

# Αντιπηκτικά και κύηση σε ασθενείς με προσθετική βαλβίδα καρδιάς: Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Παπουτσής Δ., Στεφανίδης Κ., Δασκαλάκης Γ., Λουτράδης Δ., Αντσακλής Α.

Α' Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα

Αλληλογραφία: Παπουτσής Δημήτρης  
Κυδωνιών 27, Τ.Κ. 10443 Σεπόλια, Αθήνα  
Τηλ.: 210-5135604, 6936106761  
E-mail: DimitrPapoutsis@in.gr

## Περίληψη

Η τοποθέτηση προσθετικών βαλβίδων καρδιάς απαιτεί τη δια βίου χορήγηση αντιπηκτικών φαρμάκων με σκοπό την αποτροπή θρόμβωσης της προσθετικής βαλβίδας και εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Ο κίνδυνος αυτός θρόμβωσης της προσθετικής βαλβίδας και εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων αυξάνεται περαιτέρω στην κύηση λόγω των ορμονικών μεταβολών της εγκύου που οδηγούν σε κατάσταση υπερπηκτικότητας. Μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν διαθέσιμες ελεγχόμενες μελέτες οι οποίες να παρέχουν κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την αποτελεσματική και ασφαλή αντιθρομβωτική θεραπεία. Για το λόγο αυτό, η κύηση σε γυναίκες ασθενείς με προσθετική βαλβίδα καρδιάς απαιτεί εξειδικευμένη φροντίδα από ομάδα ιατρικών ειδικοτήτων. Στην παρούσα ανασκόπηση συνοψίζονται τα στοιχεία που αφορούν τη θεραπευτική αντιμετώπιση αυτών των γυναικών.

Λέξεις κλειδιά: κουνιαρινικά παράγωγα, προσθετική βαλβίδα, ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους

## Εισαγωγή

Στη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας, οι εξελίξεις και η πρόοδος στην καρδιοχειρουργική έχουν επιτρέψει την τοποθέτηση προσθετικών βαλβίδων καρδιάς σε έναν μεγάλο αριθμό ασθενών, συμπεριλαμβανομένου γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας<sup>1,2</sup>. Η κύηση μετά την τοποθέτηση προσθετικής βαλβίδας θεωρείται υψηλού κινδύνου καθώς υπάρχουν κίνδυνοι και για την μητέρα και για το έμβρυο<sup>3</sup> λόγω της αντιπηκτικής θεραπείας και των καρδιολογικών προβλημάτων. Αυτή τη στιγμή, δεν υπάρχουν διαθέσιμες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες οι οποίες

να παρέχουν κατευθυντήριες οδηγίες (guidelines) σχετικά με την πλέον αποτελεσματική και ασφαλή αντιθρομβωτική θεραπεία<sup>4</sup>.

Έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα θεραπευτικά σχήματα μέχρι στιγμής για την αντιμετώπιση εγκύων ασθενών με προσθετική βαλβίδα καρδιάς, με διάφορου βαθμού επιπτώσεις για το έμβρυο και για την μητέρα. Η κύηση από μόνη της αποτελεί μια υπερπηκτική κατάσταση<sup>5</sup> και θέτει σε αυξημένο κίνδυνο την εγκύο για συστηματική εμβολή και θάνατο<sup>2,3</sup> με τον κίνδυνο αυτόν να αυξάνεται περαιτέ-

ρω λόγω της παρουσίας της προσθετικής βαλβίδας. Από την άλλη πλευρά, αντιπηκτικές ουσίες όπως η νατριούχος βαρφαρίνη μπορεί να οδηγήσουν σε εμβρυοπάθεια από κουμαρινικά<sup>6-9</sup>, εμβρυϊκό θάνατο<sup>6</sup>, ή σε διαταραχή στη νευρολογική ανάπτυξη του εμβρύου<sup>10,11</sup> με διάφορα ποσοστά εκδήλωσης. Επομένως, υπάρχει η ανάγκη για αποτελεσματική αντιπηκτική προστασία για τη μητέρα απέναντι στον κίνδυνο θρομβοεμβολής, με την πρόκληση όσο γίνεται λιγότερων βλαβών στο έμβρυο<sup>12</sup>. Αυτή τη στιγμή δεν υπάρχουν σωστά σχεδιασμένες μελέτες που να επιτρέπουν την ακριβή σύγκριση των διαφόρων αντιπηκτικών σχημάτων στη διάρκεια της κύησης<sup>4,13</sup>.

### Είδη αντιπηκτικής αγωγής-Επιπτώσεις στη μητέρα/έμβρυο

#### • Κουμαρινικά παράγωγα

Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης-K, όπως είναι η ασενοκουμαρόλη (παράγωγο κουμαρίνης), έχουν αναγνωρισθεί ως τερατογόνες ουσίες από το 1966<sup>7</sup>. Καθώς διέρχονται ελεύθερα τον πλακουντιακό φραγμό, η από του στόματος λήψη από τη μητέρα αντιπηκτικών φαρμάκων μπορεί να προδιαθέσει το έμβρυο στον κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών που είναι γνωστές με τον όρο εμβρυοπάθεια εκ κουμαρινικών (ή βαρφαρίνης)<sup>6-9</sup>, στον κίνδυνο βλαβών από το κεντρικό νευρικό σύστημα<sup>10</sup>, ενδομήτρια αιμορραγία και θάνατο<sup>2</sup>. Στην περίπτωση χορήγησής τους στη διάρκεια του 1ου τριμήνου της κύησης, έχει προταθεί πως η αιμορραγία μέσα στο έμβρυο και η ελλειμματική καρβοξυλίωση της οστεοκαλσίνης<sup>8</sup> στα οστά του εμβρύου οδηγούν σε μια ομάδα σκελετικών ανωμαλιών γνωστών με τον όρο εμβρυοπάθεια εκ κουμαρινικών (coumarin embryopathy), η οποία ομάδα περιλαμβάνει την υποπλασία της ρινός (ή του μέσου προσώπου), τη διάστιξη των επιφύσεων των μακρών οστών και των σπονδύλων και τη σοβαρή ενδομήτρια καθυστέρηση στο μέγεθος του εμβρύου<sup>8</sup>. Στην περίπτωση χορήγησής τους στη διάρκεια του 2ου και 3ου τριμήνου της κύησης, έχει προταθεί πως η αιμορραγία μέσα στο έμβρυο και οι αλλαγές στο μεταβολισμό των σφιγγολιπιδίων<sup>14</sup> οδηγούν σε βλάβες του κεντρικού νευρικού συστήματος. Έχουν αναφερθεί επίσης ατροφία του εγκεφάλου, οπτική ατροφία, υδροκεφαλία και διανοητική καθυστέρηση<sup>14</sup>.

Η χρήση κουμαρινικών παραγώγων στη διάρκεια της κύησης οδηγεί στην τυπική εμβρυοπάθεια εκ κουμαρινικών με επίπτωση η οποία αποτελεί ακόμη θέμα διχογνωμιών<sup>13,15,16</sup>. Η συστηματική ανασκόπηση 1.234 κύσεων σε 976 γυναίκες<sup>4</sup> με μηχα-

νική βαλβίδα καρδιάς που λάμβαναν αντιπηκτική αγωγή ανέφερε μια επίπτωση της τάξης του 6-8%. Σε άλλες δημοσιευμένες μελέτες, έχει αναφερθεί η ύπαρξη δόσοεξαρτώμενης σχέσης των εμβρυϊκών βλαβών με τα κουμαρινικά παράγωγα, περιγράφοντας έτσι έναν χαμηλό κίνδυνο εμβρυοπάθειας στην περίπτωση πρόσληψης βαρφαρίνης <5 mg/ημέρα<sup>17,18</sup>. Στο 1ο τρίμηνο, εάν τα κουμαρινικά διακοπούν πριν από την 6η εβδομάδα κύησης (μετά την τελευταία έμμηνο ρύση) μέχρι τη 12η εβδομάδα, τότε η επίπτωση της εμβρυοπάθειας είναι αμελητέα<sup>4</sup>. Εάν, ωστόσο, τα κουμαρινικά δεν διακοπούν παρά μόνο μετά την 7η εβδομάδα κύησης, τότε η επίπτωση της εμβρυοπάθειας αυξάνει<sup>4</sup>. Οι περισσότερες δημοσιευμένες μελέτες<sup>6,9</sup> τονίζουν πως η ευαίσθητη χρονική περίοδος (παράθυρο τερατογένεσης) για την πρόκληση τερατογόνων επιδράσεων είναι στις 6-9 εβδομάδες της κύησης και θα πρέπει τότε τα κουμαρινικά να διακόπτονται και να αντικαθίστανται με ηπαρίνη<sup>6</sup>. Ωστόσο, ακόμη και αν τα κουμαρινικά διακοπούν στο 1ο τρίμηνο και επαναχορηγηθούν στο 2ο και 3ο τρίμηνο, αυτό δεν ελαχιστοποιεί τους υπόλοιπους κινδύνους για το έμβρυο που παραμένουν. Οι έγκυες γυναίκες που εκτίθενται σε κουμαρινικά παράγωγα την οποιαδήποτε χρονική στιγμή στη διάρκεια της κύησης σε σύγκριση με μάρτυρες ελέγχου (controls) έχουν υψηλότερο ποσοστό πρόωρου τοκετού<sup>6</sup> (16% έναντι 7.6%), 15-20% ποσοστό αυτόματων αποβολών<sup>4</sup> και ποσοστό εμβρυϊκών θανάτων που κυμαίνεται μεταξύ 16 με 30%<sup>4</sup>. Επιπλέον, μετά από έκθεση στη διάρκεια του 2ου και 3ου τριμήνου της κύησης υπάρχει ένας ελαφρά αυξημένος κίνδυνος για μικρού βαθμού νευρολογική δυσλειτουργία<sup>6,10,11</sup> σε μακροπρόθεσμο ορίζοντα με δόσοεξαρτώμενη σχέση. Εάν πρέπει να χρησιμοποιηθούν κουμαρινικά παράγωγα στην κύηση, θα πρέπει να αντικαθίστανται κατά την 36η εβδομάδα κύησης προκειμένου να αποφευχθεί η ενδοκράνια αιμορραγία του νεογνού τη στιγμή του κολπικού τοκετού<sup>13,19</sup>.

Τα πρόσφατα δεδομένα συμφωνούν στη χρήση κουμαρινικών παραγώγων στη διάρκεια του 2ου και 3ου τριμήνου της κύησης<sup>13,20</sup>. Το ζήτημα αφορά την αντιπηκτική αγωγή στο 1ο τρίμηνο της κύησης<sup>13,20</sup>. Τα κουμαρινικά θεωρούνται η καλύτερη προστασία απέναντι σε θρομβοεμβολή για την έγκυο ασθενή. Με τη χρήση κουμαρινικών σε όλη τη διάρκεια της κύησης η επίπτωση της αιμορραγίας στη μητέρα είναι 2.5%<sup>4</sup> (με το 80% των περιπτώσεων να συμβαίνουν στον τοκετό) και η θνητότητα κυμαίνεται μεταξύ 1-4%<sup>21</sup>. Η επίπτωση της θρόμβωσης της βαλβίδας είναι περίπου 4%<sup>4</sup>, με

την επίπτωση αυτή να αυξάνεται εάν χρησιμοποιηθεί κλασική ηπαρίνη αντί για κουμαρινικά.

• **Κλασική ηπαρίνη (UFH-unfractionated heparin)**

Καθώς τα κουμαρινικά παράγωγα αντενδείκνυνται μεταξύ της 6ης και 12ης εβδομάδας της κύησης, άλλες θεραπευτικές επιλογές που υπάρχουν αυτήν τη στιγμή είναι η κλασική ηπαρίνη (UFH-unfractionated heparin) και οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH-Low molecular weight heparin). Τα δεδομένα δείχνουν πως η χορήγηση μόνο UFH σε όλη τη διάρκεια της κύησης έχει μηδενικό ποσοστό εμβρυοπάθειας<sup>4,13</sup>. Εάν η UFH αντικατασταθεί από κουμαρινικά στο 2ο και 3ο τρίμηνο της κύησης, τότε εκδηλώνεται εμβρυοπάθεια σε ποσοστό περίπου 3,4%<sup>4,13</sup>. Αν και η UFH φαίνεται να είναι ασφαλής για το έμβryo, ωστόσο εκθέτει την μητέρα στον κίνδυνο οστεοπόρωσης<sup>13</sup>, θρομβοκυτοπενίας<sup>13</sup> και σε υψηλή επίπτωση θρομβοεμβολής<sup>4,13,22</sup>. Η χαμηλής δοσολογίας κλασική ηπαρίνη σε όλη τη διάρκεια της κύησης έχει ένα πο-

σοστό θρομβοεμβολής της τάξης του 60%, με 40% μητρικούς θανάτους, ενώ σε τροποποιημένες δόσεις τα ποσοστά αυτά είναι 25% και 6.7% αντίστοιχα. Αυτά τα υψηλά ποσοστά θρομβοεμβολής με UFH μπορεί να εξηγηθούν από την ανεπαρκή τιτλοποίηση δόσεων και/ή τη χρήση λανθασμένου και μη κατάλληλου θεραπευτικού εύρους τιμών aPTT<sup>13</sup>.

• **Ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH-Low molecular weight heparin).**

Στη βιβλιογραφία αρχίζουν και αυξάνονται οι αναφορές σχετικά με τη χορήγηση LMWH σε έγκυες γυναίκες με προσθετικές βαλβίδες<sup>23-25</sup>. Έχει αναφερθεί πως οι ηπαρίνες LMWH παρέχουν σταθερά αντιπηκτικά επίπεδα σε σύγκριση με την κλασική ηπαρίνη UFH<sup>26</sup>. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί αρκετές περιπτώσεις θρόμβωσης μηχανικής βαλβίδας με θεραπεία με LMWH, οι περισσότερες από αυτές σε έγκυες ασθενείς<sup>27-29</sup>. Ο Αμερικανικός Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) έχει εκδώσει οδηγία προειδοποίησης σχετικά με την ου-

**Πίνακας 1. Σχήματα αντιπηκτικής θεραπείας-επιπτώσεις στη μητέρα/έμβryo**

<b>Αντιπηκτική αγωγή</b>	<b>Επιπτώσεις στη μητέρα</b>	<b>Επιπτώσεις στο έμβryo</b>
Κουμαρινικά	Με τη χρήση κουμαρινικών σε όλη τη διάρκεια της κύησης η επίπτωση της αιμορραγίας στη μητέρα είναι 2.5% (με το 80% των περιπτώσεων να συμβαίνουν στον τοκετό). Η επίπτωση της θρόμβωσης της βαλβίδας είναι περίπου 4%, με την επίπτωση αυτή να αυξάνεται εάν χρησιμοποιηθεί κλασική ηπαρίνη αντί για κουμαρινικά.	1ο τρίμηνο: Coumarin embryopathy (6-8%). 2ο-3ο τρίμηνο: Βλάβες ΚΝΣ, ατροφία εγκεφάλου, οπτική ατροφία, υδροκεφαλία και διανοητική καθυστέρηση, ελαφρά αυξημένος κίνδυνος για μικρού βαθμού νευρολογική δυσλειτουργία σε μακροπρόθεσμο ορίζοντα με δόσοεξαρτώμενη σχέση. Την οποιαδήποτε χρονική στιγμή στη διάρκεια της κύησης: Υψηλότερο ποσοστό πρόωρου τοκετού (16% έναντι 7.6%), 15-20% ποσοστό αυτόματων αποβολών και 16-30% ποσοστό εμβρυϊκών θανάτων.
UFH	Κίνδυνος οστεοπόρωσης, θρομβοκυτοπενίας και υψηλή επίπτωση θρομβοεμβολής. Η χαμηλής δοσολογίας κλασική ηπαρίνη σε όλη τη διάρκεια της κύησης έχει ένα ποσοστό θρομβοεμβολής της τάξης του 60%, με 40% μητρικούς θανάτους, ενώ σε τροποποιημένες δόσεις τα ποσοστά αυτά είναι 25% και 6.7% αντίστοιχα.	Η χορήγηση μόνο UFH σε όλη τη διάρκεια της κύησης έχει μηδενικό ποσοστό εμβρυοπάθειας. Εάν η UFH αντικατασταθεί από κουμαρινικά στο 2ο και 3ο τρίμηνο της κύησης, τότε εκδηλώνεται εμβρυοπάθεια σε ποσοστό περίπου 3,4%.
LMWH (Διαθέσιμα στοιχεία μόνο για την ενοξαπαρίνη από FDA)	Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις θρόμβωσης βαλβίδας και μητρικών θανάτων με ενοξαπαρίνη.	Αναφορές για συγγενείς ανωμαλίες σε νεογνά που γεννήθηκαν από μητέρες που λάμβαναν ενοξαπαρίνη στη διάρκεια της κύησης, συμπεριλαμβανομένου εγκεφαλικών ανωμαλιών, ανωμαλιών των άκρων, υποσπαδία, δυσπλασιών περιφερικών αγγείων, περιπτώσεις ινώδους δυσπλασίας και καρδιακών ελλειμμάτων.

**Πίνακας 2. Τρέχουσες συστάσεις της Αμερικανικής και της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας****Τρέχουσες συστάσεις της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας (7th ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy, 2004):**

(1) LMWH ή UFH μεταξύ της 6ης και 12ης εβδομάδας κήσεως και μετά την 36η εβδομάδα κήσης, και χρήση κουμαρινικών τις υπόλοιπες χρονικές στιγμές.

(2) Προσαρμοσμένη δόση UFH σε όλη τη διάρκεια της κήσης, για παράδειγμα υποδόρια χορήγηση κάθε 12 ώρες σε δόσεις τέτοιες ώστε οι τιμές aPTT να είναι τουλάχιστον διπλάσιες των τιμών ελέγχου (control) ή να διατηρούνται επίπεδα anti-Xa 0.35-0.70 U/ml.

(3) Προσαρμοσμένη δόση (δύο φορές την ημέρα) LMWH σε όλη τη διάρκεια της κήσης σε δόσεις τέτοιες ώστε τα επίπεδα anti-Xa 4 ώρες μετά την ένεση της ηπαρίνης να είναι 1.0-1.2 U/ml (κατά προτίμηση) ή σύμφωνα με το βάρος σώματος

\*Σε γυναίκες με προσθετική βαλβίδα καρδιάς σε υψηλό κίνδυνο, προτείνεται επίσης η προσθήκη ασπιρίνης χαμηλής-δόσης 75-162 mg/ημέρα

**Τρέχουσες συστάσεις της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of valvular heart disease, 2007):**

(1) Η χρήση βαρφαρίνης αποτελεί το ασφαλέστερο σχήμα αντιπηκτικής αγωγής για την έγκυο μητέρα.

(2) Συστήνεται η χρήση βαρφαρίνης σε όλη τη διάρκεια της κήσης μέχρι την 36η εβδομάδα, στην περίπτωση που η δόση της βαρφαρίνης στο 1ο τρίμηνο της κήσης είναι <5 mg/ημέρα. Πιστεύεται πως η εμβρυοπάθεια από κουμαρινικά σχετίζεται με τη δόσολογία και στην περίπτωση δόσης <5 mg/ημέρα υπάρχει χαμηλός κίνδυνος εμβρυοπάθειας.

(3) Στην περίπτωση χορήγησης κλασικής ηπαρίνης UFH, συστήνεται τακτικός έλεγχος των επιπέδων aPTT, ώστε οι τιμές aPTT να είναι τουλάχιστον διπλάσιες των τιμών ελέγχου (control).

(4) Δεν συστήνεται η χρήση ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία, με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα.

σία νατριούχο ενοξαπαρίνη (σκεύασμα Lovenox) που κυκλοφορεί στην Αμερική<sup>30,31</sup>. Οι προειδοποιήσεις αυτές τονίζουν πως η ενοξαπαρίνη δεν συστήνεται για θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς με προσθετική βαλβίδα καρδιάς και πως έχουν αναφερθεί περιπτώσεις θρόμβωσης βαλβίδας και μητρικών θανάτων με τη χρήση αυτού του φαρμάκου (<http://www.fda.gov/medwatch>). Οι προειδοποιήσεις ενημερώνουν για δυνητική τερατογενετική ικανότητα<sup>20,31,32</sup> της ενοξαπαρίνης όταν αυτή χρησιμοποιείται στην κήση. Υπάρχουν αναφορές για συγγενείς ανωμαλίες σε νεογνά που γεννήθηκαν από μητέρες που λάμβαναν ενοξαπαρίνη στη διάρκεια της κήσης, συμπεριλαμβανομένου εγκεφαλικών ανωμαλιών, ανωμαλιών των άκρων, υποσπαδία, δυσπλασιών περιφερικών αγγείων, περιπτώσεις ινώδους δυσπλασίας και καρδιακών ελλειμμάτων<sup>20</sup>. Στον Πίνακα 1 συνοψίζονται τα διάφορα σχήματα αντιπηκτικής θεραπείας και οι επιπτώσεις στη μητέρα/έμβryo.

- Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα-τρέχουσες συστάσεις

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας<sup>20</sup> (ACCP guidelines 2004) συστήνουν τη χρήση ενός από τα ακόλουθα τρία θεραπευτικά σχήματα:

(1) LMWH ή UFH μεταξύ της 6ης και 12ης εβδομάδας κήσεως και κατά την 36η εβδομάδα κήσης και μετά, και χρήση κουμαρινικών τις υπόλοιπες χρονικές στιγμές.

(2) Αυξημένης δόσολογίας UFH σε προσαρμοσμένες δόσεις σε όλη τη διάρκεια της κήσης.

(3) Αυξημένης δόσολογίας LMWH σε προσαρμοσμένες δόσεις σε όλη τη διάρκεια της κήσης.

Παρά τη θεραπευτική αποτυχία των UFH και LMWH που έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία στην πρόληψη θρόμβωσης της προσθετικής βαλβίδας και πρόληψης των θρομβοεμβολικών επεισοδίων, δεν μπορεί να αποκλειστεί πως αυτά τα σχήματα είναι

αποτελεσματικά όταν χορηγούνται σε υψηλές δόσεις και παρακολουθούνται τα θεραπευτικά τους επίπεδα με εντατικό τρόπο<sup>20</sup>. Σχετικά με τις προειδοποιήσεις για δυνητική τερατογένεση<sup>20,31,32</sup> των LMWH (ενοξαπαρίνη) στη διάρκεια της κύησης, απαιτούνται περισσότερα δεδομένα για να αποδειχτεί αυτή η τερατογενετική επίδραση<sup>20</sup>. Σε έγκυες γυναίκες με προσθετική βαλβίδα καρδιάς, προτείνονται οι ακόλουθες τρεις κατευθυντήριες γραμμές (7th ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy, 2004):

(1) Προσαρμοσμένη δόση (δύο φορές την ημέρα) LMWH σε όλη τη διάρκεια της κύησης σε δόσεις τέτοιες ώστε τα επίπεδα anti-Xa 4 ώρες μετά την ένεση της ηπαρίνης να είναι 1.0-1.2 U/ml (κατά προτίμηση) ή σύμφωνα με το βάρος σώματος<sup>33</sup>.

(2) Αυξημένης δοσολογίας UFH σε προσαρμοσμένες δόσεις σε όλη τη διάρκεια της κύησης, για παράδειγμα υποδόρια χορήγηση κάθε 12 ώρες σε δόσεις τέτοιες ώστε οι τιμές aPTT να είναι τουλάχιστον διπλάσιες των τιμών ελέγχου (control) ή να διατηρούνται επίπεδα anti-Xa 0.35-0.70 U/ml.

(3) UFH ή LMWH (όπως πιο πάνω) μέχρι την 13η εβδομάδα, αλλαγή σε βαρφαρίνη μέχρι τα μέσα του 3ου τριμήνου, και μετά έναρξη χορήγησης UFH ή LMWH. Σε γυναίκες με προσθετική βαλβίδα καρδιάς σε υψηλό κίνδυνο, προτείνεται επίσης η προσθήκη ασπιρίνης χαμηλής-δόσης 75-162 mg/ημέρα<sup>34</sup>. Οι τρέχουσες συστάσεις της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας<sup>35</sup> αναφέρουν:

(1) Η χρήση βαρφαρίνης αποτελεί το ασφαλέστερο σχήμα αντιπηκτικής αγωγής για την έγκυο μητέρα.

(2) Συστήνεται η χρήση βαρφαρίνης σε όλη τη διάρκεια της κύησης μέχρι την 36η εβδομάδα, στην περίπτωση που η δόση της βαρφαρίνης στο 1ο τρίμηνο της κύησης είναι <5 mg/ημέρα<sup>17,18</sup>. Πιστεύεται πως η εμβρυοπάθεια από κουμαρινικά σχετίζεται με τη δοσολογία και στην περίπτωση δόσης <5 mg/ημέρα υπάρχει χαμηλός κίνδυνος εμβρυοπάθειας.

(3) Στην περίπτωση χορήγησης κλασικής ηπαρίνης UFH, συστήνεται τακτικός έλεγχος των επιπέδων aPTT, ώστε οι τιμές aPTT να είναι τουλάχιστον διπλάσιες των τιμών ελέγχου (control).

(4) Δεν συστήνεται η χρήση ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία, με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα.

Από την αντιπαράθεση των συστάσεων της Αμερικανικής και της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, φαίνεται πως δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία αυτήν τη στιγμή για οριστικές οδηγίες για την καλύτερη αντιπηκτική θεραπεία σε έγκυες ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες. Στον πίνακα 2 συνο-

ψίζονται τα παραπάνω περιγραφόμενα δοσολογικά σχήματα.

• Συμβουλευτική εγκύου ασθενούς για την κύηση

Υπάρχει σημαντική διχογνωμία σχετικά με την ορθή αντιμετώπιση εγκύων ασθενών που φέρουν προσθετική βαλβίδα καρδιάς<sup>2,4,13</sup>. Στην περίπτωση που η κύηση είναι προγραμματισμένη, τα κουμαρινικά αντιπηκτικά θα πρέπει να διακόπτονται πριν τη σύλληψη και να ξεκινά η χορήγηση ηπαρίνης (UFH ή LMWH).

Στην περίπτωση που η κύηση δεν είναι προγραμματισμένη, προκειμένου να προληφθεί η εμβρυοπάθεια εκ κουμαρινικών προτείνεται τα κουμαρινικά να διακόπτονται μεταξύ της 6ης και 12ης εβδομάδας της κύησης και προς το τέλος της κύησης (36η εβδομάδα κύησης και μετά). Η κλασική ηπαρίνη ή οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως εναλλακτική επιλογή αντιπηκτικής αγωγής, παρά το γεγονός πως η αποτελεσματική δόση για την πρόληψη της θρόμβωσης της βαλβίδας αποτελεί ακόμα θέμα συζητήσεων<sup>6,13,20</sup>. Πάντως πριν από τη σύλληψη ή λίγο μετά τη διάγνωση της κύησης, οι γυναίκες θα πρέπει να λαμβάνουν την κατάλληλη συμβουλευτική σχετικά με τον κίνδυνο που διατρέχει η κύησή τους και ειδικότερα σχετικά με τους κινδύνους που σχετίζονται με την αντιπηκτική θεραπεία τόσο για τις ίδιες όσο και για το έμβryo. Σε κάθε περίπτωση έκθεσης σε κουμαρινικά στην διάρκεια της κύησης θα πρέπει να συστήνονται το προσεκτικό follow-up από τον Μαιευτήρα-Γυναικολόγο και το υπερηχογράφημα β-επιπέδου για τυχόν ανατομικές ανωμαλίες του εμβρύου.

Όσον αφορά το είδος του τοκετού, δεν αντενδείκνυται ο κολπικός τοκετός σε τελειόμηνη κύηση με την προϋπόθεση πως έχουν διακοπεί τα κουμαρινικά από την 36η εβδομάδα κύησης για την αποφυγή ενδοκρανίας αιμορραγίας του εμβρύου κατά τη διέλευση από τον πυελογεννητικό σωλήνα της γυναίκας, και η γυναίκα βρίσκεται σε σταθερή αιμοδυναμική κατάσταση. Η καισαρική τομή πραγματοποιείται επί μαιευτικών ενδείξεων ή εφόσον αυτός είναι ο καλύτερος και ο ασφαλέστερος τρόπος τοκετού για τη μητέρα και το έμβryo, όπως αυτό κρίνεται από την ομάδα ειδικών που παρακολουθεί την έγκυο γυναίκα. Η αντιμετώπιση του προβλήματος της κύησης και του είδους τοκετού απαιτεί συνεργασία στα πλαίσια ομάδας ειδικοτήτων που θα περιλαμβάνει τον Γυναικολόγο, Αιματολόγο και Καρδιολόγο και η κάθε περίπτωση θα πρέπει να εξατομικεύεται μέχρι περαιτέρω τυχαιοποιημένες μελέτες

να προσδιορίσουν την κατάλληλη αντιπηκτική θεραπεία που απαιτείται σε αυτήν την ομάδα ασθενών.

---

## Anticoagulants and pregnancy in patients with cardiac valve prosthesis: A review of the literature

Papoutsis D., Stefanidis K., Daskalakis G., Loutradis D., Antsaklis A.

1st Department of Obstetrics and Gynecology, University of Athens, Alexandra Hospital

Correspondence: Dimitris Papoutsis  
27 Kidonion Str.,  
Sepolia, Athens, 10443  
Tel. + 30 210 5135604, +30 6936106761  
E-mail: DimitrPapoutsis@in.gr

### Summary

The placement of heart prosthetic valves requires the life-long administration of anticoagulant medication in order to prevent thrombosis of the prosthetic valve and the occurrence of thromboembolism. This risk of valve thrombosis and thromboembolism is further increased in pregnancy due to hormonal changes of the gravid patient which lead to a hypercoagulable state. To date there are no available controlled studies to provide guidelines concerning the effective and safe antithrombotic treatment. For this reason, pregnancy in patients with heart valve prosthesis requires specialised care from a group of experts. In the current review we summarize the data that concern the treatment of such women.

*Key words:* Coumarin derivatives, prosthetic valve, low molecular weight heparins

---

### Βιβλιογραφία

1. Stefanidis K, Papoutsis D, Daskalakis G, Loutradis D, Antsaklis A. Acenocoumarol and Pregnancy Outcome in a Patient with Mitral Valve Prosthesis: A Case Report. *Fetal Diagn Ther.* 2009 Mar 6;25(1):115-118.
2. Salazar E, Zajarías A, Gutierrez N, Iturbe I. The problem of cardiac valve prostheses, anticoagulants, and pregnancy. *Circulation.* 1984 Sep;70 (3 Pt 2):1169-77.
3. Pavankumar P, Venugopal P, Kaul U, Iyer KS, Das B, Sampathkumar A, Airon B, Rao IM, Sharma ML, Bhatia ML, et al. Pregnancy in patients with prosthetic cardiac valve. A 10-year experience. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;22 (1):19-22.
4. Wee Shian Chan, Sonia Anand, Jeffrey S. Ginsberg. Anticoagulation of Pregnant Women With Mechanical Heart Valves: A Systematic Review of the Literature. *Archives of Internal Medicine,* Jan 2000; 160: 191 - 196.
5. De Boer K, Ten Cate JW, Sturk A, Borm JJ, Treffers PE. Enhanced thrombin generation in normal and hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1989 Jan;160(1):95-100.
6. 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 multi-centre prospective study. *Thromb Haemost.* 2006 Jun;95 (6):949-57. Comment in: *Thromb Haemost.* 2006 Jun;95 (6):922-3.
7. De Vries TW, van der Veer E, Heijmans HS. Warfarin embryopathy: patient, possibility, pathogenesis and prognosis. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993 Sep;100 (9):869-71.
8. Pauli R. M. et al (1987). Association of multiple vitamin K dependent coagulation factors and the phenotype of the warfarin embryopathies: clues to the mechanism of teratogenicity of coumarin derivatives. *Am J Hum Genet* 41, 566-583.
9. Van Driel D, Wesseling J, de Vries TW, Sauer PJ. Coumarin embryopathy: long-term follow-up of two cases. *Eur J Pediatr.* 2002 ;161 (4):231-2.
10. Wesseling J, Van Driel D, Smrkovsky M, Van der Veer E, Geven-Boere LM, Sauer PJ, Touwen BC. Neurological outcome in school-age children after in utero exposure to coumarins. *Early Hum Dev.* 2001 Jul;63 (2):83-95.
11. Wesseling J, van Driel D, Heymans HAS, et al. Coumarins during pregnancy: long term effects on growth and development in school age children. *Thromb Haemost* 2001; 85:609-613.
12. Iturbe-Alessio I, Fonseca MC, Mutchinik O, Santos MA, Zajarías A, Salazar E. Risks of anticoagulant therapy in pregnant women with artificial heart valves. *N Engl J Med.* 1986 Nov 27;315(22):1390-3.
13. The 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.
14. Sundaram & Lev (1988). Warfarin administration reduces synthesis of sulfatides and other sphingolipids in mouse brain. *J Lipid Res* 29, 1475-1479
15. Sbarouni E, Oakley CM. Outcome of pregnancy in women

- with valve prostheses. *Br Heart J* 1994; 71:196-201.
- 16 Peters PWJ. Vitamin K antagonist in pregnancy: An overestimated risk? *Thromb Haemost.* 2006 Jun;95(6):922-3.
  - 17 Vitale N et al. Dose-Dependent Fetal Complications of Warfarin in Pregnant Women with Mechanical Heart Valves. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1637-1641.
  - 18 Oakley C, Child A, Iung B, Presbitero P, Tornos P. 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.
  - 19 Sareli P, England MJ, Berk MR, Marcus RH, Epstein M, Driscoll J, Meyer T, McIntyre J, van Gelderen C. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy in patients with mechanical heart valve prostheses. *Am J Cardiol.* 1989 Jun 15;63(20):1462-5. Comment in: *Am J Cardiol.* 1990 Jun 1;65(20):1410.
  - 20 Shannon M, Bates, Ian A, Greer, Jack Hirsh and Jeffrey S. Ginsberg. Use of Antithrombotic Agents During Pregnancy. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: Evidence-based guidelines. *Chest* 2004; 126:627-644.
  - 21 Reimond SR, Rutherford JD. Valvular Heart disease in pregnancy. *N Engl J Med* 2003; 349:52-59.
  - 22 Salazar E, Izaguirre R, Verdejo J, et al: Failure of adjusted doses of subcutaneous heparin to prevent thromboembolic phenomena in pregnant patients with mechanical cardiac valve prostheses. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1698-1703.
  - 23 Rowan JA, McCowan LM, Raudkivi PJ, et al. Enoxaparin treatment in women with mechanical heart valves during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:633-637.
  - 24 Roberts N, Ross D, Flint SK, et al. Thromboembolism in pregnant women with mechanical prosthetic heart valves anticoagulated with low molecular weight heparin. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108:327-329.
  - 25 Leyh RG, Fischer S, Ruhparwar A, et al. Anticoagulation for prosthetic heart valves during pregnancy: is low-molecular-weight heparin an alternative. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21:577-579.
  - 26 Montalescot G, Polle V, Collet JP, et al. Low molecular weight heparin after mechanical heart valve replacement. *Circulation* 2000;1010:1083-1086.
  - 27 Mahesh B, Evans S, Bryan AJ. Failure of low molecular-weight heparin in the prevention of prosthetic mitral valve thrombosis during pregnancy: case report and review of options for anticoagulation. *J Heart Valve Dis* 2002; 11:745-750.
  - 28 Lev-Ran O, Kramer A, Gurevitch J, et al. Low-molecular-weight heparin for prosthetic heart valves: treatment failure. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:264-265.
  - 29 Leyh RG, Fischer S, Ruhparwar A, et al: Anticoagulation for prosthetic heart valves during pregnancy: Is low-molecular-weight heparin an alternative? *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:577-579.
  - 30 Roberts N, Ross D, Flint SK, et al: Thromboembolism in pregnant women with mechanical prosthetic heart valves anticoagulated with low molecular weight heparin. *BJOG* 2001;108:327-329.
  - 31 Stamou SC and Lefrak EE Delayed presentation of low molecular weight heparin treatment failure in a patient with mitral valve prosthesis. *J Card Surg.* 2007;22:61-2.
  - 32 Lovenox Injection (package insert). Bridgewater, NJ: Aventis Pharmaceuticals, 2004.
  - 33 Jeffrey S. Ginsberg, MD, FRCPC; Wee Shian Chan, MD; Shannon M. Bates, MDCM; Scott Kaatz, DO. Anticoagulation of Pregnant Women With Mechanical Heart Valves. *Arch Intern Med.* 2003;163:694-698
  - 34 Brennand JE, Walker ID, Greer IA. Anti-activated factor X profiles in pregnant women receiving antenatal thromboprophylaxis with enoxaparin. *Acta Haematol* 1999; 101:53-55.
  35. The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of valvular heart disease. *European Heart J.* 2007, 28(2):230-268.