upotrebu aortne kontrapulsacije i implantaciju asistiraјуćeg uređaja (veštačke pumpe) trebalo bi razmotriti sa specijalistom. Važno je primetiti da je prognoza PPCM drugačija u odnosu na DCM, sa značajnim procentom oporavka ili normalizacije funkcije LK posle prvih 6 meseci od dijagnoze. Relativno velika stopa spontanog oporavka (~ 50 %) morala bi da se uzme u obzir pri donošenju odluka.<sup>175</sup>

**Pomagala i transplantacija srca.** Ženama sa prisustvom simptoma i teškom disfunkcijom leve komore šest meseci nakon prvog ispoljavanja bolesti, uprkos optimalnoj medikamentnoj terapiji i trajanju QRS > 120 ms, većina kliničara bi savetovala lečenje resinhronizacionom terapijom ili implantacijom kardioverterdefibrilatora (ICD). Transplantaciju srca bi trebalo rezervisati za pacijentkinje kod kojih mehanička potpora cirkulacije nije moguća ili nije poželjna zbog individualnih razloga, ili za pacijentkinje kod kojih nije došlo do oporavka nakon 6–12 meseci mehaničke cirkulatorne potpore. Pacijentkinje sa PPCM imaju sličnu prognozu nakon transplantacije, kao i pacijentkinje sa DCM.<sup>176</sup>

#### Medikamenta terapija

Stanje trudnoće je važno pri lečenju hronične srčane insuficijencije. Većina pacijenata sa PPCM se javlja peri- ili post-partalno. Žene kod kojih se PPCM ispoljava tokom trudnoće zahtevaju objedinjeno kardiološko i akušersko zbrinjavanje. Prilikom propisivanja terapije moraju da se uzmu u obzir mogući štetni efekti po plod. Hitan porođaj, nezavisno od gestacione starosti, možda bi trebao da se razmatra kod žena kod kojih se javlja ili održava uznapredovana srčana insuficijencija sa hemodinamskom nestabilnošću. Čim se beba rodi i pacijentkinja postane hemodinamski stabilna, standardna terapija srčane insuficijencije može da se primeni (vidi poglavlje 7.4).

Potreban je oprez pri primeni antikoagulantne terapije neposredno nakon porođaja. Međutim, čim se krvarenje zaustavi, trebalo bi je razmotriti kod pacijentkinja sa veoma niskom EF, jer su kod pacijentkinja sa PPCM česte periferne embolije, uključujući i cerebralne embolije i trombe u komorama.<sup>168</sup> Ovo je delimično zbog porasta prokoagulantne aktivnosti u peripartalnoj fazi.<sup>177</sup>

Srčanu insuficijenciju treba lečiti prema preporukama za akutnu i hroničnu srčanu insuficijenciju.<sup>174</sup> Tokom

trudnoće ACE inhibitori, ARB i inhibitori renina su kontraindikovani zbog fetotoksičnosti.<sup>178,179</sup> Kada su ACE inhibitori neophodni tokom dojenja, benazepril, kaptopril ili enalapril treba da imaju prednost. Hidralazin i nitrati se mogu koristiti umesto ACE inhibitora/ARB za sniženje afterloada. Ukoliko su potrebni inotropi, mogu se koristiti dopamin i levosimendan. Lečenje beta blokatorima je indikovano kod svih pacijentkinja sa srčanom insuficijencijom, ako ih dobro podnose.<sup>3</sup> Beta-1 selektivni blokatori (npr. metoprolol) su poželjniji. Atenolol ne bi trebalo koristiti.<sup>130</sup> Novorođenčad je neophodno pratiti prvih 24–48 h da bi se isključila hipoglikemija, bradikardija i depresija disanja. Diuretike bi trebalo koristiti jedino ako je prisutna kongestija pluća, jer oni mogu da dovedu do smanjenja protoka krvi kroz placentu.<sup>169</sup> Furosemid i hidrohlorotiazid se najčešće primenjuju. Antagoniste aldosterona bi trebalo izbegavati.<sup>181</sup> Spirolakton može biti udružen sa antiandrogenim efektima u prvom trimestru. Za eplerenon nedostaju podaci.

Koagulantna aktivnost je povećana tokom trudnoće (vidi poglavlje 2.4).<sup>177</sup> U kontekstu snižene EF u PPCM, trebalo bi razmotriti terapiju niskomolekularnim heparinom ili OAKT. Antikoagulantna terapija se preporučuje kod pacijentkinja sa intrakardijalnim trombom detektovanim imidžing metodom ili dokazom sistemske embolizacije,<sup>174</sup> kao i kod pacijentkinja sa srčanom insuficijencijom i paroksizmalnom ili perzistentnom AF. Niskomolekularni heparin i antagonisti vitamina K se preporučuju prema gestacionoj fazi, radi prevencije šloga.<sup>142,174,182</sup> Kada se koristi niskomolekularni heparin, trebalo bi pratiti nivo anti-Xa.

### *Porodaj*

Vaginalni porodaj je uvek poželjniji kod hemodinamski stabilnih pacijentkinja i kada ne postoje akušerske indikacije za carski rez. Potreban je pažljiv hemodinamski monitoring. Epiduralna anestezija je poželjna. Pretermijski porodaj je objavljen kod 17 % pacijentkinja bez značajnih negativnih efekata po dete.<sup>183</sup> Hitan porodaj nezavisno od gestacione starosti bi trebalo razmotriti kod žena sa uznapredovalom srčanom insuficijencijom i hemodinamskom nestabilnošću, uprkos lečenju. Carski rez se preporučuje sa kombinovanom spinalnom i epiduralnom anestezijom.<sup>184</sup> Potreban je iskusni interdisciplinarni tim.

### *Dojenje*

Neki ACE inhibitori (benazepril, kaptopril, enalapril) dovoljno su ispitani kod dojilja i njihova upotreba od strane majki je bezbedna po dete.<sup>185</sup> Praćenje težine deteta tokom prve 4 nedelje je bitan pokazatelj bubrežne disfunkcije. Nedavna mala prospektivna randomizovana pilot studija podržava hipotezu da dodatak bromokriptina standardnoj terapiji srčane insuficijencije ima korisne efekte na EF komora i klinički ishod kod žena sa akutnom teškom PPCM.<sup>186</sup> Pored toga, zbog visokog metaboličkog zahteva u toku laktacije i dojenja, trebalo bi da se razmotri prekid laktacije.

### *Prognoze i savetovanje u vezi sledećih trudnoća*

Širom sveta podaci o stopi mortaliteta variraju od 0 % do 9 % kod belkinja u SAD, pa do 15 % kod Afroameri-

kanki, kao i kod populacije Južne Afrike i Haitija. Sistemske studije iz Evropskih zemalja nisu za sada dostupne. Oštećenje funkcije LK je objavljeno u oko 50 % slučajeva uprkos optimalnoj medikamentnoj terapiji.<sup>187</sup>

Naredne trudnoće nose rizik za ponovnu PPCM od 30 do 50 %.<sup>169,175</sup> Kada se EF nije normalizovala, sledeću trudnoću bi trebalo izbegavati. Čak iako se EF normalizuje, još uvek postoji potreba za upozorenjem zbog rizika od recidiva tokom sledeće trudnoće.

## **7.2. Dilatativna kardiomiopatija**

DCM se definiše na osnovu prisustva tipičnih simptoma srčane insuficijencije, dilatacije i sistolne disfunkcije LK nepoznatog porekla. Razlikovanju od PPCM doprinosi vreme kada se ispoljava. Ako nije poznata pre začeća, stanje se najčešće demaskira tokom prvog ili drugog trimestra, kada se povećava hemodinamsko opterećenje. Porodična anamneza o DCM govori u prilog dijagnoze DCM, a protiv PPCM. Nekoliko slučajeva klasične DCM u trudnoći opisuju značajno pogoršanje tokom trudnoće.<sup>188</sup>

Sekundarne kardiomiopatije, kao što su infiltrativne ili toksične kardiomiopatije ili bolesti nagomilavanja i druge retke forme, takođe se mogu manifestovati u trudnoći. Hipertenzivna ili ishemijska bolest srca takođe mogu da se ispolje sličnom kliničkom slikom.

### *Maternalni i neonatalni rizik*

Ženama sa DCM bi trebalo predočiti rizik od pogoršanja stanja tokom trudnoće i peripartalnog perioda (vidi poglavlje 2). Trebalo bi ih savetovati na osnovu individualno procenjenog rizika. Ako dođe do trudnoće, LK EF < 40 % je prediktor visokog rizika, i trebalo bi savetovati pažljivo praćenje u tercijarnim ustanovama. Ukoliko je LKEF < 20 %, mortalitet majke je veoma visok i trebalo bi razmotriti prekid trudnoće.

### *Zbrinjavanje*

Antikoagulantnu terapiju niskomolekularnim heparinom ili antagonistima vitamina K, u zavisnosti od stadijuma trudnoće, trebalo bi razmotriti za one sa pretkomorskim aritmijama.

DCM se leči u skladu sa važećim vodičima za srčanu insuficijenciju ESC/Evropskog udruženja za kardiološku intenzivnu negu (ESCIM),<sup>174</sup> uz adaptacije tokom trudnoće gore opisane u delu za PPCM.

## **7.3. Hipertrofična kardiomiopatija**

HCM je najčešće nasledno srčano oboljenje.<sup>189</sup> Bolest se često dijagnostikuje prvi put u trudnoći ehokardiografskim pregledom. Najčešće podloge za nastanak komplikacija su dijastolna disfunkcija zbog hipertrofičnog, ne-komplijantnog miokarda, teška opstrukcija LVOT i aritmije.

Simptomi su tipični za srčanu insuficijenciju, sa kongestijom pluća zbog povećanog end-dijastolnog pritiska, ili sinkopom tokom fizičke aktivnosti, kao odgovor na opstrukciju izlaznog trakta. Ehokardiografija je dijagnostička metoda izbora. Supraventrikularne i ventrikularne aritmije su česte.

### Maternalni i neonatalni rizik

Žene sa HCM obično dobro podnose trudnoću. Rizik je povišen kod žena koje su imale tegobe pre trudnoće i kod onih sa visokim gradijentom u izlaznom traktu. Pacijentkinje sa visoko rizičnim kliničkim stanjem pre trudnoće još su u većem riziku i zahtevaju specijalizovanu akušersku negu.<sup>34,190</sup> U slučajevima sa niskim rizikom može se dozvoliti spontano napinjanje i vaginalni porođaj.

### Zbrinjavanje

Beta blokatore bi trebalo razmotriti kod onih pacijentkinja sa više nego blagom opstrukcijom izlaznog trakta i/ili maksimalnom debljinom zidova većom od 15 mm radi prevencije iznenadne kongestije pluća tokom napora ili emocionalnog stresa.<sup>189</sup> Beta blokatori se mogu koristiti za kontrolu srčane frekvencije kod AF i za supresiju ventrikularnih aritmija. Verapamil se može koristiti kao lek izbora drugog reda, kada se beta blokatori ne podnose (oprez zbog mogućeg AV bloka fetusa). Kardioverziju bi trebalo razmotriti kod perzistentnih aritmija,

jer se AF slabo podnosi. Antikoagulantna terapija niskomolekularnim heparinom ili antagonistima vitamina K prema stadijumu trudnoće preporučuje se kod onih sa paroksizmalnom ili perzistentnom AF. Kod pacijentkinja sa iznenadnom smrću u ličnoj ili porodičnoj anamnezi, potreban je pažljiv nadzor i hitno ispitivanje ukoliko se jave simptomi u vidu palpitacija ili pre-sinkope.

### Porođaj

Žene sa niskim rizikom mogu imati spontane napone i vaginalni porođaj. Bez obzira na to, komplikacije se mogu javiti, te se otuda kod svih ostalih preporučuje planirani porođaj. Težina opstrukcije izlaznog trakta leve komore određuje da li je regionalna anestezija prihvatljiva. Epiduralna anestezija izaziva sistemsku vazodilataciju i hipotenziju, te se otuda mora koristiti sa oprezom kod pacijentkinja sa teškom opstrukcijom LVOT. Oprezno primenjivati i.v. tečnosti jer se mora izbeći opterećenje volumenom koje se loše toleriše u prisustvu dijasolne disfunkcije. Sintocinon može izazvati hipotenziju, aritmije i tahikardiju, i trebao bi da se primeni samo kao spora infuzija.

## 7.4. Preporuke za dijagnostiku i lečenje srčane insuficijencije

**Tabela 14.** Preporuke za dijagnostiku i lečenje kardiomiopatija i srčane insuficijencije

Preporuke	Klasa	Nivo
Antikoagulantna terapija se preporučuje kod pacijentkinja sa intrakardijalnim trombom detektovanim imidžingom ili znacima sistemske embolije.	I	A
Trudnice sa srčanom insuficijencijom bi trebalo lečiti prema trenutnim preporukama koje važe za ostale pacijente, ali sa posebnom pažnjom na kontraindikacije nekih lekova tokom trudnoće. Videti poglavlje 11 i tabelu 21.	I	B
Žene sa DCM bi trebalo informisati o riziku od pogoršanja bolesti tokom trudnoće i peripartalnog perioda.	I	C
Kod pacijentkinja koje u porodičnoj anamnezi imaju podatak o naprasnom umiranju, preporučuje se strogi nadzor sa neodložnim ispitivanjem u slučaju pojave palpitacija ili presinkope.	I	C
Antikoagulantna terapija, NMH ili antagonistima vitamina K, ordinirana u zavisnosti od stadijuma trudnoće, preporučuje se kod pacijentkinja sa atrijalnom fibrilacijom.	I	C
Kod žena sa HCM porođaj sprovesti pod profilaktičkom terapijom β-blokatora.	IIa	C
Primenu β-blokatora razmotriti kod svih pacijentkinja sa HCM i kod onih sa više nego blagom opstrukcijom izlaznog trakta LK ili sa maksimalnom debljinom zidova > 15 mm da bi se izbegla iznenadna plućna kongestija.	IIa	C
Kod HCM kardioverzija se razmatra u slučaju perzistentne atrijalne fibrilacije.	IIa	C
Zbog visokog metaboličkog zahteva tokom laktacije i dojenja, kod žena sa PPCM se može razmatrati prekid laktacije.	IIb	C
Naredne trudnoće se ne preporučuju kod žena sa PPCM kod kojih nije došlo do normalizacije EF leve komore.	III	C

## 8. Aritmije

I ekstrasistole i tahiaritmije koje se održavaju su sve češće i mogu da se prvi put jave u toku trudnoće. Simptomatska egzacerbacija paroksizmalne supraventrikularne tahikardije (SVT) se javlja tokom trudnoće kod ~ 20–44 % slučajeva.<sup>60</sup> Iako je većina palpitacija benignog karaktera, novonastala VT je razlog za zabrinutost, te se pacijentkinje moraju ispitati radi utvrđivanja prisustva strukturalnog oštećenja srca.

Najveći problem koji se tiče primene antiaritmika tokom trudnoće je njihov potencijalni štetni efekat po fetus. Sve antiaritmike bi trebalo smatrati potencijalno

toksičnim po fetus. Dok je prvi trimester udružen sa najvećim teratogenim rizikom, izlaganje lekovima kasnije u trudnoći može imati štetne efekte na rast i razvoj fetusa, kao i povećati proaritmijski rizik. Nedostaju velike kontrolisane studije o antiaritmijским lekovima u trudnoći. Antiaritmijski lekovi su navedeni u poglavlju 11.

Potrebno je pažljivo razmotriti odnos rizika i koristi od nastavka ili prekida terapije, zbog potencijalnog problema od ponavljanih tahiaritmija tokom trudnoće. Ove odluke su individualne i zasnovane na prirodi aritmija i osnovnog srčanog oboljenja. Važno je simptomatsku tahiaritmiju lečiti kateter ablacijom pre trudnoće kad god je to moguće.

## 8.1. Aritmije udružene sa strukturnim i urođenim oboljenjem srca

Supraventrikularne i ventrikularne aritmije koje zahvataju lečenje razvijaju se tokom trudnoće u čak 15 % (prosečno 5 %) pacijenata sa urođenom srčanom manom.<sup>56</sup> Epizode e tahikardije koje se održavaju, naročito flatera, loše se podnose kod strukturnih oboljenja srca i mogu uzrokovati hipoperfuziju fetusa. Direktnu elektrokonverziju treba sprovesti radi uspostavljanja sinusnog ritma. Digoksin se može upotrebiti radi kontrole komorske frekvence, ali nema profilaktički antiaritmijski efekat. Beta blokatori, antiaritmike I klase i sotalol bi trebalo upotrebiti sa oprezom kada je oštećena funkcija LK ili DK (videti poglavlje 11).

## 8.2. Specifične aritmije

### 8.2.1. Supraventrikularna tahikardija

*Atrioventrikularna nodalna „reentry“ tahikardija i atrioventrikularna „reentry“ tahikardija*

AV nodalna re-entry tahikardija ili AV re-entry tahikardija koja uključuje akcesorni put, može da se prekine vagalnim manevrima ili, ako to ne uspe, i.v. primenom adenoza.<sup>191</sup> I.v. adozin je lek prvog izbora kada se vagalnim manevrima ne prekine epizoda paroksizmalne SVT.<sup>191</sup> I.v. primena metoprolola se preporučuje kada adozin ne uspe da prekine tahikardiju. Profilaktičku primenu antiaritmika upotrebiti jedino onda kada se tegobe ne mogu tolerisati ili ukoliko tahikardija dovodi do hemodinamske nestabilnosti (tabela 15). Tada su digoksin ili selektivni beta blokatori (npr. metoprolol) lekovi prvog izbora, kojima slede sotalol, flekainid ili propafenon.<sup>192</sup> Lekove koji dovode do nodalnog AV bloka ne bi trebalo upotrebljavati kod pacijenata sa preekscitacijom ispoljenom na EKG-u u miru. Kateter ablaciju razmotriti samo u specijalnim slučajevima, ako je neophodno tokom trudnoće.

### *Fokalna atrijalna tahikardija*

Lečenje atrijalne tahikardije tokom trudnoće predstavlja uopšte veći izazov, s obzirom na njenu rezistenciju na lekove, tendenciju perzistencije i na udruženost sa strukturnim oboljenjem srca. Kontrolu frekvencije upotrebom beta blokatora i/ili digitalisa bi trebalo postići da bi se izbegla tahikardijom indukovana kardiomiopatija. Profilaktička antiaritmijaska terapija lekovima uključuje flekainid, propafenon ili sotalol za pacijente sa tipičnim simptomima. Amiodaron bi trebalo upotrebiti jedino ukoliko se aritmija ne može kontrolisati drugim lekovima.

Električna kardioverzija se generalno ne preporučuje zbog ponavljanja tahikardije. Oko 30 % atrijalnih tahikardija se može okončati adozinom. Kateter ablaciju razmotriti kod slučajeva koji su rezistentni na lekove i onih koji loše tolerišu tahikardiju.

### 8.2.2. Atrijalni flater i atrijalna fibrilacija

Atrijalni flater i AF su veoma retke tokom trudnoće, osim ukoliko su prisutni strukturno oboljenje srca ili hipertireoidizam. Brzi odgovor komora na ove aritmije može biti praćen ozbiljnim hemodinamskim posledicama i po majku i po fetus. Dijagnoza i lečenje postojećeg stanja je otuda od primarnog značaja. Električnu kardi-

overziju bi trebalo sprovesti u slučaju hemodinamske nestabilnosti.

Kod hemodinamski stabilnih pacijentkinja sa strukturno normalnim srcem bi trebalo razmotriti farmakološki prekid atrijalnog flatera ili fibrilacije. I.v. primenjen ibutilid ili flekainid je obično efikasan i može se razmotriti njihova primena, ali su iskustva tokom trudnoće veoma ograničena.<sup>193</sup> S obzirom da su iskustva još manja ili ne postoje za i.v. propafenon i novi antiaritmik klase III, vernakalant, intravenski za farmakološku konverziju AF tokom trudnoće, ovi lekovi mogu se razmotriti jedino kada svi drugi pokušaji kardioverzije ne uspeju. Amiodaron se ne preporučuje, osim ukoliko su druge opcije neuspešne zbog svojih fetotoksičnih efekata.

Kardioverzija atrijalnog flatera ili fibrilacije, bilo da se sprovodi električno ili medikamentno, zahteva prethodnu antikoagulantnu terapiju i/ili transezofagusni ehokardiografski pregled da bi se isključio nastanak tromba u levoj pretkomori.<sup>182</sup> Antikoagulantna terapija (varfarin, zamenjen nefrakcionisanim ili niskomolekularnim heparinom u prvom i poslednjem trimestru) smatra se neophodnom najmanje tokom tri nedelje pre elektivne kardioverzije za AF ili atrijalni flater koji traju 48 h ili duže, ili kada je nepoznato trajanje AF,<sup>182</sup> i trebalo bi je nastaviti najmanje 4 nedelje nakon kardioverzije zbog povećanog rizika od tromboembolizma koji je povezan sa takozvanim ošamućenim pretkomorama.

Za pacijentkinje kod kojih AF traje manje od 48 h i kod kojih nema tromboembolijskih faktora rizika, primena i.v. heparina ili LMWH u dozi prilagođenoj prema telesnoj težini može da se razmotri neposredno pre i posle kardioverzije bez potrebe za oralnom antikoagulantnom terapijom nakon kardioverzije. Indikacije za primenu profilaktičke terapije antiaritmijom i antikoagulantnom terapijom zavise od prisustva simptoma i faktora rizika za tromboembolizam.<sup>182</sup> Kod pacijentkinja sa faktorima rizika za moždani udar ili ponavljanu AF, antitrombotsku terapiju bi trebalo nastaviti celog života nezavisno od održavanja sinusnog ritma nakon kardioverzije.<sup>182</sup>

### *Antikoagulantna terapija kod atrijalne fibrilacije*

Tromboembolijski rizik u AF zavisi od prisustva faktora rizika. Pacijentkinje bez strukturnog oboljenja srca i bez faktora rizika („izolovana atrijalna fibrilacija“) imaju najniži rizik za tromboembolijske događaje i ne zahtevaju antikoagulantnu ili antitrombocitnu terapiju tokom ili van trudnoće, premda studije sprovedene tokom trudnoće nisu dostupne. Povećanje tromboembolijskog rizika kod nevalvularnih AF se procenjuje na osnovu CHADS2 kriterijuma<sup>182</sup> i CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASCS skora<sup>142</sup> za pacijente koji nisu trudnice. Kod njih je korist od oralne antikoagulantne terapije potvrđena kada je tromboembolijski rizik  $\geq 4$  događaja na 100 pacijent godina (koreliše sa  $\geq 2$  poena CHADS2 skora ili 2 poena CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASCS skora). Otuda se tromboprofilaksa preporučuje i kod trudnica sa visokim rizikom. Izbor antikoagulantne terapije se vrši prema stadijumu trudnoće. Antagonisti vitamina K se preporučuju u većini slučajeva od drugog trimestra do mesec dana pre termina porođaja.<sup>142</sup> Supkutana primena terapijskih doza LMWH prilagođenih telesnoj težini preporučuje se tokom prvog trimestra i poslednjeg me-

**Tabela 15.** Preporuke za dijagnostiku i lečenje aritmija

Preporuke	Klasa	Nivo
<b>Lečenje supraventrikularne tahikardije (SVT)</b>		
Za akutnu konverziju paroksizmalne SVT se preporučuje manevar nadražaja vagusa praćen i.v. primenom adenoizina.	I	C
Električna kardioverzija se preporučuje kod akutne tahikardije bilo kog porekla u slučaju hemodinamske nestabilnosti.	I	C
Za dugoročno lečenje SVT preporučuje se digoksin per os ili propranolol/metoprolol.	I	C
Za akutnu konverziju paroksizmalne SVT trebalo bi razmotriti i.v. primenu metoprolola ili propranolola.	IIa	C
Za dugoročno lečenje SVT razmotriti sotalol ili flekainid, ako su digoksin i beta blokatori bili bez uspeha.	IIa	C
Za akutnu konverziju paroksizmalne SVT može se razmotriti i.v. verapamil.	IIb	C
Za dugoročno lečenje SVT može se razmotriti oralno propafenon ili prokainamid, kao poslednja opcija, ukoliko su drugi pomenuti lekovi bili bez uspeha, a pre amiodarona.	IIb	C
Za dugoročno lečenje SVT može se razmotriti verapamil per os, radi regulisanja frekvence, ukoliko su drugi lekovi koji blokiraju AV čvor bezuspešni.	IIb	C
Atenolol ne bi trebalo koristiti ni kod jedne aritmije.	III	C
<b>Lečenje ventrikularne tahikardije (VT)</b>		
Implantacija ICD-a se preporučuje ukoliko je klinički indikovana, pre trudnoće, ali i uvek kada je indikovana tokom trudnoće.	I	C
Za dugoročno lečenje kongenitalnog, produženog QT sindroma preporučuje se upotreba β-blokatora tokom trudnoće, kao i postpartalno kada je korist najveća.	I	C
Za dugoročno lečenje idiopatske VT koja se održava preporučuje se metoprolol, propranolol ili verapamil per os.	I	C
Hitna električna kardioverzija VT se preporučuje za održavajuće, stabilne i nestabilne VT.	I	C
Za akutnu konverziju VT koja se održava, sa hemodinamskom stabilnošću, monomorfna, razmotriti i.v. primenu sotalola ili prokainamida.	IIa	C
Implantaciju trajnog pejsmejera ili ICD-a (poželjnije jednokomorskog) razmotriti prema ehokardiografskim smernicama, naročito ako je plod ispod 8. nedelje gestacije.	IIa	C
Za akutnu konverziju VT koja se održava, koja je moomorfna, sa hemodinamskom nestabilnošću, refrakтерна na električnu kardioverziju ili ne odgovara na druge lekove, razmotriti primenu i.v. amiodarona.	IIa	C
Za dugoročno lečenje idiopatske VT koja se održava, razmotriti oralnu primenu sotalola, flekainida i prokainamida, ako su drugi lekovi bez uspeha.	IIa	C
Kateter ablacija se može razmotriti u slučaju na lekove refrakterne i loše tolerisane tahikardije.	IIb	C

seca trudnoće. Novi oralni antagonisti trombina, kao što je dabigatran, pokazali su fetotoksičnost u visokim dozama, pa ih ne bi trebalo koristiti. Ni jednostruka ni dvojni antitrombocitna terapija (klopidogrel i acetilsalicilna kiselina) nisu bile tako efikasne kao varfarin kod visoko rizičnih pacijentkinja sa atrijalnom fibrilacijom.<sup>142,194</sup>

Studije na starijim pacijentkinjama van trudnoće pokazale su da je LMWH efikasan i da se može primenjivati ako je dostupan adekvatan monitoring. Supkutana primena terapijskih doza prilagođenih prema telesnoj težini preporučuje se tokom prvog trimestra i tokom poslednjeg meseca trudnoće.

#### Kontrola frekvence

Kontrolu frekvence komora treba razmotriti primenom lekova koji blokiraju sprovođenje kroz AV čvor, uključujući digoksin, beta blokatore i ne-dihidropiridinske antagoniste kalcijumskih kanala (verapamil, diltiazem).<sup>182</sup> Za kontrolu srčane frekvence kod AF preporučuju se beta blokatori kao lekovi prvog izbora. Digoksin se takođe može koristiti, ali je manje efikasan tokom većeg napora.<sup>195</sup> Koncentracije digoksina u krvi u

trudnoći su nepouzdana zbog interferencije sa imuno-reaktivnim serumskim komponentama.<sup>196</sup> Verapamil bi trebalo da bude lek drugog izbora.

Profilaktička primena antiaritmika (sotalol, flekainid ili propafenon) može da se razmotri u slučaju teških simptoma uprkos primeni lekova za kontrolu frekvence.<sup>182</sup> Flekainid i propafenon bi trebalo kombinovati sa lekovima koji blokiraju sprovođenje kroz AV čvor. Dronedaron, novi antiaritmik, ne bi trebalo upotrebljavati tokom trudnoće.

#### 8.2.3. Ventrikularna tahikardija

Životno ugrožavajuće ventrikularne aritmije tokom trudnoće su retke. Prisustvo naslednih aritmogenih poremećaja bi uvek trebalo razmatrati na osnovu porodične anamneze i odgovarajućih dijagnostičkih testova tokom ili nakon trudnoće.<sup>61</sup>

Kod zdravih pacijentkinja idiopatska tahikardija izlaznog trakta desne komore je najčešći tip i trebalo bi je lečiti prema usvojenim preporukama, koristeći verapamil ili beta blokator kao profilaksu ako je praćena značajnim simptomima i poremećajima hemodinamike.<sup>61,197</sup>



Kateter ablacija idiopatske tahikardije iz izlaznog trakta desne komore se može razmotriti ako je udružena sa poremećajima hemodinamike i ukoliko medikamentno lečenje bude neuspešno.

VT udružena sa strukturnim oboljenjem srca udružena je i sa povećanim rizikom od iznenadne srčane smrti majke.<sup>198</sup> Uvek treba isključiti PPCM kod žena kod kojih se VT prvi put javlja tokom poslednjih 6 nedelja trudnoće ili u ranom postpartalom periodu.

Za akutno lečenje VT sa hemodinamskom nestabilnošću preporučuje se hitna kardioverzija koja je, čini se, bezbedna u svim fazama gestacije. Blagovremeno uspostavljanje sinusnog ritma je poželjno čak i kada se VT dobro toleriše, a može se postići kardioverzijom, antiaritmiciima ili, u određenim slučajevima, „overdrive” pejsingom. Kod žena sa VT koja se održava i koja nije povezana sa produženim QT intervalom i stabilnim hemodinamskim stajanjem, akutna i.v. primena sotalola dolazi u obzir za prekid tahikardije. Kod pacijentkinja sa stabilnom monomorfnom VT, i.v. prokainamid, iako nedostupan u mnogim zemljama, može se razmatrati. I.v. amiodaron treba razmotriti kod pacijentkinja sa sustained monomorfnom VT, koja je hemodinamski nestabilna, refraktorna na konverziju elektrošokom, ili se ponavlja i pored drugih lekova. I.v. amiodarone nije idealan za ranu konverziju stabilne monomorfne VT. Pažljivo praćenje krvnog pritiska se preporučuje u prisustvu disfunkcije LK.

Profilaktička terapija kardioselektivnim beta blokatorom kao što je metoprolol može biti efikasna. Sotalol ili antiaritmici Ic klase mogu se razmotriti u odsustvu strukturnog srčanog oboljenja ako su beta blokatori neefikasni. Amiodaron i/ili ICD implantaciju treba razmotriti radi lečenja VT rezistentne na medikamente ako je neophodno i tokom trudnoće radi zaštite života majke.<sup>61,199</sup>

Kod žena sa urođenim sindromom produženog QT intervala rizik od srčanog zastoja je veći tokom postpartalnog perioda u poređenju sa onim pre ili posle trudnoće.<sup>200</sup> Beta blokatori su od najveće koristi postpartalno, ali se preporučuju takođe i tokom trudnoće kod ovih žena.

### 8.3. Interventna terapija: kateter ablacija

Kateter ablacija može biti neophodna u slučaju tahikardija rezistentnih na lekove i koje se loše podnose. Zbog velike izloženosti zračenju ablaciju bi trebalo odložiti do drugog trimestra ukoliko je moguće, i trebalo bi je sprovesti u iskusnom centru za ablaciju i sa odgovarajućim olovnim kecljama i maksimalnom upotrebom ehokardiografskog i elektro-anatomskog mapping sistema. Izračunate su doze ozračenosti ploda i rizik od kateter ablacionih procedura tokom trudnoće<sup>25</sup> (vidi poglavlje 2.5).

### 8.4. Implantacija kardioverter defibrilatora

Prisustvo ICD samo po sebi ne predstavlja kontraindikaciju za buduću trudnoću. Lečenje ICD-om bi takođe trebalo razmotriti tokom trudnoće da bi se zaštitio život majke.<sup>61,199</sup> Uopšteno, ukoliko se planira trudnoća, implantaciju ICD-a bi trebalo razmotriti kod pacijentkinja sa visokim faktorom rizika od iznenadne srčane smrti.<sup>199</sup>

## 8.5. Bradiaritmije

Bradiaritmije i poremećaji sprovođenja su retki tokom trudnoće. Asimptomatske bradiaritmije mogu postati simptomatske zbog potrebe za povećanjem srčane frekvence i udarnog volumena kod pacijentkinja sa strukturnim srčanim oboljenjem.<sup>201</sup> Bradiaritmije imaju povoljan ishod u odsustvu srčane bolesti.

### 8.5.1. Poremećaj funkcije sinusnog čvora

Sinusna bradikardija se može javiti kao refleksno usporenje rada srca tokom porođaja (Valsalvin manevar). Retki slučajevi sinusne bradikardije se pripisuju hipotenzivnom sindromu koji nasataje pri ležanju tokom trudnoće, a usporenjem protoka krvi u donjoj šupljoj veni zbog kompresije uterusom sa paradoksnim usporavanjem sinusnog ritma. U retkim slučajevima kada se javi simptomatska bradikardija, majci bi trebalo savetovati promenu položaja okretanjem na levi bok. Ako se simptomima održavaju, može biti neophodna implantacija privremenog pejsmejkera.

### 8.5.2. Atrioventrikularni blokovi

AV blok prvog stepena može biti prisutan tokom trudnoće i u odsustvu srčanog oboljenja. Mesto AV bloka je obično lokalizovano iznad Hisovog snopa i ne progredira do kompletnog bloka. AV blok drugog stepena se javlja retko i obično je udružen sa strukturnim oboljenjem srca ili medikamentnom terapijom. Većina slučajeva AV bloka drugog stepena je tip I ili Wenkebach, i nije udružena sa simptomatskim bradikardijama. Kod pacijentkinja sa urođenim srčanim manama AV blok drugog stepena se najčešće javlja u slučajevima korigovane tetralogije Fallot i ređe posle korekcije VSD-a.

Stečeni kompletni srčani blok, najčešće viđen kod urođenih srčanih mana nakon hirurških korekcija, redak je tokom trudnoće. Trideset procenata kongenitalnih AV blokova ostaje neotkriveno do odraslog doba i može se manifestovati tokom trudnoće.<sup>201</sup> Izolovani kongenitalni kompletni srčani blok ima povoljan ishod tokom trudnoće, naročito kada ritam izmicanja ima uske QRS komplekse. Suportivni pejsing tokom trudnoće obično nije neophodan. Vaginalni porođaj ne nosi dodatne rizike kod majki sa urođenim kompletnim srčanim blokom, osim ukoliko nije kontraindikovan iz akušerskih razloga.

### 8.5.3. Pejsing u trudnoći

Privremeni pejsing tokom porođaja se preporučuje kod određenih žena sa kompletnim srčanim blokom i simptomima, zbog rizika od bradikardije i sinkope.

Rizik od implantacije stalnog pejsmejkera (najpoželjnije jednokomorskog) generalno je nizak. Implantacija se može sprovesti bezbedno, naročito ako je fetus iznad 8. nedelje gestacije. Implantacija pod kontrolom ehokardiografije može pomoći.<sup>202</sup>

### Hipertenzivni poremećaji

Hipertenzivni poremećaji u trudnoći ostaju najčešći uzrok morbiditeta i mortaliteta majke, fetusa i neonatusa u zemljama u razvoju i razvijenim zemljama. Trudnice sa arterijskom hipertenzijom su u većem riziku od teških komplikacija kao što su abrupcija placente, cerebrovasku-

larni insult, insuficijencija organa i diseminovana intravaskularna koagulacija. Fetus je u riziku od intrauterinog zaostajanja u rastu, prevremenog rađanja i intrauterine smrti. Hipertenzija je najčešći medicinski problem u trudnoći koji komplikuje do 15 % trudnoća i odgovorna je za oko četvrtinu svih prijema pre porođaja.<sup>203</sup>

## 9.1. Dijagnostika i procena rizika

Visoki krvni pritisak bi trebalo potvrditi u dva nezavisna merenja,<sup>204</sup> upotrebom živinog sfigmomanometra (Korotkoffljeva V faza za očitavanje DKP) u sedećem položaju ili upotrebom aneroidnog aparata. Merenje KP u ležećem položaju na levom boku je prihvatljiva alternativa. Trebalo bi koristiti samo proverene aparate za merenje i za ambulatorni monitoring krvnog pritiska (AMKP) (videti [www.dablededucational.org](http://www.dablededucational.org)). AMKP je superiorniji u predviđanju ishoda od ambulantnog merenja KP kod trudnica.<sup>205,206</sup>

Osnovne laboratorijske analize koje se preporučuju u praćenju trudnica sa hipertenzijom uključuju analizu urina, krvnu sliku, hematokrit, enzime jetre, kreatinin i mokraćnu kiselinu u serumu. Proteinuriju bi trebalo odrediti iz 24 h urina (ako je > 2 g/dan, neophodno je češće praćenje, a ako je > 3 g/dan, trebalo bi da se razmotri porođaj). Ultrazvučni pregled nadbubrežnih žlezdi i urina na metanefrin i normetanefrin se mogu razmatrati kod trudnica sa hipertenzijom radi isključivanja feohromocitoma koji može biti asimptomatski i, ukoliko se ne otkrije pre porođaja, fatalan.<sup>207</sup> Doppler ultrazvučnim pregledom uterinih arterija tokom drugog trimestra (> 16. nedelje) može se otkriti uteroplacentalna hipoperfuzija, koja je udružena sa većim rizikom od preeklampsije i intrauterinog zaostajanja u rastu, i kod žena sa visokim i kod žena sa niskim rizikom.<sup>208</sup>

## 9.2. Definicija i klasifikacija hipertenzije u trudnoći

Definicija hipertenzije u trudnoći se zasniva na apsolutnim vrednostima krvnog pritiska (SKP  $\geq$  140 mmHg ili DKP  $\geq$  90 mmHg)<sup>209,210</sup> i razlikuje blago (140–159/90–109 mmHg) ili teško ( $\geq$  160/110 mmHg) povišen krvni pritisak, nasuprot podelama Evropskog udruženja za hipertenziju (ESH)/ESC<sup>210</sup> ili drugih podela<sup>211</sup>.

Hipertenzija u trudnoći nije jedinstven entitet već obuhvata:<sup>212</sup>

- prethodno (pre trudnoće) postojeću hipertenziju;
- gestacionu hipertenziju;
- pre trudnoće postojeću hipertenziju komplikovanu gestacionom hipertenzijom sa proteinurijom;
- prenatalno neklasifikovanu hipertenziju.

### 9.2.1. Pre trudnoće postojeća hipertenzija

Prethodno postojeća hipertenzija komplikuje 1–5 % trudnoća i definiše se kao KP  $\geq$  140/90 mmHg koja ili prethodi trudnoći ili se javlja pre 20. nedelje gestacije. Hipertenzija obično perzistira >42 dana posle porođaja. Može biti udružena sa proteinurijom. Žene sa nedijagnostikovanom hipertenzijom mogu biti normotenzivne u ranoj trudnoći zbog fiziološkog pada krvnog pritiska u

prvom trimestru. Ovo može maskirati prethodno postojeću hipertenziju, i kada se hipertenzija otkrije kasnije u trudnoći, može se protumačiti kao gestaciona.

### 9.2.2. Gestaciona hipertenzija

Gestaciona hipertenzija je hipertenzija indukovana trudnoćom, sa proteinurijom koja komplikuje 6–7 % trudnoća ili bez nje. Kada je udružena sa klinički značajnom proteinurijom ( $\geq$  0.3 g/dan u 24 h urinu ili  $\geq$  30 mg/mmol kreatinina u urinu u slučajnom uzorku urina) označava se kao preeklampsija. Gestaciona hipertenzija se razvija nakon 20. nedelje gestacije i nestaje u većini slučajeva unutar 42 dana postpartalno. Odlikuje se lošom perfuzijom organa.

Preeklampsija je specifični sindrom u trudnoći koji se javlja od sredine gestacije kao *de novo* hipertenzija praćena novonastalom značajnom proteinurijom > 0.3 g/24 h. To je sistemski poremećaj sa maternalnim i fetalnim manifestacijama. Edemi se ne smatraju više jednim od dijagnostičkih kriterijuma jer se javljaju čak kod 60 % zdravih trudnica. Sve u svemu, preeklampsija komplikuje 5–7 % trudnoća,<sup>213</sup> ali učestalost raste na 25 % kod žena sa preegzistirajućom prethodno postojećom hipertenzijom. Preeklampsija se javlja mnogo češće tokom prve trudnoće, multiple trudnoće, hidatidne mole ili dijabetesa. Udružena je sa insuficijencijom placente koja često dovodi do zaostajanja ploda u rastu. Pored toga, preeklampsija je jedan od najčešćih uzroka prevremenog porođaja. Odgovorna je i za rađanje 25 % novorođenčadi sa veoma niskom telesnom težinom (< 1500 g).<sup>214</sup>

Simptomi i znaci teške preeklampsije obuhvataju:

- bol u desnom gornjem kvadrantu / epigastrični bol zbog edema jetre  $\pm$  hepatične hemoragije;
- glavobolja  $\pm$  poremećaji vida (edem mozga);
- slepilo okcipitalnog režnja;
- hiperrefleksija  $\pm$  klonus;
- konvulzije (edem mozga);
- HELLP sindrom: hemoliza, povišen nivo enzima jetre, nizak broj trombocita.

Zbrinjavanje preeklampsije se fokusira pre svega na prepoznavanju stanja i adekvatan završetak trudnoće.

Kako proteinurija može biti kasna manifestacija preeklampsije, trebalo bi da se na nju posumnja ukoliko je *de novo* hipertenzija praćena glavoboljom, poremećajima vida, abdominalnim bolovima ili abnormalnim laboratorijskim nalazima, naročito snižen broj trombocita i poremećaj enzima jetre. Lečenje takvih pacijentkinja se preporučuje kao da imaju preeklampsiju.

### 9.2.3. Prethodno postojeća hipertenzija komplikovana gestacionom hipertenzijom i proteinurijom

Kada je prethodno postojeća hipertenzija udružena sa daljim pogoršanjem KP i ekskrecijom proteina  $\geq$  3 g/dan u 24-časovnom uzorku urina posle 20. nedelje gestacije, klasifikuje se kao „prethodno postojeća hipertenzija komplikovana gestacionom hipertenzijom sa proteinurijom”.

### 9.2.4. Prenatalno neklasifikovana hipertenzija

Kada je KP prvi put izmeren nakon 20 nedelja gestacije i postavljena dijagnoza hipertenzije (sa sistemskim

manifestacijama ili bez njih), radi se o prenatalno neklasifikovanoj hipertenziji. Ponovna procena je neophodna 42 ili više dana nakon porođaja.

### 9.3. Zbrinjavanje hipertenzije u trudnoći

Većina žena sa prethodno postojećom hipertenzijom ima blagu do umerenu hipertenziju (140–160/90–109 mmHg), i u malom su riziku od kardiovaskularnih komplikacija u toku trudnoće. Žene sa esencijalnom hipertenzijom i normalnom funkcijom bubrega imaju povoljan maternalni i neonatalni ishod i kandidati su za nemedikamentnu terapiju jer ne postoje dokazi da farmakološka terapija doprinosi boljem neonatalnom ishodu. Neke žene sa lečenom prethodno postojećom hipertenzijom mogu da prekinu medikamentno lečenje u prvoj polovini trudnoće zbog fiziološkog pada krvnog pritiska tokom ovog perioda trudnoće. Međutim, često praćenje i, po potrebi, ponovno uvođenje terapije je neophodno.

Jedina studija o lečenju hipertenzije u trudnoći alfa metildopom i sa adekvatnim praćenjem novorođenčeta (7.5 god.) sprovedena je pre više od 30 godina.<sup>215,216</sup>

### 9.4. Nefarmakološko lečenje i prevencija hipertenzije u trudnoći

Nefarmakološko lečenje bi trebalo razmotriti kod trudnica sa sistolnim KP između 140 i 150 mmHg ili dijastolnim KP između 90 i 99 mmHg, ili povećanjem oba. Kratka hospitalizacija može biti potrebna radi potvrde dijagnoze i isključivanja teške gestacione hipertenzije (preeklampsije), za koju je porođaj jedino efikasno lečenje. Lečenje zavisi od KP, gestacione starosti i prisustva udruženih faktora rizika za majku i plod, i uključuje strog nadzor, ograničenje aktivnosti i odmaranje u krevetu ležeći na levom boku. Savetuje se normalna dijeta bez restrikcije soli, naročito pred porođaj, jer ograničenje soli može doprineti sniženom intravaskularnom volumenu. Nadoknada kalcijuma od najmanje 1 g dnevno tokom trudnoće smanjuje rizik na polovinu, bez štetnih efekata. Efekat je bio najveći kod visoko rizičnih žena.<sup>217</sup> Međutim, dokazi da dodatak kalcijuma sprečava hipertenzivne poremećaje u trudnoći su protivurečni. Riblje ulje,<sup>218</sup> kao i nutritivni i vitaminski suplementi nemaju ulogu u prevenciji hipertenzivnih poremećaja. Niske doze acetilsalicilne kiseline (75–100 mg/dan) daju se profilaktički kod žena sa podatkom o ranoj pojavi preeklampsije (pre 28. nedelje gestacije).<sup>219</sup> Trebalo bi da se uzimaju pred spavanje, započnu pre ili odmah po dijagnostikovanju trudnoće, ali pre 16. nedelja gestacije, i nastave do porođaja. Kod gojaznih žena se ne preporučuje redukcija telesne težine tokom trudnoće, jer to može dovesti do redukcije telesne težine novorođenčeta, a kasnije usporenog rasta odojčadi gojaznih majki koje su na dijeti.

Međutim, kako gojaznost majke može dovesti do nepovoljnog ishoda i po majku i po plod, usvojene su preporuke oko prihvatljivog opsega porasta telesne težine u trudnoći. Kod trudnica sa normalnim *body mass indexom* (BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>) preporučeno dobijanje na težini je 11.2–15.9 kg; za one sa prekomernom težinom (BMI 25.0–29.9 kg/m<sup>2</sup>) je 6.8–11.2 kg, i za gojazne (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) preporučeno dobijanje na težini je < 6.8 kg.<sup>220</sup>

## 9.5. Farmakološko lečenje hipertenzije u trudnoći

Medikamentno lečenje teške hipertenzije u trudnoći je potrebno i korisno, dok su stavovi o medikamentnom lečenju manje teške hipertenzije oprečni. Iako za majku sa hipertenzijom redukcija KP-a može biti od koristi, niži KP može poremetiti uteroplacentalnu cirkulaciju i time ugroziti razvoj ploda.

Žene sa prethodno postojećom hipertenzijom mogu nastaviti svoju terapiju sa izuzetkom ACE inhiitora, blokatora AT receptora i direktnih inhibitora renina koji su strogo kontraindikovani u trudnoći zbog teške fetotoksičnosti, naročito u drugom i trećem trimestru (tabela 21). Ako su ovi lekovi iz nehata uzeti tokom prvog trimestra, savetuje se, i obično je dovoljna, zamena drugim lekom i pažljivo praćenje ploda, uključujući ultrazvučni pregled.

Alfa metildopa je lek izbora za dugotrajno lečenje hipertenzije tokom trudnoće.<sup>216</sup> Alfa i beta blokator labetalol ima sličnu efikasnost kao i metildopa. Ukoliko postoji teška hipertenzija, može se dati intravenski. Metoprolol se takođe preporučuje.<sup>221</sup> Blokatori kalcijumskih kanala, kao što je nifedipin (oralno) ili izradipin (i.v.), lekovi su drugog izbora za lečenje hipertenzije.<sup>222</sup> Ovi lekovi se mogu dati u slučajevima hipertenzivne krize ili u hipertenziji uzrokovanoj preeklampsijom. Potencijalni sinergizam sa magnezijum sulfatom može dovesti do hipotenzije majke i hopoksije ploda. Urapidil se takođe može primeniti za hipertenzivne krize.

Magnezijum sulfat dat intravenski je lek izbora za lečenje konvulzija i prevenciju eklampsije. Ne preporučuje se u preeklampsiji.

#### 9.5.1. Lečenje blage do umerene hipertenzije

Korist i rizici antihipertenzivne terapije kod blage do umerene hipertenzije (definisane kao SKP 140–169 mmHg i DKP 90–109 mmHg) još uvek su diskutabilni. Trenutne ESH/ESC preporuke<sup>210</sup> preporučuju kao prag za antihipertenzivnu terapiju SKP 140 mmHg ili DKP od 90 mmHg kod žena sa:

- gestacionom hipertenzijom (sa/bez proteinurije);
- prethodno postojećom hipertenzijom komplikovanom gestacionom hipertenzijom;
- hipertenzija sa supkliničkim oštećenjem organa ili simptomima u bilo kom periodu gestacije.

U svim drugim okolnostima, po ESH/ESC prag je SKP od 150 mmHg i KP od 95 mmHg. Ova Radna grupa preporučuje sledeće smernice.

#### 9.5.2. Lečenje teške hipertenzije

Saglasnost oko definicije teške hipertenzije takođe ne postoji sa vrednostima KP u opsegu između 160 i 180 mmHg/> 110 mmHg. Ova Radna grupa preporučuje da se vrednosti SKP ≥ 170 mmHg ili DKP ≥ 110 mmHg kod trudnice smatraju hipertenzivnom krizom i indikacijom za hospitalizaciju. Izbor antihipertenzivnog leka i put njegove primene zavise od termina porođaja. Farmakološku terapiju i.v. labetalolom, ili oralno metildopom, ili nifedipinom bi trebalo započeti. Intravenska primena hidralazina nije više lek izbora zbog više perinatalnih neželjenih efekata nego kod drugih lekova. Lek izbora u hipertenzivnoj krizi je natrijum nitroprusid dat u i.v. infuzije brzinom 0.25–5.0 mg/kg/min. Produženo lečenje natrijum nitroprusidom je

udruženo sa povećanim rizikom od trovanja ploda cijanidom jer se nitroprusid metaboliše u tiocijanat i izlučuje urinom.<sup>223</sup> Lek izbora u preeklampsiji udruženoj sa edemom pluća je nitroglicerol (gliceril nitrat), dat kao i.v. infuzija brzinom od 5 µg/min, sa postepenim povećanjem doze svakih 3–5 min. do maksimalne doze od 100 µg/min.

#### Porođaj

Indukcija porođaja je indikovana kod gestacijske hipertenzije sa proteinurijom i neželjenim stanjima kao što su smetnje sa vidom, poremećaj koagulacije ili fetalni distres.

#### Dojenje

Dojenje ne povećava KP kod dojilja. Bromokriptin, koji se koristi za prekid laktacije, može uzrokovati hipertenziju.<sup>224</sup> Svi antihipertenzivni lekovi koje uzima dojilja izlučuju se u mleko. Većina antihipertenzivnih lekova je prisutna u veoma niskim koncentracijama, izuzev propranolola i nifedipina, čije su koncentracije u mleku slične onima u plazmi majke.

## 9.6. Prognoze nakon trudnoće

### 9.6.1. Krvni pritisak postpartalno

Postpartalna hipertenzija je česta. KP obično raste nakon porođaja tokom prvih 5 dana. Žene sa hipertenzijom tokom trudnoće mogu postati normotenzivne nakon porođaja, ali onda ponovo postaju hipertenzivne u prvoj postpartalnoj nedelji. Metildopu bi trebalo izbegavati postpartalno zbog rizika od postpartalne depresije.

### 9.6.2. Rizik od ponovnih hipertenzivnih poremećaja u narednim trudnoćama

Žene koje su bile hipertenzivne tokom prve trudnoće imaju veći rizik u narednoj trudnoći.<sup>226</sup> Raniji početak hipertenzije u prvoj trudnoći nosi veći rizik od hipertenzije u narednoj trudnoći.<sup>227</sup>

### 9.6.3. Dugoročne kardiovaskularne posledice kod hipertenzija indukovanih trudnoćom

Žene koje razviju gestacionu hipertenziju ili preeklampsiju imaju veći rizik od hipertenzije i moždanog udara kasnije u životu,<sup>227</sup> kao i od ishemijske bolesti srca.<sup>228,229</sup> Relativni rizik od razvoja ishemijske bolesti srca nakon preeklampsije je veći od dva puta u poređenju sa ženama koje su imale uredne trudnoće, a rizik od razvoja hipertenzije je skoro četvorostruk.<sup>229</sup>

Smatra se da žene sa ranim početkom preeklampsije (porođaj pre 32. nedelje gestacije), prevremenim porođajem ili zaostajanjem u rastu ploda, imaju najveći kardiovaskularni rizik.<sup>229</sup>

Faktori rizika pre trudnoće za razvoj hipertenzivnih poremećaja su starije životno doba trudnice, visok KP, dislipidemija, gojaznost, pozitivna porodična anamneza, antifosfolipidni sindrom i intolerancija glukoze. Hipertenzivni poremećaji u trudnoći predstavljaju značajan faktor rizika za KVB kod žena.<sup>230</sup> Zbog toga se nakon porođaja preporučuju promene životnih navika, redovna kontrola KP i kontrola metaboličkih faktora kako bi se izbegle komplikacije u narednim trudnoćama i smanjio maternalni kardiovaskularni rizik u budućnosti.

## 9.7. Preporuke za zbrinjavanje hipertenzije

**Tabela 16.** Preporuke za lečenje hipertenzije

Preporuke	Klasa	Nivo
Kod trudnica sa SKP 140–150 mmHg ili DKP 90–99 mmHg preporučuje se nefarmakološko lečenje.	I	C
Kod trudnica sa gestacionom hipertenzijom, ili pre trudnoće postojećom komplikovanu gestacionom hipertenzijom, ili sa hipertenzijom i supkliničkim oštećenjem organa, ili kod onih sa simptomima bilo kad tokom trudnoće, preporučuje se terapija lekovima sa krvnim pritiskom od 140/90 mmHg. U svim drugim slučajevima terapija lekovima se započinje kada je SKP ≥ 150 mmHg, a DKP ≥ 95 mmHg.	I	C
SKP ≥ 170 mmHg ili DKP ≥ 110 mmHg kod trudnica je urgentno stanje i preporučuje se hospitalizacija.	I	C
Indukcija porođaja se preporučuje kada je gestaciona hipertenzija praćena proteinurijom sa nepovoljnim manifestacijama kao što su poremećaji vida, poremećaji koagulacije ili fetalni distres.	I	C
U slučaju preeklampsije udružene sa edemom pluća preporučuje se primena nitroglicerina kao intravenske infuzije.	I	C
Kod teške hipertenzije preporučuje se medikamentno lečenje intravenski labetalolom, ili per os metildopom, ili nifedipinom.	I	C
Kod žena sa pre trudnoće postojećom hipertenzijom razmotriti nastavak dotadašnje terapije izuzevši ACE inhibitore, AT blokatore i dijetne inhibitore renina, uz strogu kontrolu krvnog pritiska.	Ila	C

## 10. Venski tromboembolizam tokom trudnoće i puerperijuma

### 10.1. Epidemiologija i maternalni rizik majke

Trudnoća i puerperijum su udruženi sa većom incidencom venskog tromboembolizma (VTE) koji se javlja kod ~ 0.05–0.20% svih trudnoća.<sup>231–235</sup> VTE obuhvata

plućnu emboliju i trombozu dubokih vena (-TDV), i predstavlja značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta povezanih sa trudnoćom. Plućna embolija je najčešći uzrok direktne smrti majke u Velikoj Britaniji (VB), sa incidencom od 1.56 smrti na 100 000 trudnoća, i drugi najčešći uzrok smrti majke uopšte.<sup>9</sup> Učestalost fatalnih slučajeva je 3.5%.<sup>236</sup> Rizik od VTE je najveći u neposrednom postpartalnom periodu,<sup>232</sup> naročito nakon carskog reza,<sup>235</sup> i vraća

se na vrednosti od pre trudnoće posle šeste postpartalne nedelje.<sup>231,232</sup>

## 10.2. Faktori rizika za venski tromboembolizam udružen sa trudnoćom i stratifikacija rizika

Prisustvo faktora rizika (videti tabele 17 i 18) doprinosi većem riziku od VTE tokom trudnoće i puerperijuma. Sedamdeset devet procenata žena umrlih od prenatalne plućne embolije u Velikoj Britaniji imalo je faktore rizika koje je bilo moguće identifikovati.<sup>9,236</sup> Najznačajniji faktori rizika za VTE u trudnoći su prethodne spontane TDV ili plućne embolije<sup>237</sup> i trombofilija u ličnoj anamnezi (tabela 18). U 15–25 % VTE su ponavljane. Polovina žena koje razvijaju trombotski događaj tokom trudnoće imaju ili trombofiliju ili prethodne idiopatske VTE.

Zbog toga je identifikacija faktora rizika kod pojedinačnih pacijentkinja važna za procenu rizika i izbor načina prevencije. Sve žene bi trebalo podvrgnuti dokumentovanoj proceni rizika od VTE pre trudnoće ili tokom rane trudnoće. Tabela 17 daje predloženu listu za dokumentovanje procene rizika.<sup>238</sup> Na osnovu tipa i ukupnog broja faktora rizika koji postoje u svakog pacijenta individualno, mogu se identifikovati tri rizične grupe (visoko, srednje i nisko rizične grupe) i prema tome primeniti preventivne mere (videti tabelu 19).<sup>238</sup> Prethodne ponavljane VTE i prethodne VTE koje su spontane ili povezane sa estrogenom – smatraju se faktorima visokog rizika. Tačan uticaj drugih pojedinačnih faktora rizika ili sumacija nekoliko faktora rizika na totalni rizik VTE nije poznat.

## 10.3. Prevencija venskog tromboembolizma

Prospektivne, nerandomizovane studije pokazale su da je učestalost ponavljanih VTE u opsegu od 2.4 % do 12.2 % kod žena sa faktorima rizika koje ne dobijaju antiokoagulantnu terapiju u poređenju sa 0–2.4 % kod pacijentkinja koje su primale antiokoagulantnu terapiju.<sup>241</sup>

LMWH je postao lek izbora za profilaksu i lečenje VTE kod trudnica.<sup>242</sup> U odnosu na nefrakcionisani heparin, niskomolekularni heparin dovodi do manjeg gubitka koštane mase i niže učestalosti osteoporotičnih fraktura (0.04 % trudnica lečenih niskomolekularnim heparinom).<sup>242</sup>

Doziranje LMWH za tromboprofilaksu je zasnovano na telesnoj težini. Ne postoje podaci o adekvatnom doziranju niskomolekularnog heparina za gojazne trudnice ili porodilje. Postoji saglasnost da bi žene sa većom telesnom težinom trebalo da prime veće doze, ali nema dostupnih studija o optimalnoj dozi i opsegu težine. Pacijentkinje sa visokim rizikom od VTE (videti tabelu 19) bi trebalo da prime uobičajenu profilaktičku dozu od 0.5 IU/kg telesne težine enoxaparina ili 50 IU/kg telesne težine dalteparina dva puta dnevno.

## 10.4. Zbrinjavanje akutnih venskih tromboembolija

### 10.4.1. Plućna embolija

#### Klinička slika

Klinički simptomi i znaci plućne embolije tokom trudnoće su isti kao i van trudnoće (dispneja, bol u grudima, tahikardija, hemoptizije, kolaps). Subjektivna klinička pro-

cena plućne embolije je međutim mnogo teža jer dispneja i tahikardija nisu retke u trudnoći bez komplikacija.

#### Dijagnoza

Klinička procena rizika (pre-test verovatnoća) za VTE je procenjivana kod žena koje nisu trudne, kao i određivanje D-dimera, kompresivnog ultrazvuka i CT pulmonalna angiografija, i ventilaciono-perfuzioni sken pluća za dijagnozu plućne embolije.<sup>243</sup> Ovo nije čest slučaj kod trudnica.<sup>244</sup> Takođe, ni dijagnostički algoritmi koji su dobro ustanovljeni za VTE u opštoj populaciji nisu procenjivani kod trudnica. Ovo komplikuje preporuke i hitno zahteva multicentrične, prospektivne studije. Pravovremena dijagnoza VTE zahteva visok stepen sumnje za postojanje iste. Kod svih trudnica sa znacima i simptomima koji ukazuju na VTE, naročito sa dispnejom akutnog početka ili njenim pogoršanjem, trebalo bi bez odlaganja sprovesti objektivna ispitivanja kao kod svih drugih pacijentkinja (tj. onih koje nisu trudne).

*D-dimer i kompresivni ultrazvučni pregled.* Nivo D-dimera fiziološki raste sa svakim trimestrom trudnoće. U jednoj studiji srednja koncentracija D dimera pre začeca je bila 0.43 (SD 0.49) mg/L i porasla je u prvom, drugom i trećem trimestru na 0.58 mg/L (SD 0.36), 0.83 (SD 0.46) mg/L i 1.16 (SD 0.58) mg/L, respektivno, ukazujući na relativni porast od 39 % u koncentraciji D dimera za svaki trimester u poređenju sa prethodnom koncentracijom.<sup>245</sup> Na taj način, pozitivan D-dimer test zasnovan na konvencionalnim referentnim vrednostima nije obavezno indikator VTE, već su potrebne nove referentne vrednosti. Neophodno je dalje objektivno ispitivanje.

Međutim, negativan D-dimer test je od pomoći za isključivanje VTE, premda postoji nekoliko objavljenih slučajeva sa VTE i normalnim vrednostima D-dimera.<sup>246</sup> Preporuka merenja nivoa kod svih trudnica sa kliničkom sumnjom na VTE je još uvek kontroverzna.<sup>243</sup> Još uvek postoji konsenzus ove Radne grupe da koncentraciju D-dimera treba meriti kod pacijenata sa sumnjom na plućnu emboliju, uz bilateralni kompresivni ultrazvučni pregled dubokih vena. Ukoliko je ovaj nalaz normalan, u prisustvu negativnog D-dimer nalaza, plućna embolija je malo verovatna i antiokoagulantna terapija niskomolekularnim heparinom nije potrebna.

Kod pacijentkinja sa suspektom plućnom embolijom, pozitivnim D-dimer nalazom i pozitivnim nalazom kompresivnog ultrazvuka dubokih vena, indikovana je antiokoagulantna terapija. Ako su nivoi D-dimera povišeni, a ultrazvučni nalaz dubokih vena negativan, kod pacijentkinja sa suspektom plućnim embolizmom potrebno je dalje ispitivanje. MRI ne uključuje izloženost zračenju, verovatno nije štetna po fetus i ima veću senzitivnost i specifičnost za dijagnozu tromboze ilijačnih vena. CT pulmonalnu angiografiju bi trebalo sprovesti kada se dijagnoza ne može ni potvrditi niti opovrgnuti gore navedenim metodama. Kod takvih pacijentkinja, njoj se daje prednost nad ventilaciono-perfuzionim skeniranjem pluća za dijagnostikovanje plućnih embolija<sup>247</sup>; obe su udružene sa izloženošću fetusa zračenju, kod ventilaciono-perfuzionog skeniranja pluća izloženost je veća nego kod CT pulmonalne angiografije (videti tabelu

3 u poglavlju 2). Međutim, doze zračenja su ispod granice koja je označena kao opasna po fetus.<sup>243,247</sup>

#### Lečenje

**LMWH.** Niskomolekularni heparin je postao lek izbora za lečenje VTE u trudnoći i puerperijumu. Efikasnost i bezbednost nekoliko LMWH preparata je pokazana kod 2777 trudnica lečenih zbog TDV ili plućne embolije. Rizik od ponavljanih VTE sa terapijskim dozama niskomolekularnog heparina je bio 1.15 %. Učestalost velikih krvarenja je bila 1.98 %. Heparinom indukovana trombocitopenija je značajno niža sa LMWH nego sa UFH, kao i heparinom indukovana osteoporoza (0.04 %).<sup>242</sup> Kod klinički suspektne TDV ili plućne embolije terapiju LMWH treba primeniti dok se dijagnoza ne isključuje objektivnim testiranjem.

**Doziranje.** Preporučene doze se računaju prema telesnoj težini (npr. enoxaparin 1 mg/kg TT dva puta dnevno, dalteparin 100 IU/kg TT dva puta dnevno sa ciljem dostizanja maksimuma anti-Xa 0.6–1.2 IU/ml za 4–6 h).<sup>248</sup>

**Monitoring.** Neophodnost redovnog praćenja nivoa anti-Xa aktivnosti kod pacijentkinja sa VTE još uvek je kontroverzna. Dok se kod pacijentkinja sa mehaničkom veštačkom valvulom kod kojih se primenjuje LMWH, smatra neophodnim (videti poglavlje 5), kod pacijentkinja sa VTE to nije dovoljno jasno. Imajući u vidu potrebu za povećanjem doze sa napredovanjem trudnoće da bi se održao terapijski nivo anti-Xa aktivnosti,<sup>153,154</sup> takođe se čini opravdanim određivanje nivoa anti-Xa aktivnosti tokom trudnoće kod pacijentkinja sa VTE. Ovo naročito deluje opravdano s obzirom na činjenicu da se plućna embolija javljala kod žena koje su primile preventivne doze LMWH.<sup>236</sup> Ova tema takođe zahteva dalje studije. Jednostavna smernica je prilagođavanje doze prema rastućoj telesnoj težini tokom trudnoće.

**UFH.** Nefrakcionisani heparin takođe ne prolazi placentalnu barijeru, ali je više udružen sa trombocitpenijom, osteoporozom i potrebom za češćim doziranjem kada se primenjuje supkutano u poređenju sa LMWH. Poželjniji je kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom i kada je neophodno hitno prekidanje antikoagulisano protaminom, kao i akutno lečenje masivne plućne embolije.

**Doziranje.** Kod pacijenata sa akutnom plućnom embolijom sa hemodinamskom nestabilnošću i.v. primena UFH se preporučuje (udarna doza od 80 U/kg, praćena kontinuiranom i.v. infuzijom od 18 U/kg/h).

**Praćenje.** Aktivirano PTT (aPTT) mora biti određeno 4–6 h nakon udarne doze, 6 h nakon bilo koje promene doze i najmanje jednom dnevno kada je u terapijskim okvirima. Ciljna terapijska vrednost aPTT odnosa je obično 1.5–2.5 puta od prosečne laboratorijske kontrolne vrednosti. Doza se zatim titrira da bi se postiglo terapijsko aPTT definisano kao aPTT koje odgovara nivou anti-Xa 0.3–0.7 IU/ml. Kada se popravi hemodinamika i pacijent stabilizuje, UFH se može zameniti LMWH u terapijskim dozama i nastavlja se tokom trudnoće. LMWH bi trebalo zameniti UFH najmanje 36 h pre indukovanja porođaja ili carskog reza. UFH bi trebalo prekinuti 4–6h pre početka porođaja i ponovo uključiti 6 h nakon završenog porođaja ako nema krvarenja. Kako LMWH i UFH nisu nađeni u mleku dojilje u značajnijoj količini, oni ne predstavljaju kontraindikaciju za dojenje.

**Tabela 17.** Lista faktora rizika za venski tromboembolizam modifikovano prema *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*

Preegzistirajući faktori rizika
Prethodni ponavljani VTE
Prethodni neprovocirani ili VTE povezani sa estrogenom
Prethodni izazvani VTE
Pozitivna porodična anamneza za VTE
Poznata trombofilija
Prisutni komorbiditeti npr. oboljenja srca i pluća, SLE, maligniteti, inflamatorna stanja, nefrotski sindrom, bolest srpastih ćelija, i.v. narkomani
Strost 35 > godina
Gojaznost, BMI > 30 kg/m <sup>2</sup>
Paritet ≥ 3
Pušenje
Venski varikoziteti
Akušerski faktori rizika
Preeklampsija
Dehidracija/prekomerno povraćanje/sindrom hiperstimulacije ovarijuma
Multiple trudnoće ili asistirana reprodukcija
Urgentni carski rez
Elektivni carski rez
Mid-cavity ili rotacioni forceps
Produženi porođaj (> 24 h)
Peripartalno krvarenje (> 1 L ili transfuzija)
Prolazni faktori rizika
Aktuelna sistemska infekcija
Imobilnost
Hirurške procedure tokom trudnoće ili < 6 nedelja postpartalno

**Tromboliza.** Smatra se da su trombolitici relativno kontraindikovani tokom trudnoće i peripartalnog perioda i jedino se mogu koristiti kod visoko rizičnih pacijentkinja sa teškom hipotenzijom ili šokom.<sup>243</sup> Rizik od hemoragije uglavnom iz genitalnog trakta je ~ 8 %.<sup>249</sup> U približno 200 objavljenih slučajeva većinom je upotrebljavana streptokinaza i skorije rekombinovani aktivator tkivnog plazminogena. Oba trombolitika ne prolaze kroz placentalnu barijeru u značajnijoj količini. Objavljeno je 6 % gubitaka fetusa i 6 % pretermijskih porođaja.<sup>250</sup> Kada se primenjuje tromboliza, udarna doza UFH se izostavlja i infuziju treba otpočeti brzinom od 18 U/kg/h. Nakon stabilizovanja pacijentkinje, UFH se može zameniti LMWH tokom preostalog trajanja trudnoće.

**Fondaparin.** Postoji nekoliko studija o primeni fondaparina u trudnoći. Jedna je pokazala minimalni transplacentalni prolaz fondaparina.<sup>251</sup> Zbog malog broja podataka lek ne bi trebalo koristiti u trudnoći (videti poglavlje 11).

**Rivaroxaban.** Rivaroksaban prolazi placentalnu barijeru, te s toga nije evaluiran i ne preporučuje se u trudnoći.

**Kavalni venski filtri.** Indikacije za kavalne venske filtere su iste kao i kod žena koje nisu trudne. Međutim, rizik udružen sa procedurom može biti veći.<sup>243,250</sup>

*Postpartalno zbrinjavanje*

**Tabela 18.** Prevalenca kongenitalnih trombofilija i udruženih rizika za venski tromboembolizam tokom trudnoće u evropskoj populaciji zasnovano na Mariku i Plantu.

Faktori rizika	Prevalenca (%)	Odds ratio (interval poverenja)
<b>Mutacija Lajdenovog faktora V</b>		
Heterozigoti	2.0 – 7.0	8.32 (5.44 - 12.70)
Homozigoti	0.2 - 0.5	34.40 (9.86 - 120.05)
<b>Mutacija Protrombina G20210A</b>		
Heterozigoti	2.0	6.80 (2.46 - 18.77)
Homozigoti	Retko	26.36 (1.24 - 559.29)
Deficit Antitrombina III (< 80 % njegove aktivnosti)	<0.1 - 0.6	4.76 (2.15 - 10.57)
Deficit protein C (< 75 % njegove aktivnosti)	0.2 - 0.3	4.76 (2.15 - 10.57)
Deficit protein S (< 65 % njegove aktivnosti)	<0.1-0.1	2.19 (1.48 - 6.0)

**Tabela 19.** Grupe rizika prema faktorima rizika, definicija i preventivne mere modifikovano prema *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*.

Grupe rizika	Definicije prema faktorima rizika navedenim u tabeli 17	Preventivne mere prema rizičnoj grupi
<b>Visoki rizik</b>	Pacijentkinje sa: prethodnim ponavljanim VTE ili, prethodni neprovocirani / sa estrogenom povezani VTE ili, jedna prethodna VTE + pozitivna porodična anamneza za trombofiliju.	Pacijentkinje sa visokim bi trebalo primiti antenatalnu profilaksu LMWH, kao i postpartalno u trajanju od 6 nedelja. Graduisane kompresivne čarape se takođe preporučuju tokom trudnoće i postpartalno.
<b>Srednji rizik</b>	Pacijentkinje sa: 3 ili više faktora rizika drugačijih od onih gore navedenih kao kod visoko rizičnih, 2 ili više faktora rizika drugačijih od onih gore navedenih, kao kod visoko rizičnih ako je pacijentkinja hospitalizovana.	Kod pacijentkinja sa srednjim rizikom razmotriti započinjanje profilakse LMWH. Profilaksa se preporučuje i postpartalno 7 dana ili duže ako perzistira više od 3 faktora rizika. Graduisane kompresivne čarape se takođe preporučuju tokom trudnoće i postpartalno.
<b>Nizak rizik</b>	Pacijenti sa: < 3 faktora rizika.	Kod pacijentkinja sa niskim rizikom se preporučuje rana mobilizacija i izbegavanje dehidracije.

Kod pacijentkinja sa nedavnom plućnom embolijom prepartalno lečenje heparinom bi trebalo nastaviti 6 h nakon vaginalnog porođaja i 12 h nakon carskog reza. Ukoliko nije došlo do značajnijih krvarenja, početi preklapanje sa antagonistima vitamina K koje se sprodivi najmanje 5 dana. Primena antagonista vitamina K se može otpočeti drugog dana nakon porođaja i nastaviti tokom najmanje 3 meseca ili 6 meseci ako je do plućne embolije došlo tokom kasne trudnoće. INR bi trebalo održavati između 2 i 3 i zahteva redovno praćenje, idealno 1–2 puta nedeljno. Antagonisti vitamina K ne prolaze u mleko u aktivnoj formi i bezbedni su za dojljenje.

#### 10.4.2. Akutna tromboza dubokih vena

##### Klinička slika

Otoci nogu su čest nalaz u trudnoći koji pobuđuje sumnju na TDV. S obzirom da je TDV u > 85 % slučajeva levostrana zbog pritiska leve ilijačne vene desnom ilijačnom arterijom i gravidnim uterusom, naročito je sumnjivo oticanje leve noge. Izolovana ilijačna venska tromboza se može manifestovati izolovanim bolom u predelu zadnjice, prepone, boka ili abdomena. Pravilna klinička odluka se zasniva na tri varijable: izgled leve noge, razlika u obimu potkolenice > 2 cm i prvi trimestar; dozvoljava se

negativna prediktivna vrednost od 100 % (95 % CI 95.8–100 %) ako nijedna od tri varijable nije prisutna i ako je ultrazvučni pregled nogu bio negativan.<sup>86</sup> Ovaj klinički stav bi trebalo proveriti u prospektivnim studijama.

##### Dijagnoza

*D-dimer.* Vidi dijagnostiku plućne embolije.

*Kompresivni ultrazvučni imidžing.* Kompresivni ultrazvučni pregled dubokih vena je dijagnostička imidžing procedura izbora za suspektnu TVD kod trudnica sa visokom senzitivnošću i specifičnošću za proksimalne TVD, dok je manje senzitivna i specifična za TDV i trombozu karličnih vena. Serijsko praćenje kompresivnim ultrazvukom nultog, 3. i 7. dana trudnoće ima visoku negativnu prediktivnu vrednost od 99.5 % (95 % CI 97-99 %).<sup>240</sup>

Sve žene sa suspektom TDV u trudnoći bi trebalo ispitati pre-test verovatnoćom, D-dimer testom i onda podvrgnuti kompresivnom ultrazvučnom pregledu. Ako se otkrije proksimalna TDV, lečenje bi trebalo nastaviti. Kod žena sa visokom pre-test verovatnoćom, pozitivnom vrednošću D dimera i normalnim inicijalnim kompresivnim ultrazvučnim nalazom, može se razmotriti magnetna venografija da bi se isključila izolovana pelvična TDV. Žene sa niskom pre-test verovatnoćom i normalnim D

dimerom bi trebalo podvrgnuti serijskim ultrazvučnim pregledima trećeg dana i nakon jedne nedelje bez anti-koagulantne terapije. Ukoliko ultrazvučni nalaz ostaje negativan, TDV se može isključiti.

#### Lečenje

U akutnoj TDV lečenje terapijskim dozama LMWH bi trebalo primeniti, prilagođeno prema TT, dva puta dnevno (videti lečenje plućne embolije).

## 10.5. Preporuke za prevenciju i zbrinjavanje VTE u trudnoći i puerperijumu

**Tabela 20.** Preporuke za prevenciju i lečenje venskih tromboembolizama u trudnoći i periperijumu.

Preporuke	Klasa	Nivo
Za sve žene koje su trudne ili koje nameravaju da zatrudne preporučuje se procena faktora rizika za VTE.	I	C
Neophodno je informisati majke o simptomima i znacima VTE u trudnoći, i o neophodnosti obraćanja lekaru ukoliko se oni pojave.	I	C
Pacijentkinje sa visokim rizikom bi trebalo da primaju prenatalnu profilaksu LMWH, kao i postpartalno u trajanju od 6 nedelja.	I	C
Pacijentkinjama sa srednjim rizikom postpartalnu profilaksu LMWH dati najmanje 7 dana ili duže ako perzistira više od 3 faktora rizika.	I	C
Kod pacijentkinja sa niskim rizikom se preporučuje rana mobilizacija i izbegavanje dehidracije.	I	C
Graduisane kompresivne čarape se takođe preporučuju pre i posle porođaja kod svih žena sa visokim rizikom.	I	C
Određivanje D-dimera i kompresivni ultrazvuk dubokih vena se preporučuje kod pacijentkinja kod kojih se posumnja na VTE tokom trudnoće.	I	C
Za lečenje akutnog VTE kod trudnica sa visokim rizikom preporučuje se UFH, a kod onih koje nisu sa visokim rizikom se preporučuje lečenje LMWH.	I	C
Primenu graduisanih kompresivnih čarapa bi trebalo razmotriti kod žena sa srednjim rizikom tokom trudnoće i postpartalno.	IIa	C
Kod žena sa srednjim rizikom bi trebalo razmotriti prenatalnu profilaksu LMWH.	IIa	C
Rutinski skrining na trombofiliju ne bi trebalo sprovoditi.	III	C

## 11. Lekovi u trudnoći i dojenju

### 11.1. Opšta pravila

Jedinstvenih preporuka za lečenje trudnica još uvek nema. Ovo se odnosi ne samo na početak lečenja već i na izbor lekova. Ukoliko primena lekova u trudnoći utiče na majku i plod, trebalo bi težiti optimalnom lečenju za oboje. Da li je primena lekova neophodna zavisi od hitnosti indikacije.

U slučaju urgentnosti, lekove koji nisu preporučeni od strane farmaceutske industrije tokom trudnoće i dojenja, ne bi trebalo uskratiti majci. Potencijalni rizik od leka i moguća korist od terapije se mora izvagati.

Različiti izvori dokaza se mogu koristiti za klasifikaciju rizika od primene leka tokom trudnoće.

#### 11.1.1. Klasifikacije Američke agencije za hranu i lekove

Ove klasifikacije je objavilo Američko ministarstvo zdravlja (Izvor: Informacije o lekovima za zdravstvene radnike (Registar lekova); USDPI vol 1, Micromedex 23. izdanje 01.01.2003). Adaptirano i modifikovano prema Bonow i saradnicima.<sup>46</sup>

Klasifikacij čine kategorije od A (najbezbedniji) do X (poznata štetnost – ne koristiti!). Sledeće kategorije se koriste za lekove tokom trudnoće i dojenja.

Kategorija B: iako studije na životinjama nisu pokazale fetalni rizik ne postoje kontrolisane studije kod trudnica, ili su studije na životinjama pokazale štetan efekat koji nije potvrđen u kontrolisanim studijama na ženama.

Kategorija C: iako su studije na životinjama otkrile štetne efekte na fetus i ne postoje kontrolisane studije kod žena ili studije na ženama i životinjama nisu dostupne. Lekove bi trebalo dati jedino ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik po fetus.

Kategorija D: ne postoji dokaz o riziku po plod kod ljudi, ali korist od njihove upotrebe u trudnoći može biti prihvatljiva uprkos riziku (npr. lečenje životno ugrožavajućih stanja).

Kategorija X: studije na životinjama ili ljudima su pokazale fetalne abnormalnosti, ili postoji dokaz humanog fetalnog rizika zasnovanog na iskustvu, ili oboje, i rizik od upotrebe leka kod trudnica jasno nadmašuje bilo koju potencijalnu korist. Lek je kontraindikovano kod žena koje su ili mogu postati trudne.

#### 11.1.2. Baza podataka na internetu

Autori ove baze [www.embryotox.de](http://www.embryotox.de) *Pharmakovigilanz und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie Berliner Betrieb für Zentrale Gesundheitliche Aufgabe* baziraju svoje preporuke na kombinaciji naučnih izvora, mišljenja eksperata, uglavnom zasnovanih na opservacionim podacima i ličnom iskustvu sa ženama tokom trudnoće i dojenja. Engleska internet baza podataka [www.safefetus.com](http://www.safefetus.com) je organizovana slično nemačkoj bazi podataka.

#### 11.1.3. Farmaceutska industrija

Uputstva proizvođača su uglavnom bazirana na činjenici da lekovi nisu dovoljno testirani tokom trudnoće i dojenja. Zbog toga i zbog pravnih razloga se lekovi često smatraju kontraindikovanim tokom trudnoće i dojenja.



## 11.2. Prepruke za uporebu lekova

Tabela 21. Preporuke za upotrebu lekova.

Lekovi	Klasifikacija	FDA kateg.	Permeabilnost placente	Izlučivanje u mleko	Neželjeni efekti
Imipenem, rifampicin, teikoplanin, vankomicin	Antibiotici	C	Nepoznata	Nepoznata	Rizik se ne može isključiti (ograničena iskustva na ljudima)
Aminoglikozidi, hinoloni, tetraciklini	Antibiotici	D	Nepoznata	Nepoznata	Postoji rizik po fetus (rezervisati samo za vitalne indikacije)
Atenolol	β-blokator (II klasa)	D	Da	Da	Hipospadija (prvi trimester), defekti na rođenju, niska telesna težina na rođenju, bradikardija i hipoglikemija fetusa (drugi i treći trimester)
Benazepril	ACE inhibitor	D	Da	Da (maksimum 1.6 %)	Renalna ili tubularna displazija, oligohidramnion, zaostajanje u rastu, poremećaji okoštavanja lobanje, hipoplazija pluća, kontrakture, veliki zglobovi, anemija, intrauterina smrt.
Bisoprolol	β-blokator (II klasa)	C	Da	Da	Bradikardija i hipoglikemija fetusa
Kandesartan	blokator AT receptora	D	Nepoznato	Nepoznato, nije preporučeno	Renalna ili tubularna displazija, oligohidramnion, zaostajanje u rastu, poremećaji okoštavanja lobanje, hipoplazija pluća, kontrakture, veliki zglobovi, anemija, intrauterine smrt.
Kaptopril	ACE inhibitor	D	Da	Da (maksimum 1.6 %)	Renalna ili tubularna displazija, oligohidramnion, zaostajanje u rastu, poremećaji okoštavanja lobanje, hipoplazija pluća, kontrakture, veliki zglobovi, anemija, intrauterine smrt.
Klopidogrel	Antitrombocitni lek	C	Nepoznato	Nepoznato	Informacije o upotrebi tokom trudnoće nisu dostupne
Holestipol, holestiramin	Lek za snižavanje lipida	C	Nepoznato	Da-snižava liposolubilne vitamine	Mogu pogoršati apsorpciju liposolubilnih vitamina, npr. vit. K cerebralno krvarenje
Danaparoid	Antikoagulant	B	Ne	Ne	Nema neželjenih efekata (ograničeni podaci o ljudima)
Digoxin	Kardijalni glikozid	C	Da	Da	Nivo u serumu nepouzdan, bezbedan.
Diltiazem	Blokator Ca- kanala	C	Ne	Da	Mogući teratogeni efekti
Dizopiramid	Antiaritmik (klasa Ia)	C	Da	Da	Kontraksije uterusu
Enalapril	ACE inhibitor	D	Da	Da (maksimum 1.6 %)	Renalna ili tubularna displazija, oligohidramnion, zaostajanje u rastu, poremećaji okoštavanja lobanje, hipoplazija pluća, kontrakture, veliki zglobovi, anemija, intrauterine smrt.
Eplerenon	Antagonist aldosterona	-	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato (ograničena iskustva)
Fenofibrat	Lek za snižavanje lipida	C	Da	Da	Nema iskustva na ljudima
Flekainid	Antiaritmik (Klasa IC)	C	Da	Da	Nepoznato (ograničena iskustva)
Fondaparin	Antikoagulans	-	Da (max 10 %)	Ne	Novi lek (ograničena iskustva)
Furosemid	Diuretik	C	Da	Dobro se toleriše, produkcija mleka se može smanjiti	Oligohidramnion
Gemfibrozil	Lek za snižavanje lipida	C	Da	Nepoznato	Nema adekvatnih humanih podataka
Gliceriltrinitrat	Nitrat	B	Nepoznato	Nepoznato	Bradikardija, tokoliza
Heparin (nisko molekularni)	Antikoagulans	B	Ne	Ne	Retko usled dugotrajne primene - osteoporoza, trombocitopenija značajno ređe nego kod nefrakcionisanog heparina
Heparin(nefrakcionisani)	Antikoagulant	B	Ne	Ne	Dugotrajna primena-osteoporoza i trombocitopenija
Hidralazin	Vazodilatator	C	Da	Da (max 1 %)	
Hidrohlorotiazid	Diuretik	B	Da	Da, produkcija mleka se može smanjiti	Oligohidramnion

Lekovi	Klasifikacija	FDA kateg.	Permeabilnost placentе	Izlučivanje u mleko	Neželjeni efekti
Irbesartan	blokator AT receptora	D	Nepoznato	Nepoznato	Renalna ili tubularna displazija, oligohidramnion, zaostajanje u rastu, poremećaji okoštavanja lobanje, hipoplazija pluća, kontrakture, veliki zglobovi, anemija, intrauterine smrt.
Izosorbid dinitrat	Nitrat	B	Nepoznato	Nepoznato	Bradikardija.
Izradipin	Blokator Ca- kanala	C	Da	Nepoznato	Potencijalni sinergizam sa magnezijum sulfatom može izazvati hipotenziju.
Labetalol	$\alpha/\beta$ -blokator	C	Da	Da	Intrauterini zaostatak u rastu (drugi i treći trimester) neonatalna bradikardija i hipotenzija (kada se koristi pred termin porođaja)
Lidokain	Antiaritmik (klasa IB)	C	Da	Da	Fetalna bradikardija, acidoza, toksičnost CNS-a
Metildopa	Centralni $\alpha$ -agonist	B	Da	Da	Blaga neonatalna hipotenzija
Metoprolol	$\beta$ -blokator	C	Da	Da	Bradikardija i hipoglikemija fetusa
Mexiletin	Antiaritmik (klasa IB)	C	Da	Da	Fetalna bradikardija.
Nifedipin	Blokator Ca- kanala	C	Da	Da (max 1.8 %)	Tokoliza, s. k. primena i potencijalni sinergizam sa magnezijum sulfatom može izazvati hipotenziju.
Fenoprokumon	antagonist vitamina K	D	Da	Da (max 10 %) dobro se toleriše kao inaktivni metabolit	Kumarin-embriopatija, krvarenje (videti dalju diskusiju u poglavlju 5 o upotrebi tokom trudnoće)
Prokainamid	Antiaritmik (klasa IA)	C	Da	Da	Nepoznato (ograničena iskustva)
Propafenon	Antiaritmik (klasa IC)	C	Da	Nepoznato	Nepoznato (ograničena iskustva)
Propranolol	$\beta$ -blokator (klasa II)	C	Da	Da	Bradikardija i hipoglikemija fetusa
Hinidin	Antiaritmik (klasa IA)	C	Da	Da	Trombocitopenij, pretermijski porođaj, toksičnost 8. kranijalnog nerva
Ramipril	ACE inhibitor	D	Da	Da (max 1.2 %)	Renalna ili tubularna displazija, oligohidramnion, zaostajanje u rastu, poremećaji okoštavanja lobanje, hipoplazija pluća, kontrakture, veliki zglobovi, anemija, intrauterine smrt.
Sotalol	Antiaritmik (Klase III)	B	Da	Da	Bradikardija i hipoglikemija fetusa (nedovoljno iskustva)
Spironolakton	Antagonist aldosterona	D	Da	Da (max 1.2 %) produkcija mleka će biti smanjena	Antiandrogeni efekti, oralni kleft (prvi trimester)
Statini	Lekovi za snižavanje lipida	X	Da	Nepoznato	Kongenitalne anomalije
Tiklopidin	Antitrombocitni lek	C	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato (ograničena iskustva)
Valsartan	blokator AT receptora	D	Nepoznato	Nepoznato, nije preporučeno	Renalna ili tubularna displazija, oligohidramnion, zaostajanje u rastu, poremećaji okoštavanja lobanje, hipoplazija pluća, kontrakture, veliki zglobovi, anemija, intrauterine smrt.
Verapamil per os	Blokator Ca- kanala (klasa IV)	C	Da	Da	Dobro se toleriše (ograničena iskustva u trudnoći)
Verapamil i.v.	Blokator Ca- kanala (klasa IV)	C	Da	Da	Intravenska upotreba je udružena sa većim rizikom od hipotenzije i posledično sa fetalnom hipoperfuzijom
Vernakalant	Antiaritmik (klasa III)	-	Nepoznato	Nepoznato	Nema iskustva o upotrebi u trudnoći
Varfarin	Antagonist vitamina K	D	Da	Da (max 10 %) dobro se toleriše kao inaktivni metabolit	Kumarin-embriopatija, krvarenje (videti dalju diskusiju u poglavlju 5 o upotrebi tokom trudnoće)

## Reference (Literatura)

- Weiss BM, von Segesser LK, Alon E, Seifert B, Turina MI. Outcome of cardiovascular surgery and pregnancy: a systematic review of the period 1984–1996. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1643–1653.
- Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O’Gara PT, O’Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:e1–e148.
- Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2003;24:761–781.
- Butchart EG, Gohlke-Barwolf C, Antunes MJ, Tornos P, De Caterina R, Cormier B, Prendergast B, Lung B, Bjornstad H, Lepout C, Hall RJ, Vahanian A. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *Eur Heart J* 2005;26:2463–2471.
- Regitz-Zagrosek V, Gohlke-Barwolf C, Geibel-Zehender A, Haas W, Kruck I, Nienaber C. Heart diseases in pregnancy. *Clin Res Cardiol* 2008;97 630–665.
- Al-Nawas B, Block M, Ertl G, Franzen D, Gohlke-Barwolf C, Herrmann M, Horstkotte D, Kern WV, Kramer HH, Moritz A, Naber CK, Peters G, Plicht B, Wahl G, Werdan K. Kommentierte Zusammenfassung der Leitlinien der European Society of Cardiology zur Infektion des Endokarditis (Neuaufgabe 2009). *Kardiologie* 2010;285–294.
- Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Lung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A. Guidelines on the management of valvular heart disease: the Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:230–268.
- Khairy P, Ionescu-Ittu R, Mackie AS, Abrahamowicz M, Pilote L, Marelli AJ. Changing mortality in congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1149–1157.
- CEMACH. CEMACH Saving Mothers’ Lives: Reviewing Maternal Deaths to Make Motherhood safer—2003–2005: The Seventh Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. London: Centre for Maternal and Child Enquiries; 2008.
- Peters RM, Flack JM. Hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2004;33:209–220.
- Stangl V, Schad J, Gossing G, Borges A, Baumann G, Stangl K. Maternal heart disease and pregnancy outcome: a single-centre experience. *Eur J Heart Fail* 2008;10:855–860.
- Siu SC, Sermer M, Colman JM, Alvarez AN, Mercier LA, Morton BC, Kells CM, Bergin ML, Kiess MC, Marcotte F, Taylor DA, Gordon EP, Spears JC, Tam JW, Amankwah KS, Smallhorn JF, Farine D, Sorensen S. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation* 2001; 104:515–521.
- Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S, Hsia J, Oakley CM, Hosenpud JD, Ansari A, Baughman KL. Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review. *JAMA* 2000;283:1183–1188.
- Anderson GD. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:989–1008.
- Robson SC, Dunlop W, Moore M, Hunter S. Combined Doppler and echocardiographic measurement of cardiac output: theory and application in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:1014–1027.
- Burn J, Brennan P, Little J, Holloway S, Coffey R, Somerville J, Dennis NR, Allan L, Arnold R, Deanfield JE, Godman M, Houston A, Keeton B, Oakley C, Scott O, Silove E, Wilkinson J, Pembrey M, Hunter AS. Recurrence risks in offspring of adults with major heart defects: results from first cohort of British collaborative study. *Lancet* 1998;351:311–316.
- Pierpont ME, Basson CT, Benson DW Jr, Gelb BD, Giglia TM, Goldmuntz E, McGee G, Sable CA, Srivastava D, Webb CL. Genetic basis for congenital heart defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Congenital Cardiac Defects Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2007;115:3015–3038.
- Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders R, Nicolaides KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10–14 weeks of gestation: population based cohort study. *BMJ* 1999;318:81–85.
- Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, Gatzoulis MA, Gohlke-Barwolf C, Kaemmerer H, Kilner P, Meijboom F, Mulder BJ, Oechslin E, Oliver JM, Serraf A, Szatmari A, Thaulow E, Vouhe PR, Walma E, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P, McDonagh T, Swan L, Andreotti F, Beghetti M, Borggrefe M, Bozio A, Brecker S, Budts W, Hess J, Hirsch R, Jondeau G, Kokkonen J, Kozelj M, Kucukoglu S, Laan M, Lionis C, Metreveli I, Moons P, Pieper PG, Pilosoff V, Popelova J, Price S, Roos-Hesselink J, Uva MS, Tornos P, Trindade PT, Ukkonen H, Walker H, Webb GD, Westby J. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J* 2010;31:2915–2957.
- Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, Li W, Babu-Narayan SV, Broberg CS, Johansson B, Bouzas B, Mullen MJ, Poole-Wilson PA, Francis DP, Gatzoulis MA. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation* 2005;112: 828–835.
- Weisman IM, Zeballos RJ. Clinical exercise testing. *Clin Chest Med* 2002;32: 273–281.
- Brent RL. The effect of embryonic and fetal exposure to x-ray, microwaves, and ultrasound: counseling the pregnant and nonpregnant patient about these risks. *Semin Oncol* 1989;16:347–368.
- ACOG Committee Opinion. Number 299, September 2004 (replaces No. 158, September 1995). Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;104:647–651.
- Bourguignon MH. Implications of ICRP 60 and the patient directive 97/43 Euratom for nuclear medicine. *Q J Nucl Med* 2000;44:301–309.
- Damilakis J, Theocharopoulos N, Perisinakis K, Manios E, Dimitriou P, Vardas P, Gourtsoyannis N. Conceptus radiation dose and risk from cardiac catheter ablation procedures. *Circulation* 2001;104:893–897.
- Osei EK, Faulkner K. Fetal doses from radiological examinations. *Br J Radiol* 1999; 72:773–780.
- Patel SJ, Reede DL, Katz DS, Subramaniam R, Amorosa JK. Imaging the pregnant patient for nonobstetric conditions: algorithms and radiation dose considerations. *Radiographics* 2007;27:1705–1722.
- Shellock FG, Crues JV. MR procedures: biologic effects, safety, and patient care. *Radiology* 2004;232:635–652.
- De Wilde JP, Rivers AW, Price DL. A review of the current use of magnetic resonance imaging in pregnancy and safety implications for the fetus. *Prog Biophys Mol Biol* 2005;87:335–353.
- Kanal E, Barkovich AJ, Bell C, Borgstede JP, Bradley WG Jr, Froelich JW, Gilk T, Gimbel JR, Gosbee J, Kuhni-Kaminski E, Lester JW Jr, Nyehuis J, Parag Y, Schaefer DJ, Sebek-Scoumis EA, Weinreb J, Zaremba LA, Wilcox P, Lucey L, Sass N. ACR guidance document for safe MR practices: 2007. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:1447–1474.
- van Hoeven KH, Kitsis RN, Katz SD, Factor SM. Peripartum versus idiopathic dilated cardiomyopathy in young women—a comparison of clinical, pathologic and prognostic features. *Int J Cardiol* 1993;40:57–65.
- Szumowski L, Szufiadowicz E, Orczykowski M, Bodalski R, Derejko P, Przybylski A, Urbanek P, Kusmierczyk M, Kozluk E, Sacher F, Sanders P, Dangel J, Haissaguerre M, Walczak F. Ablation of severe drug-resistant tachyarrhythmia during pregnancy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:877–882.
- Rasihah SV, Publicover M, Ewer AK, Khan KS, Kilby MD, Zamora J. A systematic review of the accuracy of first-trimester ultrasound examination for detecting major congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:110–116.

34. Thaman R, Varnava A, Hamid MS, Firoozi S, Sachdev B, Condon M, Gimeno JR, Murphy R, Elliott PM, McKenna WJ. Pregnancy related complications in women with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2003;89:752–756.
35. Rychik J, Ayres N, Cuneo B, Gotteiner N, Hornberger L, Spevak PJ, Van Der Veld M. American Society of Echocardiography guidelines and standards for performance of the fetal echocardiogram. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:803–810.
36. Signore C, Spong C, Freeman RK, Ramin S, Barss VA. Overview of fetal assessment. Uptodate 2010.
37. Neilson JP, Alfirevic Z. Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000073.
38. Manning FA. Fetal biophysical profile. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1999;26: 557–577, v.
39. Chambers CE, Clark SL. Cardiac surgery during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1994;37:316–323.
40. Salazar E, Zajarias A, Gutierrez N, Iturbe I. The problem of cardiac valve prostheses, anticoagulants, and pregnancy. *Circulation* 1984;70:1169–1177.
41. Becker RM. Intracardiac surgery in pregnant women. *Ann Thorac Surg* 1983;36: 453–458.
42. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, Germer U, Moyano D, Turan S, Hartung J, Bhide A, Muller T, Bower S, Nicolaides KH, Thilaganathan B, Gembruch U, Ferrazzi E, Hecher K, Galan HL, Harman CR. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol* 2007;109:253–261.
43. Parry AJ, Westaby S. Cardiopulmonary bypass during pregnancy. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1865–1869.
44. Chandrasekhar S, Cook CR, Collard CD. Cardiac surgery in the parturient. *Anesth Analg* 2009;108:777–785.
45. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, Del Nido P, Fasules JW, Graham TP Jr, Hijazi ZM, Hunt SA, King ME, Landzberg MJ, Miner PD, Radford MJ, Walsh EP, Webb GD. ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults with Congenital Heart Disease: Executive Summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of adults with congenital heart disease). *Circulation* 2008; 118:2395–2451.
46. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O’Gara PT, O’Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008;118:e523–e661.
47. Perloff JK CJ. *Congenital Heart Disease in Adults*, 2nd edn. Philadelphia: WB Saunders; 1998.
48. Bonanno C, Gaddipati S. Mechanisms of hemostasis at cesarean delivery. *Clin Perinatol* 2008;35:531–547, xi.
49. Elkayam U, Ostrzega E, Shotan A, Mehra A. Cardiovascular problems in pregnant women with the Marfan syndrome. *Ann Intern Med* 1995;123:117–122.
50. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE Jr, Eagle KA, Hermann LK, Isselbacher EM, Kazerooni EA, Kouchoykos NT, Lytle BW, Milewicz DM, Reich DL, Sen S, Shinn JA, Svensson LG, Williams DM. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation* 121:e266–e369.
51. Devitt JH, Noble WH, Byrick RJ. A Swan–Ganz catheter related complication in a patient with Eisenmenger’s syndrome. *Anesthesiology* 1982;57:335–337.
52. Dob DP, Yentis SM. Practical management of the parturient with congenital heart disease. *Int J Obstet Anesth* 2006;15:137–144.
53. Bonica JJ, McDonald JS. *Principles and Practice of Obstetric Analgesia and Anesthesia*, 2nd edn. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994.
54. Blake MJ, Martin A, Manktelow BN, Armstrong C, Halligan AW, Panerai RB, Potter JF. Changes in baroreceptor sensitivity for heart rate during normotensive pregnancy and the puerperium. *Clin Sci (Lond)* 2000;98:259–268.
55. Foley M, Lockwood C, Gersh B, Barss V. Maternal cardiovascular and hemodynamic adaptation to pregnancy. Uptodate 2010.
56. Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, van Lottum WA, Voors AA, Mulder BJ, van Dijk AP, Vliegen HW, Yap SC, Moons P, Ebels T, van Veldhuisen DJ. Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: a literature review. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2303–2311.
57. Drenthen W, Boersma E, Balci A, Moons P, Roos-Hesselink JW, Mulder BJ, Vliegen HW, van Dijk AP, Voors AA, Yap SC, van Veldhuisen DJ, Pieper PG. Predictors of pregnancy complications in women with congenital heart disease. *Eur Heart J* 2010;31:2124–2132.
58. Lee SH, Chen SA, Wu TJ, Chiang CE, Cheng CC, Tai CT, Chiou CW, Ueng KC, Chang MS. Effects of pregnancy on first onset and symptoms of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1995;76:675–678.
59. Doig JC, McComb JM, Reid DS. Incessant atrial tachycardia accelerated by pregnancy. *Br Heart J* 1992;67:266–268.
60. Silversides CK, Harris L, Haberer K, Sermer M, Colman JM, Siu SC. Recurrence rates of arrhythmias during pregnancy in women with previous tachyarrhythmia and impact on fetal and neonatal outcomes. *Am J Cardiol* 2006;97(8):1206–1212.
61. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Blanc JJ, Budaj A, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death — executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur Heart J* 2006;27:2099–2140.
62. de Labriolle A, Genee O, Heggis LM, Fauchier L. Acute myocardial infarction following oral methyl-ergometrine intake. *Cardiovasc Toxicol* 2009;9:46–48.
63. Svanstrom MC, Biber B, Hanes M, Johansson G, Naslund U, Balfors EM. Signs of myocardial ischaemia after injection of oxytocin: a randomized double-blind comparison of oxytocin and methylergometrine during Caesarean section. *Br J Anaesth* 2008;100:683–689.
64. Elkayam U, Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy part I: native valves. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:223–230.
65. Montoya ME, Karnath BM, Ahmad M. Endocarditis during pregnancy. *South Med J* 2003;96:1156–1157.
66. Avila WS, Rossi EG, Ramires JA, Grinberg M, Bortolotto MR, Zugaib M, da Luz PL. Pregnancy in patients with heart disease: experience with 1,000 cases. *Clin Cardiol* 2003;26:135–142.
67. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, Moreillon P, de Jesus Antunes M, Thilen U, Lekakis J, Lengyel M, Muller L, Naber CK, Nihoyannopoulos P, Moritz A, Zamorano JL, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, McGregor K, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2009;30:2369–2413.
68. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, del Nido P, Fasules JW, Graham TP Jr, Hijazi ZM, Hunt SA, King ME,

- Landzberg MJ, Miner PD, Radford MJ, Walsh EP, Webb GD, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Halperin JL, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura RA, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease). Developed in Collaboration with the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;52: e1–e121.
69. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P, Gewitz MH, Shulman ST, Nouri S, Newburger JW, Hutto C, Pallasch TJ, Gage TW, Levison ME, Peter G, Zuccaro G Jr. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *JAMA* 1997;277:1794–1801.
  70. Bertsche T, Haas M, Oberwittler H, Haefeli WE, Walter-Sack I. [Drugs during pregnancy and breastfeeding: new risk categories—antibiotics as a model]. *Dtsch Med Wochenschr* 2006;131:1016–1022.
  71. Schaefer C, Spielmann H., Vetter K. *Arzneiverordnung in der Schwangerschaft und Stillzeit, Vol 7.* München: Urban & Fischer; 2006.
  72. Thorne S, MacGregor A, Nelson-Piercy C. Risks of contraception and pregnancy in heart disease. *Heart* 2006;92:1520–1525.
  73. Jastrow N, Meyer P, Khairy P, Mercier LA, Dore A, Marcotte F, Leduc L. Prediction of complications in pregnant women with cardiac diseases referred to a tertiary center. *Int J Cardiol* 2010;Jul 24[Epub ahead of print].
  74. Balint OH, Siu SC, Mason J, Grewal J, Wald R, Oechslin EN, Kovacs B, Sermer M, Colman JM, Silversides CK. Cardiac outcomes after pregnancy in women with congenital heart disease. *Heart* 2010;96:1656–1661.
  75. Siu SC, Colman JM, Sorensen S, Smallhorn JF, Farine D, Amankwah KS, Spears JC, Sermer M. Adverse neonatal and cardiac outcomes are more common in pregnant women with cardiac disease. *Circulation* 2002;105: 2179–2184.
  76. Khairy P, Ouyang DW, Fernandes SM, Lee-Parritz A, Economy KE, Landzberg MJ. Pregnancy outcomes in women with congenital heart disease. *Circulation* 2006; 113:517–524.
  77. Sciscione AC, Callan NA. Congenital heart disease in adolescents and adults. Pregnancy and contraception. *Cardiol Clin* 1993;11:701–709.
  78. Leonard H, O'Sullivan JJ, Hunter S. Family planning requirements in the adult congenital heart disease clinic. *Heart* 1996;76:60–62.
  79. Kilic S, Yuksel B, Doganay M, Bardakci H, Akinsu F, Uzunlar O, Mollamahutoglu L. The effect of levonorgestrel-releasing intrauterine device on menorrhagia in women taking anticoagulant medication after cardiac valve replacement. *Contraception* 2009;80:152–157.
  80. Valle RF, Carignan CS, Wright TC. Tissue response to the STOP microcoil transcervical permanent contraceptive device: results from a pre-hysterectomy study. *Fertil Steril* 2001;76:974–980.
  81. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, Bolger A, Cabell CH, Takahashi M, Baltimore RS, Newburger JW, Strom BL, Tani LY, Gerber M, Bonow RO, Pallasch T, Shulman ST, Rowley AH, Burns JC, Ferrieri P, Gardner T, Goff D, Durack DT. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007;116:1736–1754.
  82. ACOG Practice Bulletin No. 74. Antibiotic prophylaxis for gynecologic procedures. *Obstet Gynecol* 2006;108:225–234.
  83. Sawaya GF, Grady D, Kerlikowske K, Grimes DA. Antibiotics at the time of induced abortion: the case for universal prophylaxis based on a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1996;87:884–890.
  84. Jain JK, Mishell DR Jr. A comparison of intravaginal misoprostol with prostaglandin E2 for termination of second-trimester pregnancy. *N Engl J Med* 1994;331: 290–293.
  85. Secher NJ, Thayssen P, Arnsbo P, Olsen J. Effect of prostaglandin E2 and F2alpha on the systemic and pulmonary circulation in pregnant anesthetized women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982;61:213–218.
  86. Chan WS, Lee A, Spencer FA, Crowther M, Rodger M, Ramsay T, Ginsberg JS. Predicting deep venous thrombosis in pregnancy: out in 'LEFT' field? *Ann Intern Med* 2009;151:85–92.
  87. Bedard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J* 2009;30:256–265.
  88. Weiss BM, Zemp L, Seifert B, Hess OM. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1650–1657.
  89. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, McGregor K, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P, Sechtem U, Al Attar N, Andreotti F, Aschermann M, Asteggiano R, Benza R, Berger R, Bonnet D, Delcroix M, Howard L, Kitsiou AN, Lang I, Maggioni A, Nielsen-Kudsk JE, Park M, Perrone-Filardi P, Price S, Domenech MT, Vonk-Noordegraaf A, Zamorano JL. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30:2493–2537.
  90. Oakley C, Warnes CA, eds. *Heart Disease in Pregnancy*, 2nd edn. Oxford: Wiley- Blackwell; 2007.
  91. Presbitero P, Somerville J, Stone S, Aruta E, Spiegelhalter D, Raba-joli F. Pregnancy in cyanotic congenital heart disease. Outcome of mother and fetus. *Circulation* 1994;89:2673–2676.
  92. van der Tuuk K, Drenthen W, Moons P, Budts W. Three live-birth pregnancies in a woman with Williams syndrome. *Congenit Heart Dis* 2007;2:139–142.
  93. Drenthen W, Pieper PG, Ploeg M, Voors AA, Roos-Hesselink JW, Mulder BJ, Vliegen HW, Solle KM, Ebels T, van Veldhuisen DJ. Risk of complications during pregnancy after Senning or Mustard (atrial) repair of complete transposition of the great arteries. *Eur Heart J* 2005;26:2588–2595.
  94. Genoni M, Jenni R, Hoerstrup SP, Vogt P, Turina M. Pregnancy after atrial repair for transposition of the great arteries. *Heart* 1999;81:276–277.
  95. Yap SC, Drenthen W, Meijboom FJ, Moons P, Mulder BJ, Vliegen HW, van Dijk AP, Jaddoe VW, Steegers EA, Roos-Hesselink JW, Pieper PG. Comparison of pregnancy outcomes in women with repaired versus unrepaired atrial septal defect. *BJOG* 2009;116:1593–1601.
  96. Webb G, Gatzoulis MA. Atrial septal defects in the adult: recent progress and overview. *Circulation* 2006;114:1645–1653.
  97. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Kaztan I, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Schwamm LH, Tomsick T. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Circulation* 2006;113:e409–e449.
  98. Yap SC, Drenthen W, Pieper PG, Moons P, Mulder BJ, Vliegen HW, van Dijk AP, Meijboom FJ, Jaddoe VW, Steegers EA, Boersma E, Roos-Hesselink JW. Pregnancy outcome in women with repaired versus unrepaired isolated ventricular septal defect. *BJOG* 2010;117:683–689.
  99. Drenthen W, Pieper PG, van der Tuuk K, Roos-Hesselink JW, Voors AA, Mostert B, Mulder BJ, Moons P, Ebels T, van Veldhuisen DJ. Cardiac complications relating to pregnancy and recurrence of disease in the offspring of women with atrioventricular septal defects. *Eur Heart J* 2005;26:2581–2587.
  100. Vriend JW, Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, Zwinderman AH, van Veldhuisen DJ, Mulder BJ. Outcome of pregnancy in patients after repair of aortic coarctation. *Eur Heart J* 2005;26:2173–2178.
  101. Beauchesne LM, Connolly HM, Ammass NM, Warnes CA. Coarctation of the aorta: outcome of pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1728–1733.

102. Hameed A, Karaalp IS, Tummala PP, Wani OR, Canetti M, Akhter MW, Goodwin I, Zapadinsky N, Elkayam U. The effect of valvular heart disease on maternal and fetal outcome of pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:893–899.
103. Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, Schmidt AC, Mulder BJ, van Dijk AP, Vliegen HW, Sollie KM, Voors AA, Ebels T, van Veldhuisen DJ. Noncardiac complications during pregnancy in women with isolated congenital pulmonary valvar stenosis. *Heart* 2006;92:1838–1843.
104. Hameed AB, Goodwin TM, Elkayam U. Effect of pulmonary stenosis on pregnancy outcomes—a case–control study. *Am Heart J* 2007;154:852–854.
105. Hayes CJ, Gersony WM, Driscoll DJ, Keane JF, Kidd L, O’Fallon WM, Pieroni DR, Wolfe RR, Weidman WH. Second natural history study of congenital heart defects. Results of treatment of patients with pulmonary valvar stenosis. *Circulation* 1993;87(2 Suppl):I28–I37.
106. Greutmann M, Von Klemperer K, Brooks R, Peebles D, O’Brien P, Walker F. Pregnancy outcome in women with congenital heart disease and residual haemodynamic lesions of the right ventricular outflow tract. *Eur Heart J* 2010; 31:1764–1770.
107. Yap SC, Kouwenhoven GC, Takkenberg JJ, Galema TW, Meijboom FJ, van Domburg R, Simoons ML, Roos-Hesselink JW. Congenital aortic stenosis in adults: rate of progression and predictors of clinical outcome. *Int J Cardiol* 2007;122:224–231.
108. Anderson RA, Fineron PW. Aortic dissection in pregnancy: importance of pregnancy-induced changes in the vessel wall and bicuspid aortic valve in pathogenesis. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:1085–1088.
109. Immer FF, Bansi AG, Immer-Bansi AS, McDougall J, Zehr KJ, Schaff HV, Carrel TP. Aortic dissection in pregnancy: analysis of risk factors and outcome. *Ann Thorac Surg* 2003;76:309–314.
110. Veldtman GR, Connolly HM, Grogan M, Ammash NM, Warnes CA. Outcomes of pregnancy in women with tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 2004;44: 174–180.
111. Donnelly JE, Brown JM, Radford DJ. Pregnancy outcome and Ebstein’s anomaly. *Br Heart J* 1991;66:368–371.
112. Connolly HM, Warnes CA. Ebstein’s anomaly: outcome of pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1194–1198.
113. Guedes A, Mercier LA, Leduc L, Berube L, Marcotte F, Dore A. Impact of pregnancy on the systemic right ventricle after a Mustard operation for transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:433–437.
114. Tobler D, Fernandes SM, Wald RM, Landzberg M, Salehian O, Siu SC, Colman JM, Sermer M, Silversides CK. Pregnancy outcomes in women with transposition of the great arteries and arterial switch operation. *Am J Cardiol* 2010;106:417–420.
115. Therrien J, Barnes I, Somerville J. Outcome of pregnancy in patients with congenitally corrected transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 1999;84: 820–824.
116. Hornung TS, Bernard EJ, Celermajer DS, Jaeggi E, Howman-Giles RB, Chard RB, Hawker RE. Right ventricular dysfunction in congenitally corrected transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 1999;84:1116–1119, A1110.
117. Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, van Lottum WA, Voors AA, Mulder BJ, van Dijk AP, Vliegen HW, Sollie KM, Moons P, Ebels T, van Veldhuisen DJ. Pregnancy and delivery in women after Fontan palliation. *Heart* 2006;92:1290–1294.
118. Canobbio MM, Mair DD, van der Velde M, Koos BJ. Pregnancy outcomes after the Fontan repair. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:763–767.
119. van den Bosch AE, Roos-Hesselink JW, Van Domburg R, Bogers AJ, Simoons ML, Meijboom FJ. Long-term outcome and quality of life in adult patients after the Fontan operation. *Am J Cardiol* 2004;93:1141–1145.
120. Manalo-Estrella P, Barker AE. Histopathologic findings in human aortic media associated with pregnancy. *Arch Pathol* 1967;83:336–341.
121. Meijboom LJ, Vos FE, Timmermans J, Boers GH, Zwinderman AH, Mulder BJ. Pregnancy and aortic root growth in the Marfan syndrome: a prospective study. *Eur Heart J* 2005;26:914–920.
122. Januzzi JL, Isselbacher EM, Fattori R, Cooper JV, Smith DE, Fang J, Eagle KA, Mehta RH, Nienaber CA, Pape LA. Characterizing the young patient with aortic dissection: results from the International Registry of Aortic Dissection (IRAD). *J Am Coll Cardiol* 2004;43:665–669.
123. Katz NM, Collea JV, Moront MG, MacKenzie RD, Wallace RB. Aortic dissection during pregnancy: treatment by emergency cesarean section immediately followed by operative repair of the aortic dissection. *Am J Cardiol* 1984;54: 699–701.
124. Pyeritz RE. Maternal and fetal complications of pregnancy in the Marfan syndrome. *Am J Med* 1981;71:784–790.
125. Deanfield J, Thaulow E, Warnes C, Webb G, Kolbel F, Hoffman A, Sorenson K, Kaemmer H, Thilen U, Bink-Boelkens M, Iserin L, Daliento L, Silove E, Redington A, Vouhe P, Priori S, Alonso MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie M, Deckers J, Fernandez Burgos E, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais J, Oto A, Smiseth O, Trappe HJ, Klein W, Blomstrom-Lundqvist C, de Backer G, Hradek J, Parkhomenko A, Presbitero P, Torbicki A. Management of grown up congenital heart disease. *Eur Heart J* 2003;24:1035–1084.
126. Therrien J, Gatzoulis M, Graham T, Bink-Boelkens M, Connelly M, Niwa K, Mulder B, Pyeritz R, Perloff J, Somerville J, Webb GD. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference 2001 update: recommendations for the Management of Adults with Congenital Heart Disease—Part II. *Can J Cardiol* 2001;17: 1029–1050.
127. Pacini L, Digne F, Boumendil A, Muti C, Detaint D, Boileau C, Jondeau G. Maternal complication of pregnancy in Marfan syndrome. *Int J Cardiol* 2009; 136:156–161.
128. Fedak PW, de Sa MP, Verma S, Nili N, Kazemian P, Butany J, Strauss BH, Weisel RD, David TE. Vascular matrix remodeling in patients with bicuspid aortic valve malformations: implications for aortic dilatation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:797–806.
129. Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH. Clinical and genetic features of Ehlers–Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med* 2000;342: 673–680. 130. Ong KT, Perdu J, De Backer J, Bozec E, Collignon P, Emmerich J, Fauret AL, Fiessinger JN, Germain DP, Georgesco G, Hulot JS, De Paepe A, Plauchu H, Jeunemaitre X, Laurent S, Boutouyrie P. Effect of celiprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers–Danlos syndrome: a prospective randomised, open, blinded-endpoints trial. *Lancet* 2010;376:1476–1484.
131. Matura LA, Ho VB, Rosing DR, Bondy CA. Aortic dilatation and dissection in Turner syndrome. *Circulation* 2007;116:1663–1670.
132. Gersony DR, McClaughlin MA, Jin Z, Gersony WM. The effect of beta-blocker therapy on clinical outcome in patients with Marfan’s syndrome: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2007;114:303–308.
133. van de Laar IM, Oldenburg RA, Pals G, Roos-Hesselink JW, de Graaf BM, Verhagen JM, Hoedemaekers YM, Willemsen R, Severijnen LA, Venselaar H, Vriend G, Pattynama PM, Collee M, Major-Krakauer D, Poldermans D, Frohn-Mulder IM, Micha D, Timmermans J, Hilhorst-Hofstee Y, Bierma-Zeinstra SM, Willems PJ, Kros JM, Oei EH, Oostra BA, Wessels MW, Bertoli-Avella AM. Mutations in SMAD3 cause a syndromic form of aortic aneurysms and dissections with early-onset osteoarthritis. *Nat Genet* 43:121–126.
134. Gordon CF 3rd, Johnson MD. Anesthetic management of the pregnant patient with Marfan syndrome. *J Clin Anesth* 1993;5:248–251.
135. Lesniak-Sobelga A, TraczW, KostKiewicz M, Podolec P, Pasowicz M. Clinical and echocardiographic assessment of pregnant women with valvular heart diseases—maternal and fetal outcome. *Int J Cardiol* 2004;94:15–23.
136. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, Jung B, Otto CM, Pellikka PA, Quinones M. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:1–25.
137. Silversides CK, Colman JM, Sermer M, Siu SC. Cardiac risk in pregnant women with rheumatic mitral stenosis. *Am J Cardiol* 2003;91:1382–1385.
138. Elkayam U, ed. *Cardiac Problems in Pregnancy*, 3rd edn. New York: Wiley-Liss; 1998.
139. Silversides CK, Colman JM, Sermer M, Farine D, Siu SC. Early and intermediate-term outcomes of pregnancy with congenital aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2003; 91:1386–1389.
140. Yap SC, Drenthen W, Pieper PG, Moons P, Mulder BJ, Mostert B, Vliegen HW, van Dijk AP, Meijboom FJ, Steegers EA, Roos-Hesse-

- link JW. Risk of complications during pregnancy in women with congenital aortic stenosis. *Int J Cardiol* 2008;126:240–246.
141. Fuchs C, Mascherbauer J, Rosenhek R, Pernicka E, Klaatr U, Scholten C, Heger M, Wollenek G, Czerny M, Maurer G, Baumgartner H. Gender differences in clinical presentation and surgical outcome of aortic stenosis. *Heart* 2010;96: 539–545.
  142. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369–2429.
  143. Bhargava B, Agarwal R, Yadav R, Bahl VK, Manchanda SC. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty during pregnancy: use of the Inoue balloon and the physiologic antegrade approach. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1998;45:422–425.
  144. Elkayam U, Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy: part II: prosthetic valves. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:403–410.
  145. Yap SC, Drenthen W, Pieper PG, Moons P, Mulder BJ, Klieverik LM, Vliegen HW, van Dijk AP, Meijboom FJ, Roos-Hesselink JW. Outcome of pregnancy in women after pulmonary autograft valve replacement for congenital aortic valve disease. *J Heart Valve Dis* 2007;16:398–403.
  146. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2000;160:191–196.
  147. Abildgaard U, Sandset PM, Hammerstrom J, Gjestvang FT, Tveit A. Management of pregnant women with mechanical heart valve prosthesis: thromboprophylaxis with low molecular weight heparin. *Thromb Res* 2009;124:262–267.
  148. Oran B, Lee-Parritz A, Ansell J. Low molecular weight heparin for the prophylaxis of thromboembolism in women with prosthetic mechanical heart valves during pregnancy. *Thromb Haemost* 2004;92:747–751.
  149. Elkayam U, Singh H, Irani A, Akhter MW. Anticoagulation in pregnant women with prosthetic heart valves. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2004;9:107–115.
  150. McLintock C, McCowan LM, North RA. Maternal complications and pregnancy outcome in women with mechanical prosthetic heart valves treated with enoxaparin. *BJOG* 2009;116:1585–1592.
  151. Quinn J, Von Klemperer K, Brooks R, Peebles D, Walker F, Cohen H. Use of high intensity adjusted dose low molecular weight heparin in women with mechanical heart valves during pregnancy: a single-center experience. *Haematologica* 2009; 94:1608–1612.
  152. Yinon Y, Siu SC, Warshafsky C, Maxwell C, McLeod A, Colman JM, Sermer M, Silversides CK. Use of low molecular weight heparin in pregnant women with mechanical heart valves. *Am J Cardiol* 2009;104:1259–1263.
  153. Barbour LA, Oja JL, Schultz LK. A prospective trial that demonstrates that dalteparin requirements increase in pregnancy to maintain therapeutic levels of anticoagulation. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1024–1029.
  154. Friedrich E, Hameed AB. Fluctuations in anti-factor Xa levels with therapeutic enoxaparin anticoagulation in pregnancy. *J Perinatol* 2010;30:253–257.
  155. Sillesen M, Hjortdal V, Vejlsstrup N, Sorensen K. Pregnancy with prosthetic heart valves—30 years' nationwide experience in Denmark. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:448–454.
  156. Schaefer C, Hannemann D, Meister R, Elefant E, Paulus W, Vial T, Reuvers M, Robert-Gnansia E, Arnon J, De Santis M, Clementi M, Rodriguez-Pinilla E, Dolivo A, Merlob P. Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multicentre prospective study. *Thromb Haemost* 2006;95:949–957.
  157. Vitale N, De Feo M, De Santo LS, Pollice A, Tedesco N, Cotrufo M. Dosedependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1637–1641.
  158. van Driel D, Wesseling J, Sauer PJ, Touwen BC, van der Veer E, Heymans HS. Teratogen update: fetal effects after in utero exposure to coumarins overview of cases, follow-up findings, and pathogenesis. *Teratology* 2002;66:127–140.
  159. Cotrufo M, De Feo M, De Santo LS, Romano G, Della Corte A, Renzulli A, Gallo C. Risk of warfarin during pregnancy with mechanical valve prostheses. *Obstet Gynecol* 2002;99:35–40.
  160. Lebaudy C, Hulot JS, Amoura Z, Costedoat-Chalumeau N, Serreau R, Ankri A, Conard J, Cornet A, Dommergues M, Piette JC, Lechat P. Changes in enoxaparin pharmacokinetics during pregnancy and implications for antithrombotic therapeutic strategy. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84:370–377.
  161. Joyal D, Leya F, Koh M, Besinger R, Ramana R, Kahn S, Jeske W, Lewis B, Steen L, Mestrlil R, Arab D. Troponin I levels in patients with preeclampsia. *Am J Med* 2007;120:819.e13–e14.
  162. Ladner HE, Danielsen B, Gilbert WM. Acute myocardial infarction in pregnancy and the puerperium: a population-based study. *Obstet Gynecol* 2005;105: 480–484.
  163. Roth A, Elkayam U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:171–180.
  164. James AH, Jamison MG, Biswas MS, Brancaccio LR, Swamy GK, Myers ER. Acute myocardial infarction in pregnancy: a United States population-based study. *Circulation* 2006;113:1564–1571.
  165. George D, Erkan D. Antiphospholipid syndrome. *Prog Cardiovasc Dis* 2009;52: 115–125.
  166. Leonhardt G, Gaul C, Nietsch HH, Buerke M, Schleussner E. Thrombolytic therapy in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21:271–276.
  167. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, Fox KA, Lagerqvist B, McCullough PA, Murphy SA, Spacek R, Swahn E, Wallentin L, Windhausen F, Sabatine MS. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300:71–80.
  168. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, Mebazaa A, Pieske B, Buchmann E, Regitz-Zagrosek V, Schaufelberger M, Tavazzi L, van Veldhuisen DJ, Watkins H, Shah AJ, Seferovic PM, Elkayam U, Pankuweit S, Papp Z, Mouquet F, McMurray JJ. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2010;12: 767–778.
  169. Sliwa K, Fett J, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. *Lancet* 2006;368: 687–693.
  170. Sliwa K, Forster O, Libhaber E, Fett JD, Sundstrom JB, Hilfiker-Kleiner D, Ansari AA. Peripartum cardiomyopathy: inflammatory markers as predictors of outcome in 100 prospectively studied patients. *Eur Heart J* 2006;27:441–446.
  171. Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, Bonda T, Schaefer A, Sliwa K, Forster O, Quint A, Landmesser U, Doerries C, Luchtefeld M, Poli V, Schneider MD, Balligand JL, Desjardins F, Ansari A, Struman I, Nguyen NQ, Zschemisch NH, Klein G, Heusch G, Schulz R, Hilfiker A, Drexler H. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell* 2007;128:589–600.
  172. van Spaendonck-Zwarts KY, van Tintelen JP, van Veldhuisen DJ, van der Werf R, Jongbloed JD, Paulus WJ, Dooijes D, van den Berg MP. Peripartum cardiomyopathy as a part of familial dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2010;121: 2169–2175.
  173. Morales A, Painter T, Li R, Siegfried JD, Li D, Norton N, Hershberger RE. Rare variant mutations in pregnancy-associated or peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 2010;121:2176–2182.
  174. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Tendera M, Auricchio A, Bax J, Bohm M, Corra U, della Bella P, Elliott PM, Follath F, Gheorghide M, Hasin Y, Hernborg A, Jaarsma T, Komajda M, Kornowski R, Piepoli M, Prendergast B, Tavazzi L, Vachiery JL, Verheugt FW, Zamorano JL, Zannad F. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008;10:933–989.

175. Habli M, O'Brien T, Nowack E, Khoury S, Barton JR, Sibai B. Peripartum cardiomyopathy: prognostic factors for long-term maternal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:415 e411–e415.
176. Rasmusson KD, Stehlik J, Brown RN, Renlund DG, Wagoner LE, Torre-Amione G, Folsom JW, Silber DH, Kirklin JK. Long-term outcomes of cardiac transplantation for peri-partum cardiomyopathy: a multiinstitutional analysis. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:1097–1104.
177. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res* 2004;114:409–414.
178. Schaefer C. Angiotensin II-receptor-antagonists: further evidence of fetotoxicity but not teratogenicity. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003;67:591–594.
179. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, Hall K, Ray WA. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006;354:2443–2451.
180. Lydakis C, Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. *Am J Hypertens* 1999;12:541–547.
181. Mirshahi M, Ayani E, Nicolas C, Golestaneh N, Ferrari P, Valamaneh F, Agarwal MK. The blockade of mineralocorticoid hormone signaling provokes dramatic teratogenesis in cultured rat embryos. *Int J Toxicol* 2002;21:191–199.
182. Fuster V, Ryden LE, Cannon DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *Eur Heart J* 2006;27:1979–2030.
183. de Beus E, van Mook WN, Ramsay G, Stappers JL, van der Putten HW. Peripartum cardiomyopathy: a condition intensivists should be aware of. *Intensive Care Med* 2003; 29: 167–174.
184. Tomlinson M., *Cardiac Diseases*. In: James DK, Steer PJ, Weiner CP et al., eds. *High Risk Pregnancy*. Management Options. 3rd edn. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p798–827.
185. Beardmore KS, Morris JM, Gallery ED. Excretion of antihypertensive medication into human breast milk: a systematic review. *Hypertens Pregnancy* 2002; 21:85–95.
186. Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, Libhaber E, Smedema JP, Becker A, McMurray J, Yamac H, Labidi S, Struhman I, Hilfiker-Kleiner D. Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept pilot study. *Circulation* 2010;121:1465–1473.
187. Forster O, Hilfiker-Kleiner D, Ansari AA, Sundstrom JB, Libhaber E, Tshani W, Becker A, Yip A, Klein G, Sliwa K. Reversal of IFN-gamma, oxLDL and prolactin serum levels correlate with clinical improvement in patients with peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2008;10:861–868.
188. Grewal J, Siu SC, Ross HJ, Mason J, Balint OH, Sermer M, Colman JM, Silversides CK. Pregnancy outcomes in women with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009;55:45–52.
189. Spirito P, Autore C. Management of hypertrophic cardiomyopathy. *BMJ* 2006; 332:1251–1255.
190. Autore C, Conte MR, Piccininno M, Bernabo P, Bonfiglio G, Bruzzi P, Spirito P. Risk associated with pregnancy in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1864–1869.
191. Elkayam U, Goodwin TM. Adenosine therapy for supraventricular tachycardia during pregnancy. *Am J Cardiol* 1995;75:521–523.
192. Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, Alpert JS, Calkins H, Camm AJ, Campbell WB, Haines DE, Kuck KH, Lerman BB, Miller DD, Shaeffer CW, Stevenson WG, Tomaselli GF, Antman EM, Smith SC Jr, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, Russell RO Jr, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Burgos EF, Cowie M, Deckers JW, Garcia MA, Klein WW, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais JC, Oto A, Smiseth O, Trappe HJ. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias—executive summary. a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the European society of cardiology committee for practice guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1493–1531.
193. Kockova R, Kocka V, Kiernan T, Fahy GJ. Ibutilide-induced cardioversion of atrial fibrillation during pregnancy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:545–547.
194. Healey JS, Hart RG, Pogue J, Pfeffer MA, Hohnloser SH, De Caterina R, Flaker G, Yusuf S, Connolly SJ. Risks and benefits of oral anticoagulation compared with clopidogrel plus aspirin in patients with atrial fibrillation according to stroke risk: the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE-W). *Stroke* 2008;39:1482–1486.
195. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:1403–1411.
196. Ijiri Y, Hayashi T, Kamegai H, Ohi K, Suzuki K, Kitaura Y, Takenaka H. Digitalislike immunoreactive substances in maternal and umbilical cord plasma: a comparative sensitivity study of fluorescence polarization immunoassay and microparticle enzyme immunoassay. *Ther Drug Monit* 2003;25:234–239.
197. Nakagawa M, Katou S, Ichinose M, Nobe S, Yonemochi H, Miyakawa I, Saikawa T. Characteristics of new-onset ventricular arrhythmias in pregnancy. *J Electrocardiol* 2004;37:47–53.
198. Bauce B, Daliendo L, Frigo G, Russo G, Nava A. Pregnancy in women with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;127:186–189.
199. Natale A, Davidson T, Geiger MJ, Newby K. Implantable cardioverter-defibrillators and pregnancy: a safe combination? *Circulation* 1997;96:2808–2812.
200. Rashba EJ, Zareba W, Moss AJ, Hall WJ, Robinson J, Locati EH, Schwartz PJ, Andrews M. Influence of pregnancy on the risk for cardiac events in patients with hereditary long QT syndrome. *LQTS Investigators. Circulation* 1998;97: 451–456.
201. Dalvi BV, Chaudhuri A, Kulkarni HL, Kale PA. Therapeutic guidelines for congenital complete heart block presenting in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992;79: 802–804.
202. Suri V, Keepanasseril A, Aggarwal N, Vijayvergiya R, Chopra S, Rohilla M. Maternal complete heart block in pregnancy: analysis of four cases and review of management. *J Obstet Gynaecol Res* 2009;35:434–437.
203. James PR, Nelson-Piercy C. Management of hypertension before, during, and after pregnancy. *Heart* 2004;90:1499–1504.
204. National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1691–1712.
205. Peek M, Shennan A, Halligan A, Lambert PC, Taylor DJ, De Swiet M. Hypertension in pregnancy: which method of blood pressure measurement is most predictive of outcome? *Obstet Gynecol* 1996;88:1030–1033.
206. Brown MA, Mangos G, Davis G, Homer C. The natural history of white coat hypertension during pregnancy. *BJOG* 2005;112:601–606.
207. Rossi GP, Seccia TM, Pessina AC. Clinical use of laboratory tests for the identification of secondary forms of arterial hypertension. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2007;44: 1–85.
208. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, Zwinderman AH, Robson SC, Bindels PJ, Kleijnen J, Khan KS. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ* 2008;178:701–711.
209. Levine RJ, Ewell MG, Hauth JC, Curet LB, Catalano PM, Morris CD, Choudhary G, Sibai BM. Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure of  $\geq 15$  mm Hg to a level  $\geq 90$  mm Hg in association with proteinuria? *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:787–792.
210. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1751–1762.



211. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206–1252.
212. Helewa ME, Burrows RF, Smith J, Williams K, Brain P, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* 1997; 157:715–725.
213. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010;376:631–644.
214. Hiatt AK, Brown HL, Britton KA. Outcome of infants delivered between 24 and 28 weeks' gestation in women with severe pre-eclampsia. *J Matern Fetal Med* 2001;10:301–304.
215. Redman CW. Fetal outcome in trial of antihypertensive treatment in pregnancy. *Lancet* 1976;2:753–756.
216. Cockburn J, Moar VA, Ounsted M, Redman CW. Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children. *Lancet* 1982;1:647–649.
217. Hofmeyr GJ, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD001059.
218. Olsen SF, Osterdal ML, Salvig JD, Weber T, Tabor A, Secher NJ. Duration of pregnancy in relation to fish oil supplementation and habitual fish intake: a randomised clinical trial with fish oil. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:976–985.
219. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2: CD004659.
220. Leddy MA, Power ML, Schulkin J. The impact of maternal obesity on maternal and fetal health. *Rev Obstet Gynecol* 2008;1:170–178.
221. Hogstedt S, Lindeberg S, Axelsson O, Lindmark G, Rane A, Sandstrom B, Lindberg BS. A prospective controlled trial of metoprolol-hydralazine treatment in hypertension during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985;64: 505–510.
222. Magee LA, Cham C, Waterman SE, Ohlsson A, von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ* 2003;327: 955–960.
223. Coppage KH, Sibai BM. Treatment of hypertensive complications in pregnancy. *Curr Pharm Des* 2005;11:749–757.
224. Iffy L, McArdle JJ, Ganesh V, Hopp L. Bromocriptine related atypical vascular accidents postpartum identified through medicolegal reviews. *Med Law* 1996; 15:127–134.
225. Hargood JL, Brown MA. Pregnancy-induced hypertension: recurrence rate in second pregnancies. *Med J Aust* 1991;154:376–377.
226. Zhang J, Troendle JF, Levine RJ. Risks of hypertensive disorders in the second pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001;15:226–231.
227. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, Sunderland S, Campbell DM, Hannaford P, Smith WC. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *BMJ* 2003;326:845.
228. Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ, Redelmeier DA. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2005;366:1797–1803.
229. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J* 2008;156:918–930.
230. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, Newby LK, Pina IL, Roger VL, Shaw LJ, Zhao D, Beckie TM, Bushnell C, D'Armentio J, Kris-Etherton PM, Fang J, Ganiats TG, Gomes AS, Gracia CR, Haan CK, Jackson EA, Judelson DR, Kelepouris E, Lavie CJ, Moore A, Nussmeier NA, Ofili E, Oparil S, Ouyang P, Pinn VW, Sherif K, Smith SC Jr, Sopko G, Chandra-Strobos N, Urbina EM, Vaccarino V, Wenger NK. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a Guideline from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:1243–1262
231. Liu S, Rouleau J, Joseph KS, Sauve R, Liston RM, Young D, Kramer MS. Epidemiology of pregnancy-associated venous thromboembolism: a population-based study in Canada. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31:611–620.
232. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005;143:697–706.
233. O'Connor DJ, Scher LA, Gargiulo NJ 3rd, Jang J, Suggs WD, Lipsitz EC. Incidence and characteristics of venous thromboembolic disease during pregnancy and the postnatal period: a contemporary series. *Ann Vasc Surg* 2011;25:9–14.
234. Rutherford SE, Phelan JP. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1991;18:345–370.
235. Sullivan EA, Ford JB, Chambers G, Slaytor EK. Maternal mortality in Australia, 1973–1996. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004;44:452–457; discussion 377.
236. Knight M. Antenatal pulmonary embolism: risk factors, management and outcomes. *BJOG* 2008;115:453–461.
237. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, Hirsh J, Burrows R, Kearon C, Geerts W, Kovacs M, Weitz JI, Robinson KS, Whittom R, Couture G. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. Recurrence of Clot in This Pregnancy Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1439–1444.
238. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Thrombosis And Embolism During Pregnancy and the Puerperium. Green-top Guideline No. 37a: 2009.
239. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 2008;359:2025–2033.
240. Dargaud Y, Rugeri L, Vergnes MC, Arnuti B, Miranda P, Negrier C, Bestion A, Desmurs-Clavel H, Ninet J, Gaucherand P, Rudigoz RC, Berland M, Champion F, Trzeciak MC. A risk score for the management of pregnant women with increased risk of venous thromboembolism: a multicentre prospective study. *Br J Haematol* 2009;145:825–835.
241. Bauersachs RM, Dudenhausen J, Faridi A, Fischer T, Fung S, Geisen U, Harenberg J, Herchenhan E, Keller F, Kemkes-Matthes B, Schinzel H, Spannagl M, Thaler CJ. Risk stratification and heparin prophylaxis to prevent venous thromboembolism in pregnant women. *Thromb Haemost* 2007;98: 1237–1245.
242. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005;106:401–407.
243. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady AJ, Ferreira D, Janssens U, Klepetko W, Mayer E, Remy-Jardin M, Bassand JP, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Zamorano JL, Andreotti F, Ascherman M, Athanassopoulos G, De Sutter J, Fitzmaurice D, Forster T, Heras M, Jondeau G, Kjeldsen K, Knuuti J, Lang I, Lenzen M, Lopez-Sendon J, Nihoyannopoulos P, Perez Isla L, Schwehr U, Torraca L, Vachiery JL. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29:2276–2315.
244. Nijkeuter M, Ginsberg JS, Huisman MV. Diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2006; 4:496–500.
245. Kline JA, Williams GW, Hernandez-Nino J. D-dimer concentrations in normal pregnancy: new diagnostic thresholds are needed. *Clin Chem* 2005;51:825–829.
246. To MS, Hunt BJ, Nelson-Piercy C. A negative D-dimer does not exclude venous thromboembolism (VTE) in pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2008;28:222–223.
247. Winer-Muram HT, Boone JM, Brown HL, Jennings SG, Mabie WC, Lombardo GT. Pulmonary embolism in pregnant patients: fetal radiation dose with helical CT. *Radiology* 2002;224:487–492.
248. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl): 844S–886S.

- 
249. Turrentine MA, Braems G, Ramirez MM. Use of thrombolytics for the treatment of thromboembolic disease during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1995;50:534–541.
250. Ahearn GS, Hadjiliadis D, Govert JA, Tapson VF. Massive pulmonary embolism during pregnancy successfully treated with recombinant tissue plasminogen activator: a case report and review of treatment options. *Arch Intern Med* 2002;162: 1221–1227.
251. Dempfle CE. Minor transplacental passage of fondaparinux in vivo. *N Engl J Med* 2004;350:1914–1915.
252. Andrade SE, Gurwitz JH, Field TS, Kelleher M, Majumdar SR, Reed G, Black R. Hypertension management: the care gap between clinical guidelines and clinical practice. *Am J Manag Care* 2004;10:481–486.
253. Podymow T, August P. Antihypertensive drugs in pregnancy. *Semin Nephrol* 2011; 31:70–85.
254. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs: the transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 1994;93:137–150