

Препоръки 2018 на ESC за поведение при сърдечно-съдови заболявания по време на бременност

Работна група върху поведението при сърдечно-съдови заболявания по време на бременност на Европейското кардиологично дружество (ESC)

Одобрени от: International Society of Gender Medicine (IGM), German Institute of Gender in Medicine (DGesGM), European Society of Anaesthesiology (ESA) и European Society of Gynecology (ESG)

Автори/членове на работната група: Vera Regitz-Zagrosek* (Председател) (Германия), Jolien W. Roos-Hesselink* (Председател) (Холандия), Johann Bauersachs (Германия), Carina Blomström-Lundqvist (Швеция), Renata Cífková (Чешка република), Michele De Bonis (Италия), Bernard Jung (Франция), Mark Richard Johnson (Обединено кралство), Ulrich Kintscher (Германия), Peter Kranke¹ (Германия), Irene Marthe Lang (Австрия), Joao Morais (Португалия), Petronella G. Pieper (Холандия), Patrizia Presbitero (Италия), Susanna Price (Обединено кралство), Giuseppe M. C. Rosano (Обединено кралство/Италия), Ute Seeland (Германия), Tommaso Simoncini² (Италия), Lorna Swan (Обединено кралство), Carole A. Warnes (САЩ)

Европейските препоръки са преведени и се разпространяват с помощта на образователен грант от Дружеството на кардиолозите в България.

Изданието е отпечатано с подкрепата на:

Actavis • AstraZeneca • BAYER • GEDEON RICHTER • NOVARTIS • SERVIER • ZENTIVA

* Авторы за кореспонденция: Vera Regitz-Zagrosek, Charité Universitätsmedizin Berlin, Institute for Gender in Medicine, CCR, DZHK, partner site Berlin, Hessische Str 3-4, 10115 Berlin, Germany, Tel: +49 30 450 525 288, Fax: +49 30 450 7 525 288, E-mail: vera.regitz-zagrosek@charite.de. Jolien W. Roos-Hesselink, Department of Cardiology, Erasmus Medical Center Rotterdam, Dr Molewaterplein 40, 3015CGD, Rotterdam, Netherlands, Tel: +31 10 7032432, E-mail: j.roos@erasmusmc.nl.

Списък на рецензентите от Комитета за практически препоръки (CPG) на ESC и националните кардиологични дружества е включен в Приложението.

¹ Представител на European Society of Anaesthesiology (ESA)

² Представител на European Society of Gynecology (ESG)

Подразделения на ESC участвали в разработката на този документ:

Асоциации: Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA).

Съвети: Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions, Council on Cardiovascular Primary Care, Council on Hypertension, Council on Valvular Heart Disease.

Работни групи: Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Cardiovascular Pharmacotherapy, Cardiovascular Surgery, Grown-up Congenital Heart Disease, Myocardial and Pericardial Diseases, Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function, Thrombosis.

Съдържанието на тези препоръки на European Society of Cardiology (ESC) се публикува единствено за лични и образователни нужди. Не се разрешава комерсиално използване. Никаква част от Препоръките на ESC не може да бъде превеждана или възпроизвеждана под каквато и да е форма без писмено разрешение от ESC. Разрешение може да бъде получено след изпращане на писмена молба до Oxford University Press, издател на European Heart Journal и инстанцията упълномощена да дава такива разрешения от името на ESC (journals.permissions@oxfordjournals.org).

Отказ от отговорност: Препоръките на ESC представят становищата на ESC постигнати след внимателно съобразяване с научните и медицинските знания и доказателствата налични към момента на публикуването им. ESC не носи отговорност в случай на противоречие, несъответствие и/или двусмислие между препоръките на ESC и други официални препоръки или насоки издадени от съответните обществени здравни органи, по-специално по отношение на добрата практика в здравеопазването или терапевтичните стратегии. Здравните специалисти се насърчават да вземат изцяло предвид Препоръките на ESC при подготовката на клиничната си преценка, както и при определянето и прилагането на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии. Препоръките на ESC обаче не отменят индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат правилни и точни решения, съобразени със здравословното състояние на конкретния пациент и след обсъждане с него, а когато е необходимо и с лицето полагащо грижи за него. Препоръките на ESC не освобождават здравния специалист от отговорността, съгласно етичните и професионалните му задължения, да се запознае подробно и внимателно със съответните официални актуални указания или насоки публикувани от компетентните обществени здравни органи, с цел към всеки отделен случай да се подходи според утвърдените научни данни. Отговорност на здравния специалист е и да провери правилата и наредбите отнасящи се до лекарствата и медицинските изделия към момента на тяхното предписване.

© The European Society of Cardiology and The European Society of Hypertension 2018. Всички права запазени. За получаване на разрешения, моля пишете на адрес: journals.permissions@oup.com.

Рецензенти: Christi Deaton (CPG, координатор) (Обединено кралство), Iain A. Simpson (CPG, координатор) (Обединено кралство), Victor Aboyans (Франция), Stefan Agewall (Норвегия), Emanuele Barbato (Италия), Pavel Calda² (Чешка република), Antonio Coca (Испания), Ioan Mircea Coman (Румъния), Julie De Backer (Белгия), Victoria Delgado (Холандия), Giovanni Di Salvo (Обединено кралство), Samantha Fitzsimmons (Обединено кралство), Donna Fitzsimons (Обединено кралство), Madalina Garbi (Обединено кралство), Sofie Gevaert (Белгия), Gerhard Hindricks (Германия), Guillaume Jondeau (Франция), Jolanda Kluin (Холандия), Christos Lionis (Гърция), Theresa A. McDonagh (Обединено кралство), Pascal Meier (Обединено кралство Швейцария), Philip Moons (Белгия), Antonis Pantazis (Обединено кралство), Massimo Francesco Piepoli (Италия), Bianca Rocca (Италия), Marco Roffi (Швейцария), Stephan Rosenkranz (Германия), Andrea Sarkozy (Белгия), Evgeny Shlyakhto (Русия), Candice K. Silversides (Канада), Karen Sliwa (Южна Африка), Miguel Sousa-Uva (Португалия), Juan Tamargo (Испания), Sara Thorne (Обединено кралство), Marc Van de Velde¹ (Белгия), Bryan Williams (Обединено кралство), Jose Luis Zamorano (Испания)

Редактор: проф. Нина Гочева – член на УС в Дружество на кардиолозите в България, Член на научния комитет на Европейското кардиологично дружество, национален директор по образование в кардиологията – Европейско кардиологично дружество.

Декларациите за конфликт на интереси на всички експерти участвали в разработката на тези препоръки са публикувани в уебсайта на ESC <http://www.escardio.org/guidelines>.

Публикувано онлайн преди отпечатването на 7 септември 2018 г.

Ключови думи Препоръки • Бременност • Сърдечно съдови заболявания • Оценка на риска • Поведение • Вродено сърдечно заболяване • Клапно сърдечно заболяване • Хипертония • Сърдечна недостатъчност • Аритмия • Белодробна (пулмонална) хипертония • Аортна патология • Кардиомиопатия • Лекарствена терапия • Фармакология

Съдържание

Списък на таблиците	4
Съкращения и акроними	4
1. Предисловие.....	5
2. Увод.....	6
2.1. Защо се нуждаем от нови препоръки за поведение при сърдечносъдови заболявания по време на бременност?.....	6
2.2. Нов формат на препоръките	6
2.3. Защо са важни тези препоръки.....	6
2.4. Методи.....	7
2.5. Какво е новото?.....	7
3. Общи съображения	8
3.1. Епидемиология	8
3.2. Физиологични адаптации през периода на бременността	9
3.3. Консултация преди забременяване.....	9
3.3.1. Риск от сърдечно-съдови усложнения при майката.....	9
3.3.2. Риск от акушерски усложнения и усложнения при детето	11
3.3.3. Сърдечен екип за бременни.....	11
3.4. Сърдечносъдова диагностика по време на бременност.....	12
3.4.1. Електрокардиография.....	12
3.4.2. Ехокардиография	12
3.4.3. Работна проба.....	12
3.4.4. Излагане на йонизиращо лъчение	12
3.4.5. Рентген на гръдния кош и компютърна томография	12
3.4.6. Сърдечна катетеризация	12
3.4.7. Ядрено-магнитен резонанс.....	13
3.5. Генетични тестове и съвети	13
3.5.1. Пренатална диагностика	13
3.6. Оценка на плода.....	13

3.6.1. Скрининг за вродени сърдечни заболявания.....	13
3.6.2. Оценка дали плодът е в добро състояние	13
3.7. Интервенции при майката по време на бременността	14
3.7.1. Перкутанна терапия.....	14
3.7.2. Сърдечна хирургия с кардио-пулмонален байпас.....	14
3.8. Избор на момента и начина на раждане: риск за майката и детето	14
3.8.1. Избор на подходящ момент за раждане	14
3.8.2. Индукция на родова дейност	14
3.8.3. Вагинално или цезарово раждане.....	14
3.8.4. Раждане при антикоагулирани жени (без механична клапа; вижте раздел 5).....	15
3.8.5. Спешно раждане на фона на терапевтична антикоагулация	15
3.8.6. Хемодинамично мониториране по време на раждането.....	15
3.8.7. Анестезия/аналгезия.....	15
3.8.8. Родова дейност.....	15
3.8.9. Цезарово сечение перимортем	15
3.8.10. Грижи след раждане	15
3.8.11. Кърмене.....	16
3.9. Инфекциозен ендокардит.....	16
3.9.1. Профилактика.....	16
3.9.2. Диагностика и оценка на риска.....	16
3.9.3. Лечение.....	16
3.10. Методи за контрацепция, прекъсване на бременността и инвитро фертилизация	16
3.10.1. Контрацептивни методи	16
3.10.2. Стерилизация	17
3.10.3. Методи за прекъсване на бременността.....	17
3.10.4. Инвитро фертилизация.....	17
3.11. Препоръки.....	17
4. Вродени сърдечни малформации и белодробна хипертония.....	18
4.1. Увод.....	18

4.2. Белодробна хипертония и синдром на Eisenmenger.....	18	8.1.2. Прогноза и консултиране.....	34
4.2.1. Белодробна хипертония.....	18	8.2. Дилатативна кардиомиопатия.....	34
4.2.2. Синдром на Eisenmenger.....	19	8.2.1. Прогноза и консултиране.....	35
4.2.3. Цианотични сърдечни заболявания без белодробна хипертония.....	19	8.3. Подход към сърдечната недостатъчност по време на бременността и след нея.....	35
4.3. Специфични вродени сърдечни дефекти.....	20	8.3.1. Остра/подостра сърдечна недостатъчност и кардиогенен шок по време на бременността или след нея.....	36
4.3.1. Обструкция на левокамерния изходен тракт.....	20	8.3.2. Бромокриптин и парипартална кардиомиопатия.....	37
4.3.2. Междупредсърден дефект.....	20	8.3.3. Устройства и трансплантация.....	37
4.3.3. Междукामерен дефект.....	20	8.3.4. Антикоагулация.....	37
4.3.4. Атриовентрикуларен септален дефект.....	20	8.3.5. Раждане и кърмене.....	37
4.3.5. Коарктация на аортата.....	20	8.4. Хипертрофична кардиомиопатия.....	37
4.3.6. Заболявания на пулмоналната клапа и на деснокамерния изходен тракт.....	20	8.4.1. Поведение.....	38
4.3.7. Вродена аорта стеноза.....	20	8.4.2. Раждане.....	38
4.3.8. Тетралогия на Fallot.....	20	8.5. Препоръки.....	38
4.3.9. Аномалия на Ebstein.....	21	9. Аритмии.....	39
4.3.10. Транспозиция на големите артерии.....	21	9.1. Увод.....	39
4.3.11. Вродена коригирана транспозиция на големите артерии.....	21	9.2. Майчин риск.....	39
4.3.12. Циркулация на Fontan.....	21	9.3. Акушерски риск и риск за поколението.....	39
4.4. Препоръки.....	22	9.4. Надкамерна тахикардия.....	39
5. Болести на аортата.....	22	9.5. Предсърдно мъждене и предсърдно трептене.....	39
5.1. Риск за майката и детето.....	22	9.5.1. Антикоагулация.....	39
5.2. Специфични синдроми.....	22	9.6. Камерна тахикардия.....	39
5.2.1. Синдром на Marfan.....	22	9.7. Брадиаритмии.....	40
5.2.2. Бикуспидна аортна клапа.....	23	9.7.1. Дисфункция на синусовия възел.....	40
5.2.3. Съдов синдром на Ehlers–Danlos.....	23	9.7.2. Атриовентрикуларен блок.....	40
5.2.4. Синдром на Turner.....	23	9.8. Интервенции.....	41
5.2.5. Други автозомни доминантни аортопатии.....	23	9.8.1. Електрическа кардиоверсия.....	41
5.3. Поведение.....	23	9.8.2. Катетърна аблация.....	41
5.3.1. Проследяване и лекарствена терапия.....	23	9.8.3. Имплантируем кардиовертер-дефибрилатор и пейсирание.....	41
5.3.2. Интервенции.....	23	9.9. Препоръки.....	41
5.3.3. Раждане.....	24	10. Нарушения свързани с повишено артериално налягане.....	42
5.4. Препоръки.....	24	10.1. Диагноза и оценка на риска.....	42
6. Клапни сърдечни болести.....	25	10.1.1. Измерване на артериалното налягане.....	42
6.1. Стенотични клапни лезии.....	25	10.1.2. Лабораторни изследвания.....	42
6.1.1. Митрална стеноза.....	25	10.2. Дефиниция и класификация на хипертонията по време на бременността.....	43
6.1.2. Клапна аортна стеноза.....	26	10.3. Превенция на хипертонията и прееклампсията.....	43
6.2. Регургитационни лезии.....	26	10.4. Поведение към хипертонията по време на бременността.....	43
6.2.1. Митрална и аортна регургитация.....	26	10.4.1. Основи.....	43
6.2.2. Трикуспидална регургитация.....	27	10.4.2. Нефармакологично лечение.....	44
6.3. Предсърдно мъждене при нативни сърдечни клапни заболявания.....	26	10.4.3. Фармакологично лечение.....	44
6.4. Клапни протези.....	27	10.5. Раждане.....	44
6.4.1. Избор на клапна протеза.....	27	10.6. Прогноза след бременността.....	44
6.4.2. Риск от бременност при биопротези.....	27	10.6.1. Артериално налягане post partum.....	44
6.5. Механични протези и антикоагулация.....	27	10.6.2. Хипертония и лактация.....	44
6.5.1. Майчин риск.....	28	10.6.3. Риск от рецидивирание на хипертоничните нарушения при последваща бременност.....	44
6.5.2. Акушерски риск и риск за детето.....	28	10.6.4. Дългосрочни сърдечносъдови последствия от гестационната хипертония.....	44
6.5.3. Поведение.....	28	10.6.5. Лечение за фертилитет.....	44
6.6. Препоръки.....	31	10.7. Препоръки.....	45
7. Коронарна артериална болест.....	31	11. Венозна тромбоемболична болест по време на бременността и пуерпериума.....	45
7.1. Етиология.....	32	11.1. Епидемиология и майчин риск.....	45
7.2. Клинична картина и диагноза.....	33	11.2. Рискови фактори за свързан с бременността венозен тромбо-емболизъм и рискова стратификация.....	45
7.3. Поведение.....	33	11.3. Превенция на венозния тромбоемболизъм.....	45
7.4. Фармакотерапия.....	33	11.4. Поведение при остър венозен тромбоемболизъм.....	46
7.5. Интервенция.....	33	11.4.1. Белодробен емболизъм.....	46
7.5.1. Избор на стент и антитромбоцитна терапия.....	33	11.4.2. Остра дълбока венозна тромбоза.....	46
7.6. Предшестваща коронарна артериална болест.....	33	11.5. Препоръки.....	47
7.7. Родова дейност и раждане.....	34	11.5.1. Подход по време на раждане.....	47
7.8. Препоръки.....	34		
8. Кардиомиопатии и сърдечна недостатъчност.....	34		
8.1. Перипартална кардиомиопатия.....	34		
8.1.1. Диагноза.....	34		

12. Лекарства по време на бременност и кърмене.....	48
12.1. Основни принципи.....	48
12.1.1. Фармакокинетика	
по време на бременността.....	48
12.1.2. Лекарствени класове използвани	
по време на бременността.....	48
12.2. Класификация	
на US Food and Drug Administration.....	50
12.3. Бази данни в интернет.....	50
12.4. Фармацевтична индустрия.....	50
12.5. Препоръки.....	50
13. Липсващи доказателства.....	67
14. Ключови послания.....	67
15. Послания „какво да правим“ и „какво да не правим“	
от Препоръките.....	68
16. Приложение.....	71
17. Източници.....	72

Списък на таблиците

Таблица 1. Класове на препоръките.....	5
Таблица 2. Ниво на доказателственост.....	6
Таблица 3. Модифицирана класификация на майчиния	
сърдечносъдов риск на Световната здравна	
организация (World Health Organization).....	10
Таблица 4. Предиктори на майчини и неонатални събития.....	11
Таблица 5. Аортни болести.....	24
Таблица 6. Препоръчителни нива на надзора по време на	
раждането при жени с аритмии.....	40
Таблица 7. Лекарства и данни за безопасност.....	51

Съкращения и акроними

АКЕ	Ангиотензин-конвертиращ ензим
АКЕ-инхибитор	Ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитор
АН	Артериално налягане
АРБ	Ангиотензин рецепторен блокатор
АРНИ	Ангиотензин рецепторен неприлизин инхибитор
АС	Аортна стеноза
БАХ	Белодробна артериална хипертония
БЕ	Белодробен емболизъм
БХ	Белодробна хипертония
ВСС	Внезапна сърдечна смърт
ВТЕ	Венозен тромбоемболизъм
ДАН	Диастолично артериално налягане
ДК	Деснокамерен/а/о/и
ДКМП	Дилатативна кардиомиопатия
ЕКГ	Електрокардиограма
ОКС	Остри коронарни синдроми
ПМ	Предсърдно мъждене
ОМИ	Остър миокарден инфаркт
ИЕ	Инфекциозен ендокардит
КА	Калциев антагонист
КАБ	Коронарна артериална болест
КоА	Коарктация на аортата
КТ	Камерна тахикардия
КТ	Компютърна томография

ЛК	Левокамерен/а/о/и
ЛК ФИ	Левокамерна фракция на изтласкване
МИ	Миокарден инфаркт
МКД	Междокамерен дефект
МПД	Междупредсърден дефект
МР	Митрална регургитация
МС	Митрална стеноза
НМХ	Нискомолекулен хепарин (с ниско молекулно тегло)
НФХ	Нефракциониран хепарин
пИО	Перипартално интензивно отделение
ПКМП	Перипартална кардиомиопатия
ПС	Пулмонална (клапна) стеноза
САН	Систолно артериално налягане
СД	Сърдечен дебит
СЗО	Световната здравна организация
СН	Сърдечна недостатъчност
ССЗ	Сърдечносъдови заболявания
ТГА	Транспозиция на големите артерии
ТР	Трикуспидална регургитация
ХКМП	Хипертрофична кардиомиопатия
ЯМР	Ядрено-магнитен резонанс
ACR	Albumin:creatinine ratio
	Отношение албумин:креатинин
aPTT	Activated partial thromboplastin time
	Активирано парциално тромбoplastиново време
AUC	Area under the curve
	Площ под кривата
AV	Atrioventricular
	Атрио-вентрикуларен/а/о/и
CARPREG	CARDiac disease in PREGnancy
CI	Confidence interval
	Доверителен интервал
CPG	Committee for Practice Guidelines
	Комитет за практически препоръки
DES	Drug-eluting stent
	Медикамент-излъчващ стент
ESC	European Society of Cardiology
	Европейско кардиологично дружество
FDA	US Food and Drug Administration
	Администрация по храните и лекарствата на САЩ
5-HT1A	5-hydroxytryptamine (serotonin)
	5-хидрокситриптамин (серотонин)
INR	International normalized ratio
	Международно нормализирано отношение
i.v.	Intravenous
	Венозен/а/о/и
KLH	Keyhole limpet haemocyanin
	Хемоцианин от вид мида
mGy	Milligray
	милиГрей
MRHD	Maximum recommended human dose
	Максимална препоръчвана доза при човека
NT-proBNP	N-terminal pro B-type natriuretic peptide
	N-терминален про В тип натриуретичен пептид

NYHA	New York Heart Association Ню-Йоркската сърдечна асоциация
OR	Odds ratio Вероятностен коефициент
PCI	Percutaneous coronary intervention Перкутанна коронарна интервенция
PGE	Prostaglandin E Простагландин Е
PLLR	Pregnancy and Lactation Labelling Rule Правило за етикетиране при бременност и кърмене
P-SCAD	Pregnancy-related spontaneous coronary artery dissection Свързана с бременността спонтанна коронарна артериална дисекция
RAAS	Renin-angiotensin-aldosterone system Система ренин-ангиотензин-алдостерон
RHD	Recommended human dose Препоръчвана доза при човека
ROPAC	Registry Of Pregnancy And Cardiac disease Регистър „Бременност и сърдечни заболявания“
SD	Standard deviation Стандартно отклонение
sFlt1	Soluble fms-like tyrosine kinase 1 Разтворима fms-подобна тирозин киназа 1
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion Систолна екскурзия на равнината на трикуспидалния пръстен
UPA	Ulipristal acetate Улипристал ацетат
WPW	Wolff-Parkinson-White

1. Предисловие

Препоръките обобщават и оценяват всички доказателства налични по време на написването им с цел да помогнат на лекарите в избора на най-добрите стратегии на пове-

дение при пациенти с дадено състояние. Препоръките и насоките, включени в тях, трябва да улеснят вземането на решение от здравните специалисти в ежедневната им практика. Окончателните решения за конкретния пациент обаче трябва да бъдат взети от лекуващия(те) здравен(ни) специалист(и) след обсъждане с пациента и, когато е подходящо, с лицата полагащи грижи за него.

Голям брой препоръки бяха публикувани в последните години от Европейското кардиологично дружество (ESC) и от други дружества и организации. Заради отражението им върху клиничната практика, бяха утвърдени качествени критерии за разработване на препоръки с цел всички решения да станат прозрачни за потребителя. Препоръките за формулиране и издаване на насоки на ESC могат да бъдат намерени в уебсайта на ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Настоящите препоръки представят официалната позиция на ESC по дадена тема и подлежат на редовна актуализация.

Членовете на нашата работна група бяха подбрани от ESC, като включват и представителство от съответните ESC групи по подспециалности, така че да обхванат специалистите, участващи в медицинските грижи при пациенти с този вид патология. Избраните експерти в тази област направиха подробен преглед на публикуваните данни за диагностика, поведение (включително лечение) и/или превенция при даденото състояние в съответствие с политиката на комитета за практически препоръки (CPG) на ESC. Беше направена критична оценка на диагностичните и терапевтичните процедури, включително оценка на отношението риск-полза. Нивото на доказателственост и силата на препоръките за конкретни варианти на лечение бяха определени и степенувани в съответствие със съществуващите скали, които са дадени в Таблица 1 и 2.

Експертите от работната и рецензиращата групи попълниха в декларация за интереси факти, които могат да бъдат възприети като реален или потенциален източник на конфликт на интереси. Тези формуляри са събрани в един файл и могат да бъдат намерени в уебсайтовете на ESC и EACTS (<http://www.escardio.org/guidelines>). Всяка

Таблица 1: Класове на препоръките

Класове на препоръките	Дефиниция	Препоръки за употреба
Клас I	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура е благоприятно(а), полезно(а), ефективно(а).	Препоръчва се/показано(а) е
Клас II	Противоречиви доказателства и/или разнопосочност на мненията относно полезността/ефикасността на дадено лечение или процедура.	
Клас IIa	Тежестта на доказателствата/мненията е в полза на полезността/ефикасността.	Трябва да се вземе предвид
Клас IIb	Полезността/ефикасността е по-слабо подкрепена от доказателства/мнения.	Може да се вземе предвид
Клас III	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура не е полезно(а)/ефективно(а), а в някои случаи може да бъде увреждащо(а)	Не се препоръчва

Таблица 2: Нива на доказателственост

Ниво на доказателственост А	Данни, получени от многобройни рандомизирани клинични изпитвания или мета-анализи.
Ниво на доказателственост В	Данни, получени от единично рандомизирано клинично изпитване или големи нерандомизирани проучвания.
Ниво на доказателственост С	Консенсус на експертни мнения и/или малки проучвания, ретроспективни проучвания, регистри.

промяна в декларациите за интереси, която възникне по време на процеса на написване, трябва да бъде съобщена на ESC и EACTS и актуализирана. Работната група получи цялата си финансова подкрепа от ESC и EACTS, без никакво участие на здравната индустрия.

Членовете на комитета за практически препоръки към ESC контролираха и координираха подготовката на тези нови препоръки, създадени от обединената работна група. Комитетът отговаряше и за процеса на одобряване на тези препоръки. Препоръките на ESC бяха подложени на подробна ревизия от CPG и външни експерти. След съответната ревизия те бяха одобрени от CPG за публикуване в *European Heart Journal* (EHJ). Препоръките бяха разработени след внимателно съобразяване с научните и медицински познания и наличните доказателства към момента на датирането им.

Задачата за разработване на препоръки на ESC обхваща и създаването на образователни средства и програми за внедряване на препоръките, включително сбити джобни варианти, обобщаващи слайдове, брошури с основни послания, обобщаващи карти предназначени за неспециалисти и електронна версия за дигитално приложение (смартфони и т.н.). Тези версии са съкратени и по тази причина, ако е необходимо, трябва винаги да се прави справка в пълния текст, който е свободно достъпен чрез уебсайта на ESC и се намира в уебсайта на EHJ. Националните дружества към ESC се поощряват да одобряват, превеждат и прилагат всички препоръки на ESC. Програмите за внедряване са необходими, тъй като практиката е показала, че клиничният изход от болестта може да бъде благоприятно повлиян при цялостно приложение на клиничните препоръки.

Необходими са обследвания и регистри, които да потвърдят, че практиката в реалния живот е съобразена с дадените в препоръките насоки, като по този начин се затваря цикълът между клинични изследвания, написване на препоръки и прилагането им в клиничната практика.

Здравните специалисти се насърчават да вземат изцяло предвид препоръките на ESC при упражняване на клиничната си преценка, както и при определяне и прилагане на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии. Препоръките обаче не отменят индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат правилни решения съобразени със здравното състояние на всеки пациент, мнението на пациента и когато е необходимо на лицето, което отговаря или се грижи за пациента. Здравните специалисти носят отго-

ворност и за спазване на правилата и регулациите приложими за лекарствата и устройствата към момента на предписването им.

2. Увод

2.1. Защо се нуждаем от нови препоръки за поведение при сърдечносъдови заболявания по време на бременност?

След публикуването на предишната версия на тези препоръки през 2012 г. се натрупаха нови данни, особено по отношение на диагностичните методи, оценката на риска и употребата на сърдечносъдовите лекарства. Това доведе до необходимост от ревизия на препоръките.

2.2. Нов формат на препоръките

Новите препоръки са оформени по начин, улесняващ употребата им в клиничната практика и отговарящ на нуждите на читателите, чрез поставяне на акцент върху сбити, ясно представени указания. В края на всеки раздел, в точка „Препоръки“ се прави обобщение на основните указания. В раздел 13 се изброяват „Липсващи доказателства“ с цел предлагане на теми за бъдещи изследвания. Документът „Препоръки“ е хармонизиран с едновременно публикуваната глава посветена на поведението при сърдечносъдови заболявания (ССЗ) по време на бременност в учебника на ESC по кардиология (*ESC Textbook of Cardiology*) (<http://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780199566990.001.0001/med-9780199566990-chapter-33>). Основна информация и подробно обсъждане на данните, които са дали основа за препоръките могат да бъдат намерени в съответната глава на учебника.

2.3. Защо са важни тези препоръки

Бременността се усложнява от заболявания на майката в 1–4% от случаите. Новите данни относно честотата и настъпването на свързани с бременността сърдечни заболявания за повечето части на света са ограничени. Най-честите причини за майчина смърт в Обединеното кралство през периода 2006–2008 г. са били синдром на внезапна смърт при възрастни, перипартална кардиомиопатия (ПКМП), аортна дисекция и миокарден инфаркт (МИ).^{1–5} Познаването на рисковете свързани със ССЗ по време на бременността и овладяването им при бременни жени, които страдат от сериозни предшествващи състояния, имат ключово значение за съветите към пациентите преди забременяване.⁶ Тъй като всички мерки засягат не само майката, но и плода, целта трябва да бъде лечение и на двете страни. Благоприятно за майката лечение може да бъде свързано с потенциална вреда за развиващото се дете, а при крайни случаи мерките за лечение, които допринасят за преживяемостта на майката могат да причинят смъртта на плода. От друга страна, терапии протектиращи детето могат да доведат до неоптимални последици за майката. Тъй като често отсъстват проспективни или рандомизирани проучвания, указанията в тези препоръки съответстват най-вече на С-ниво на до-

казателственост. По тази причина има неотложна нужда от подобряване на сегашните знания.^{4,7} На европейско ниво, регистърът за бременност и сърдечни заболявания (Registry Of Pregnancy And Cardiac disease, ROPAC) на ESC и европейската мрежа за надзор на вродените аномалии (European Surveillance of Congenital Anomalies network) осигурява данни върху епидемиологията и лекарствената експозиция през бременността.^{4,8}

2.4. Методи

Настоящите препоръки се базират на предишните публикувани препоръки на ESC за поведение при ССЗ по време на бременност,⁹ литературата открита при системно търсене в периода 2011–2016 г. в Националните институти за здравни

база данни (National Institutes of Health database, PubMed) и в скорошни публикации и препоръки на American Heart Association и American College of Cardiology.¹⁰ Допълнително, ние взехме предвид съответните препоръки на ESC публикувани през 2012–2015 г., посветени на вродените сърдечни заболявания, аортните заболявания, клапните сърдечни заболявания, кардиомиопатиите и сърдечната недостатъчност (СН), коронарната артериална болест (КАБ), хипертонията, перикардните заболявания, пулмоналната хипертония (БХ), инфекциозния ендокардит (ИЕ), камерните аритмии и острите коронарни синдроми и посветените на онкологичното лечение и сърдечностъдовата токсичност, дислипидемията, предсърдното мъждене (ПМ) и превенцията на ССЗ, публикувани през 2016 г. (<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelineshomepage>).

2.5. Какво е новото в Препоръки 2018 при ССЗ по време на бременност? (Фигура 1)

Избрани ревизирани препоръки и избрани нови препоръки	
Коментар/сравнение с версия 2011 г.	2018 г.
Затвърждаване на модифицираната СЗО класификация на майчиния риск.	Препоръчва се при всички жени със сърдечни заболявания на детеродна възраст и преди зачеване да се направи оценка на риска с помощта на модифицираната СЗО класификация на майчиния риск ¹¹ (IC).
Повишаване на класа на препоръките; пациенти с тежка МС трябва да бъдат подложени на интервенция преди бременността.	Интервенция се препоръчва преди забременяване при пациенти с МС и клапна площ <1.0 cm ² (IC).
През 2011 г. перорални антикоагуланти се препоръчваха през втория и третия триместър до 36-та седмица. Сега се дават отделни препоръки за употреба на витамин К антагонисти в ниска и висока доза при жените през втория и третия триместър.	През втория и третия триместър до 36-та седмица при жени нуждаещи се от ниски дози се препоръчват витамин К антагонисти (ниска доза: варфарин <5mg/ден, фенпрокумон <3 mg/ден или аценокумарол <2 mg/ден) (IC).
Соталол е премахнат.	При пациенти с WPW синдром ¹² с цел превенция на надкамерна тахикардия се препоръчва флекаинид или пропафенон (IC).
При високорискови пациенти смяна на НФХ с НМХ. Въвежда се дозирание на базата на телесното тегло.	НМХ е лекарството на избор за превенция и лечение на БТЕ при всички бременни пациенти ¹³ (IB). Препоръчва се терапевтичната доза на НМХ да се базира на телесното тегло ¹⁴ (IC).
Промени: сега се препоръчва съобразяване на дозата на НФХ или НМХ в рамките на 36 ч.	При бременни жени на НМХ или НФХ се препоръчва седмично мониториране на нивото на анти-Ха или aPTT със съобразяване на дозата (в рамките на 36 ч.) (IC).
Актуализация на препоръките: от IIb на IIa.	В случай на рефрактерна към лекарства и лошо понасяна надкамерна тахикардия трябва да се вземе предвид катетърна аблация с електроанатомична система в центрове с опит. ^{15–17} (IIaC).
Подмяна на D-димерите с образна диагностика като първостепенно изследване, тъй като D-димерите са ненадеждни по време на бременност.	Ако компресионния ултразвук е негативен, за диагностициране на БТЕ трябва да се вземе предвид венография с ЯМР ¹⁸ (IIaC).
През 2011 г. при всички лекарства бяха използвани FDA категории А–Х.	Вече не се препоръчва вземане на решение на базата на категориите на FDA (IIIC).
Премахнат е изразът „предгестационна хирургия“. Допълва се информацията върху синдрома на Turner, като при него аортният диаметър е коригиран спрямо телесната повърхност.	Бременност не се препоръчва при пациенти с тежка дилатация на аортата (наследствена болест на торакалната аорта, като синдром на Marfan >45 mm, бicuspidна аортна клапа >50 mm, >27 mm/m ² или синдром на Turner с индекс на аортния размер >25 mm/m ² телесна повърхност) ^{19,20} (IIIC).

Фигура 1: Избрани ревизирани и нови препоръки.

(Продължава)

(Продължение)

Избрани нови препоръки
За потвърждаване на диагнозата БАХ се препоръчва дясна сърдечна катетеризация. Тя може да се направи през бременността, но при строги показания ¹⁰ (IC).
При бременни жени с хронична тромбоемболична белодробна хипертония се препоръчва НМХ в терапевтична доза (IC).
При пациенти с белодробен емболизъм тромболитична терапия се препоръчва само при тежка хипертония или шок ²¹ (IC).
При жени с висок риск от тромбоемболизъм се препоръчва преминаване от НМХ към НФХ най-малко 36 ч. преди раждане и спиране на инфузията с НФХ 4–6 ч. преди очакваното раждане. aPTT трябва да бъде нормално преди провеждане на регионална анестезия ²² (IC).
При жени на терапевтични дози НМХ с нисък риск от тромбоемболизъм се препоръчва извършване на индукция на раждането или цезарово сечение 24 ч. след последната доза НМХ ²² (IC).
При жени, обмислящи бременност и нуждаещи се от сърдечна клапна хирургия, се препоръчва избиране на протеза чрез консултация със сърдечен екип за бременни (IC).
Препоръчва се обслужването на бременни жени с механични сърдечни клапи да се извършва в център със сърдечен екип за бременни (IC).
При нелекувани до момента бременни пациентки с БАХ трябва да се вземе предвид инициране на лечение ²³ (IIaC).
При пациенти с (анамнеза за) аортна дисекция трябва да се вземе предвид раждане с цезарово сечение (IIaC).
При жени със синдром на Marfan и други наследствени заболявания на гръдната аорта трябва да се вземе предвид бета-блокерна терапия през цялата бременност (IIaC).
При всички жени със сърдечни заболявания трябва да се вземе предвид индукция на родова дейност в 40-та гестационна седмица (IIaC).
При пациенти с ПКМП може да се вземе предвид лечение с бромокриптин с цел спиране на лактацията и ускорено възстановяване (на ЛК функция) ^{24,25} (IIbB).
При пациенти със съдов синдром на Ehlers–Danlos не се препоръчва бременност ²⁶ (IIIC).
При майки на лечение с антитромбоцитни средства различни от ниска доза аспирин не се препоръчва кърмене (от раздел 7, вижте раздел 12) (IIIC).
Нови идеи
Налагане на модифицираната СЗО класификация на майчиния риск.
Въвеждане на сърдечен екип за бременни.
По-голямо внимание върху асистираната репродуктивна терапия.
Обсъждане на употребата на бромокриптин при ПКМП.
Въвеждане на специфични нива на наблюдение на базата на нисък/умерен/висок риск от аритмия с хемодинамично компрометиране при раждане.
Нова информация върху фармакокинетиката през бременността, по-подробна информация върху фармакодинамиката, получена при животински експерименти с всички лекарства (Допълнителни данни).
Обсъжда се цезарово сечение <i>perimortem</i> .
Сега са осигурени съвети относно контрацепцията и прекратяването на бременността при жени със сърдечни заболявания.

Фигура 1: Избрани ревизирани и нови препоръки.

3. Общи съображения

3.1. Епидемиология

В западния свят рискът от ССЗ през бременността нараства, поради покачването на възрастта при първа бременност. Според Световен атлас,²⁷ 10-те страни, в които средната възраст при първо раждане е най-висок отчитат средна възраст 28.8–31.2 години. Лекото нарастване на майчината възраст не обяснява нарастването на ССЗ през бременността, свързано само с майчина възраст. Бременностите в късните репро-

дуктивни години (или във възрастта 40–50 години) обаче са по-често свързани с повишена честота на сърдечносъдови рискови фактори, особено диабет, хипертония и затлъстяване. Допълнително, нарастващ брой жени с вродени сърдечни заболявания, достигат детеродна възраст.⁵ В западните страни сърдечното заболяване на майката е главна причина за майчина смъртност по време на бременността.^{2,28}

Хипертоничните нарушения са най-честите сърдечносъдови усложнения през бременността, като честотата им е 5–10% от всички бременности (вижте раздел 10). Сред останалите болестни състояния, срещани при бременност в за-

падния свят, най-чести са вродените сърдечни заболявания (75–82%).^{29,30} Ревматичните клапни заболявания доминират в не-западните страни, като обхващат 56–89% от всички ССЗ при бременни.^{29,31}

Хоспитализациите в звено за перипартални интензивни грижи (ПИО) нарастват по честота, като засегнатите жени, които страдат от сериозни предшествващи заболявания, са по-възрастни и се представят с множество коморбидности, а сред хоспитализираните се срещат по-често вродени сърдечни заболявания в сравнение с предишни години.⁶ Във Виена, Австрия, в периода 2011–2014 г., честотата на приемане в ПИО е била 6.4 на 1000 раждания, което съответства на 1 хоспитализация на 156 раждания, в това проучване е била наблюдавана 5% смъртност, която се счита за обичайна в сравнение с данни от литературата.⁶ Кардиомиопатиите са редки, но са сериозна причина за сърдечносъдови усложнения през бременността.³²

3.2. Физиологични адаптации към бременността

Бременността предизвиква промени в сърдечносъдовата система с цел посрещане на повишените метаболитни нужди на майката и плода. Плазменият обем и сърдечният дебит (СД) достигат максимума от 40–50% над базалните стойности в 32-та седмица на бременността, а 75% от това нарастване вече е настъпило в края на първия триместър. Повишението на СД се постига чрез повишаване на ударния обем през първата половина на бременността, а след това чрез постепенно нарастване на сърдечната честота. Предсърдните и камерните размери се увеличават при запазена камерна функция. При жени със сърдечно заболяване левокамерната (ЛК) и деснокамерната (ДК) адаптация към бременността може да бъде субоптимална.^{33–36} Майчината сърдечна дисфункция е съчетана с нарушен утеро-плацентарен кръвоток и субоптимален резултат за плода.^{35–37} Системното и белодробното съдово съпротивление намаляват по време на бременността.

Бременността е състояние на хиперкоагулация, свързано с повишен риск от тромбоемболизъм. Повишената активност на чернодробните ензимни системи, скорост на гломерулната филтрация и плазмен обем, промените в свързването на протеините и понижените албуминови нива в серума допринасят за промени във фармакокинетиката на много лекарства.^{36,38} Маточни контракции, смяна на позата (лява странична vs. по гръб), болка, безпокойство, физическо усилие, хеморагия и маточна инволюция причиняват сигнификантни хемодинамични промени по време на родовата дейност и *post partum*. Анестезия, хеморагия и инфекция могат да индуцират допълнителен сърдечносъдов стрес. Артериалното налягане (АН) и СД нарастват при родова дейност и *post partum*. В заключение, физиологичната адаптация към бременността влияе на оценката и интерпретацията на сърдечната функция и клиничния статус.

3.3. Консултация преди забременяване

Всички жени с известно сърдечно или аортно заболяване, които желаят да предприемат бременност, се нуждаят от навременна предгестационна консултация.³⁹ Вземането на информирано решение има решаващо значение, а съществува и очевидна необходимост от индивидуализирани грижи,

които отчитат не само медицинското състояние, но и емоционалната среда и култура, психологически проблеми и етични предизвикателства. Особено при пациентки с висок риск или възможни противопоказания за бременност, рискът от бременност и нуждата от внимателно планиране на бременност трябва да се обсъждат в млада възраст. На много жени е важно обаче да бъде обяснено, че могат да преминат да завършат през бременността с в условия на нисък риск.

С цел оценка на риска, като минимум трябва да се направи електрокардиограма (ЕКГ), ехокардиография и работна проба. В случай на аортна патология е необходима цялостна аортна образна диагностика с компютърна томография (КТ) или ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) с цел адекватна консултация преди настъпване на бременност. Известно е, че максималната сърдечна честота и максималната кислородна консумация имат предсказваща стойност по отношение на майчините сърдечни последиствия при бременност.⁴⁰ Работен капацитет >80% е свързан с благоприятен изход от бременността.

Трябва да бъдат обсъдени няколко аспекта, включително дългосрочната прогноза, фертилитетът и честотата на абортите, рискът от възобновяване на вродено заболяване, лекарствената терапия, оценката на майчиния риск и изход, очакваните последиствия за плода и плановите грижи през бременността и раждането. Трябва да бъде съставен мултидисциплинарен план за поведение, който да се обсъди с пациентката. Допълнително значение има обсъждането на нездравословните навици, включително наднормено тегло, тютюнопушене и консумация на алкохол, тъй като те имат ясно отражение върху изхода при майката и плода. Бременността е много подходящо време за препоръчване на здравословен начин на живот, включително спиране на пушенето.

3.3.1. Риск от сърдечно-съдови усложнения при майката

Рискът от усложнения през бременността зависи от подлежащата сърдечна диагноза, камерната и клапната функция, функционалния клас, наличието на цианоза, пулмоналните артериални налягания и други фактори. Коморбидностите, включително например ревматоидните и мускуло-скелетните заболявания, както и психичните нарушения, трябва да бъдат взети предвид. Следователно оценката на риска трябва да бъде индивидуална.

С цел да се направи оценка на майчиния риск от сърдечни усложнения по време на бременността, състоянието на жената трябва да бъде преценено, като се вземат предвид анамнезата, функционалният клас, кислородната консумация, нивата на натриуретичните пептиди, ехокардиографската оценка на камерната и клапната функция, вътрепулмоналните налягания и аортните диаметри, работният капацитет и аритмиите. Специфичният болестен риск трябва да се изчисли с помощта на модифицираната класификация на Световната здравна организация (СЗО) (Таблица 3) и описанието в съответните раздели, посветени на специфични заболявания в тези препоръки. Оценката на риска трябва да бъде прецизирана допълнително чрез отчитане на фактори, които са идентифицирани в проучвания включващи големи популации с различни заболявания, като например CARPREG (CARDiac disease in PREGnancy), ZAHARA и ROPAC (Registry Of Pregnancy And Cardiac disease) (Таблица 4).^{29,41–43}

Модифицираната класификация на СЗО е понастоящем най-точната система за оценка на риска, макар че тя е вероятно по-подходяща за развити, отколкото за развиващи се,

Таблица 3: Модифицирана класификация на майчиния сърдечносъдов риск на Световната здравна организация

	СЗО клас I	СЗО клас II	СЗО клас II–III	СЗО клас III	СЗО клас IV
Диагноза (ако в други отношения е добре и без усложнения)	Леки или умерени – пулмонална стеноза – персистиращ ductus arteriosus – митрален пролапс Успешно коригирани прости лезии (предсърден или камерен септален дефект, персистиращ ductus arteriosus, аномален дренаж на белодробни вени) Предсърдни или камерни екстрасистоли, изолирани	Неопериран предсърден или камерен септален дефект Коригирана тетралогия на Fallot Повечето аритмии (надкамерни аритмии) Синдром на Turner без аортна дилатация	Лека левокамерна дисфункция (ФИ >45%) Хипертрофична кардиомиопатия Заболяване на нативна или биологична клапа, без причислените към клас I или IV по СЗО (лека митрална стеноза, умерена аорта стеноза) Marfan или други синдроми свързани с наследствени болести на гръдна аорта без аортна дилатация Аорта <45 mm при бикуспидна на аортната клапа Коригирана коарктация Атриовентрикуларен септален дефект	Умерена левокамерна дисфункция (ФИ 30–45%) Предшестваща перипартална кардиомиопатия без остатъчна левокамерна дисфункция Механична клапна протеза Системна дясна камера с добра или леко понижена камерна функция Кръвообращение тип Fontan. Ако в други отношения пациентът е добре, а сърдечното състояние е неуспешно Некоригирано цианотично сърдечно заболяване Друго сложно сърдечно заболяване Умерена митрална стеноза Тежка безсимптомна аортна стеноза Умерена аортна дилатация (40–45 mm при синдром на Marfan или други наследствени болести на гръдната аорта; 45–50 mm при бикуспидна аортна клапа, синдром на Turner с индекс на аортния размер 20–25 mm/m², тетралогия на Fallot <50 mm) Камерна тахикардия	Белодробна артериална хипертония Тежка дисфункция на системната камера (ФИ <30% или NYHA клас III–IV) Предшестваща перипартална кардиомиопатия с остатъчна левокамерна дисфункция Тежка митрална стеноза Тежка симптомна аортна стеноза Системна дясна камера с умерено или тежко понижена камерна функция Тежка аортна дилатация (>45 mm при синдром на Marfan или други наследствени болести на гръдната аорта, >50 mm при бикуспидна аортна клапа, синдром на Turner с индекс на аортния размер >25 mm/m², тетралогия на Fallot >50 mm) Съдов Ehlers–Danlos Тежка (ре)коарктация Fontan с усложнение
Риск	Без доловимо повишен риск от майчина смъртност и без/леко повишен болестен риск	Леко повишен риск от майчина смъртност или умерено повишена заболяемост	Умерено повишен риск от майчина смъртност или умерено до силно повишена заболяемост	Сигнификантно повишен риск от майчина смъртност или тежка морбидност	Екстремно висок риск от майчина смъртност или тежка заболяемост
Честота на сърдечни събития при майката	2.5–5%	5.7–10.5%	10–19%	19–27%	40–100%
Обсъждане	Да	Да	Да	Да: необходимо е експертно обсъждане	Да: бременността е противопоказана: при забременяване трябва да се обсъди прекъсване на бременността
Грижи по време на бременността	Районна болница	Районна болница	Специализирана болница	Експертен център за бременни със сърдечни заболявания	Експертен център за бременни със сърдечни заболявания
Минимален брой проследяващи прегледи по време на бременността	Един или два прегледа	Веднъж на тримесър	Веднъж на два месеца	Ежемесечно или на два месеца	Веднъж месечно
Място на раждане	Районна болница	Районна болница	Специализирана болница	Експертен център за бременни със сърдечни заболявания	Експертен център за бременни със сърдечни заболявания

ФИ = фракция на изтласкване; NYHA = Нью-Йоркската сърдечна асоциация; СЗО = Световната здравна организация.

страни.^{4,11,44} Общите принципи на тази класификация, проследяването и поведението през бременността съответстващи на тази СЗО класификация са представени в Таблица 3. Показанятия за интервенция (хирургична или катетърна) не се различават при жени планиращи бременност от тези при други пациенти. Малкото изключения от това правило са жени с най-малко умерена митрална стеноза и жени с аортна дилатация. Вижте и разделите за специфични болести в тези препоръки. Лечение на фертилитета е противопоказано при жени със СЗО клас IV и решението трябва да се вземе отговорно с повишено внимание при жени със заболявания, принадлежащи към клас III на модифицираната класификация на СЗО или които са на лечение с антикоагулант.⁴⁵

Оценката на риска трябва да бъде ревизирана при всеки преглед преди настъпване на бременността, тъй като рискът от усложнения може да се промени във времето. Нивата на натриуретичните пептиди са свързани с настъпването на сърдечни събития, като стойности на N-терминален про В-тип натриуретичен пептид (NTproBNP) >128 pg/mL в 20-та седмица на бременността предсказват по-късни усложнения през бременността.^{46,47} Прееклампсията е свързана със СН при жени със сърдечно заболяване.⁴³

3.3.2. Риск от акушерски усложнения и усложнения при детето

Жени със сърдечни заболявания имат повишен риск от акушерски усложнения, включително преждевременна родова дейност, прееклампсия и постпартални хеморагии.

Усложнения при детето настъпват в 18–30% от пациентките със сърдечно заболяване, а неонаталната смъртност е 1–4%.²⁹ Усложненията при майката и детето са в тясна корелация.^{29,42,43} Макар че предикторите на усложнения при детето са идентифицирани (Таблица 4), липсват валидизирани предикторни модели.⁴

3.3.3. Сърдечен екип за бременни

При жени с умерен или висок риск от усложнения през бременността (СЗО II–III, III и IV), предгестационната консултация и мероприятията по време на бременността и около раждането трябва да бъдат ръководени в експертен център от мултидисциплинарен екип: сърдечен екип за бременни. Минималните изисквания към екипа са кардиолог, акушер и анестезиолог, всичките с експертиза по поведението при високорискови бременности на жени със сърдечни заболявания. Допълнителни експерти, които могат да бъдат включени в зависимост от конкретната ситуация, са генетик, кардиоторакален хирург, детски кардиолог, специалист по фетална медицина, неонатолог, хематолог, специализирана сестра, белодробен специалист и други подходящи специалисти. В този екип могат да бъдат обсъждани и пациентки от други центрове, така че не всяка болница е необходимо да има свой сърдечен екип за бременни. Изводите и указанията трябва да бъдат регистрирани и да са достъпни 24 ч. дневно.

Таблица 4: Предиктори на майчини и неонатални събития

Предиктори на майчини сърдечносъдови събития	Предиктори на неонатални събития
Предшестващо сърдечно събитие (сърдечна недостатъчност, транзитна исхемична атака, инсулт, аритмия) ^{4,28,43,47,48}	NYHA клас III/IV или цианоза по време на базални пренатален преглед
NYHA клас III/IV ^{29,42,43,48,49}	Левостранна сърдечна обструкция при майката
Левостранна сърдечна обструкция (умерена до тежка) ^{29,42}	Тютюнопушене по време на бременността
Понижена функция на системната камера (изтласкваща фракция <40%) ^{29,43,49}	Ниска кислородна сатурация при майката (<90%)
Понижена функция на субпулмоналната камера ^{47,50} (TAPSE <16 mm) ^{49,51}	Множествени бременности Употреба на антикоагуланти през цялата бременност
Регургитация на системната атриовентрикуларна клапа (умерена до тежка) ⁴²	Сърдечна медикация преди бременността Цианотично сърдечно заболяване „при раждането“
Регургитация на пулмоналната атриовентрикуларна клапа (умерена до тежка) ⁴²	Механична клапа протеза
Пулмонална артериална хипертония ^{43,48,49}	Сърдечно събитие при майката по време на бременността
Сърдечна медикация преди бременността ^{42,46}	Понижение на сърдечния дебит при майката по време на бременността
Цианоза (O ₂ сатурация <90%) ^{29,49}	Патологичен утероплацентарен Doppler кръвоток
Нива на натриуретичните пептиди (NT-proBNP) >128 pg/mL в 20-та седмица предсказва събития по-късно през бременността ^{42,46}	
Анамнеза за тютюнопушене ⁵¹	
Механична клапа протеза ^{42,47}	
Коригирано или некоригирано цианотично сърдечно заболяване ⁴²	

Предиктори идентифицирани в литературни източници^{29,35,42,43,51}

NT-proBNP = N-терминален про В-тип натриуретичен пептид; NYHA = Нью-Йоркската сърдечна асоциация; TAPSE = систолна екскурзия на равнината на трикуспидалния пръстен.

3.4. Сърдечносъдова диагностика по време на бременност

По време на бременност може да бъде по-трудно да се диагностицира например СН, защото физиологичните промени, които настъпват през бременността (раздел 3.2), могат да наподобят прояви на СН. Все пак, много заболявания могат да бъдат идентифицирани чрез внимателно снемане на анамнеза и подробен физикален преглед. Когато по време на бременност настъпи непропорционална или неизяснена диспнея и/или когато бъде установен нов патологичен шум (всички доловими диастолни шумове са патологични), има показания за ехокардиография. АН трябва да се измери с помощта на стандартизиран метод (раздел 10). Трябва да бъде търсена протеинурия, особено при фамилна анамнеза за хипертония или прееклампсия. При пациентки с вродени сърдечни заболявания трябва да се направи оксиметрия.

3.4.1. Електрокардиография

При повечето бременни пациентки сърцето се завърта наляво с отклонение 15–20° на оста наляво в ЕКГ. Чести допълнителни находки са преходни ST/T промени, Q-зъбец и инверсия на T вълната в отвеждане III, намален Q-зъбец в отвеждане aVF и инвертирани T вълни във V1, V2 и понякога V3. Промените наподобяват ЛК хипертрофия и други структурни сърдечни заболявания. При пациентки с известна пароксизмална/персистираща аритмия [камерна тахикардия (КТ), ПМ или предсърдно трептене] или с оплаквания от сърцебиене трябва да се направи Holter мониториране.

3.4.2. Ехокардиография

Трансторакалната ехокардиография е предпочитаният диагностичен образен метод през бременността. Този възпроизводим, широко достъпен, относително евтин диагностичен метод може да се извърши в амбулаторни условия, в кардиологично звено, както и в спешно отделение и акушерско звено с улеснен достъп. По време на бременността се очакват известни промени в ехографските параметри, като лека дилатация на кухините, промяна в дебелината на ЛК стена и повишение на клапните градиенти.^{34,52} Трансезофагеалната ехокардиография е относително безопасна, но трябва да се вземе предвид рискът от повръщане/аспирация и внезапно повишаване на интраабдоминалното налягане, което налага проследяване на плода.

3.4.3. Работна проба

Физиологичната работна проба е интегрална част от проследяването при възрастни с вродени сърдечни заболявания и при клапни пороци,^{29,53} и трябва да се прави при пациентки с известни сърдечни заболявания, които планират забременяване. Нашата работна група препоръчва субмаксимална работна проба (80% от изчислената максимална сърдечна честота) при симптомни пациентки със суспектно сърдечно заболяване, ако вече са бременни. Няма доказателства, че тя повишава риска от спонтанен аборт.³⁰ Стрес-ехокардиография използваща велоергометрия може да подобри диагностичната специфичност.⁵⁴ Добутаминаовият стрес-тест е показан рядко по време на бременност, а тъй като бременността сама по себе си е стрес-тест, употребата му трябва да се избягва, когато има други възможности.

3.4.4. Излагане на йонизиращо лъчение

Потенциалните рискове от излагане на йонизиращо лъчение на плода зависят от стадия на бременността и погълнатата доза. Рисковете са най-големи по време на органогенезата и ранния фетален период, по-малки във втория триместър и най-малки в третия триместър.⁵⁵ Малформациите са типично свързани с централната нервна система. В ранната бременност (включително през 0–8 ден преди имплантацията) високата честота на спонтанните аборти прави количествената оценка на рентген-индуцираната пренатална смърт трудна, макар че тя настъпва и в други стадии на бременността при доза >250 mGy. Наблюдаваните рентген-индуцирани аномалии (типично в дози 100–200 mGy) включват ограничаване на растежа, интелектуално изоставане, злокачествени заболявания и неврологични последици.^{56,57} Периодите на най-голяма уязвимост включват забавяне на растежа в периода 8–56 ден, микроцефалия през периода на 14–105 ден и интелектуален дефицит/припадъци/тежки умствени нарушения през периода 56–105 ден.⁵⁸ Има данни за повишен риск от рак в детска възраст при вътрематочни дози приблизително 20 mGy с изчислена честота 1–2 случая на детски карцином на 3000 деца, при вътрематочна експозиция на йонизиращи лъчи 10 mGy.⁵⁹ Ако това е възможно, процедурите трябва да се отложат поне до завършване на периода на основна органогенеза (след 12 седмица след менстацията).

Всички медицински рентгенови дози трябва да бъдат използвани „на възможно най-ниското постижимо ниво“. Ако е необходима йонизираща радиация, рисковете и ползите трябва да бъдат споделени с майката и да бъде получено информирано съгласие. Дозата на облъчване на плода трябва да бъде прилагана на възможно най-ниско ниво (за предпочитане <50 mGy) с точно документиране, особено ако плодът попада във видимата зона (вижте раздел 3.7.1).

3.4.5. Рентген на гръдния кош и компютърна томография

Макар че феталната доза при рентгенография на гръдния кош е <0.01 mGy, тя трябва да се използва, само ако други методи не успяват да изяснят причината за симптоматиката. Белодробният ултразвук е обещаващ алтернативен образен метод, макар че използването му при бременност все още се нуждае от уточняване. КТ обикновено не е необходима при сърдечни заболявания през бременността и не се препоръчва, освен за диагностициране или изключване на белодробен емболизъм (БЕ) или аортна патология, където другите диагностични средства са недостатъчно информативни (раздел 10) и където може да се използва КТ с ниска рентгенова доза от 0.01–0.66 mGy.^{53,60}

3.4.6. Сърдечна катетеризация

Рядко за диагностични цели е необходима сърдечна катетеризация, но тя може да бъде необходима за провеждане на интервенционални процедури. Средната рентгенова експозиция на незащитения корем е 1.5 mGy, а до плода достигат <20% от нея. Успешно затваряне на персистиращ форамен овале е било извършено с устройството Nexel например при три пациентки във втория триместър. Радиационните дози, оценени с произведението на дозовата площ са били 260, 58 и 19 cGy/cm² при изчислени маточни (фетални) дози <0.005, <0.001 и съответно <0.0005 mGy.⁶¹ Предпочита се радиален достъп приложен от опитен оператор. Повечето електрофизиологични изследвания трябва да бъдат извършени, само

при медикаментознорефрактерни аритмии, причиняващи хемодинамично влошаване. С цел намаляване на лъчевата доза трябва да се използват системи за електроанатомичен мепинг (раздел 3).

3.4.7. Ядрено-магнитен резонанс

ЯМР се препоръчва, ако другите неинвазивни диагностични мерки не са достатъчни за окончателна диагноза и се предпочита, ако е възможно, пред останалите базиращите се на йонизираща радиация образни методи.^{53,55} Данните, отнасящи се до контрастирането на базата на гадолиний, са противоречиви и употребата му трябва по възможност да се избягва, особено през първия триместър. Екскрецията на средства, базиращи се на гадолиний в майчиното мляко, е ограничена [в рамките на първите 24 ч. <0.04% от венозната (i.v.) доза при абсорбция 1–2%].⁶² Данните предполагат, че е безопасно кърменето да бъде продължено след приложението на подобни средства.

3.5. Генетични тестове и съвети

Рискът от унаследяване на сърдечни дефекти се повишава сигнификантно в сравнение с честотата при деца на родители без ССЗ, при които рискът е приблизително 1%.^{63,64} Унаследимостта варира между 3 и 50%, в зависимост от вида сърдечна болест при родителите.

Деца на родители с автозомно доминантно състояние [напр. синдром на Marfan, хипертрофична кардиомиопатия (ХКМП)] или дълъг QT синдром са с риск от унаследяване 50%.

Окончателният фенотип се определя още от непълната проникваемост и плейотропни ефекти и може да варира значително.⁶⁵ При дефекти, които се унаследяват по полигенен начин, рискът от повторна поява е по-неясно определен. Генетичното тестване при кардиомиопатии не е подходяща пренатална диагностика при дилатативни кардиомиопатии, освен при подобрени нарушения или високорискови ситуации в условията на експертни екипи, след подробна клинична и фамилна оценка.⁶⁶

При пациентки с венозен тромбо-емболизъм (ВТЕ) генетичното тестване се счита за оправдано само при роднини на пробанди с дефицит на естествени антикоагуланти или след рецидивираш ВТЕ.⁶⁷

Генетична консултация от експерт по специфично генетично заболяване се препоръчва категорично на пациентките и членовете на фамилията им при посочените по-долу ситуации и се прави с цел идентификация на носещите риск безсимптомни или свободни от заболяване роднини и насочено клинично проследяване за начало на болестта.^{68–70} Обосновано е при пациентки с известни генетични нарушения, особено ако има възможности за лечение.⁶⁸

Генетична консултация и тестване на родителите може да бъдат полезни при:

- Случаи на известно носителство на наследствена белодробна артериална хипертония (БАХ) или пулмонална вено-оклузивна болест;⁷¹
- Кардиомиопатии и каналопатии (напр. дълъг QT синдром);⁷²
- Вродени сърдечни заболявания, за които се знае, че са свързани с генетични аномалии (напр. конотрункални дефекти или бикуспидна клапа), когато пациентката е с дисморфични признаци, забавено развитие/умствено изоставане или когато са налице други несърдечни

вродени аномалии при синдроми, като Marfan или други наследствени заболявания на гръдната аорта, 22q11 делеция, Williams–Beuren, Alagille, Noonan и Holt–Oram синдроми;⁶⁸

- Патология на торакалната аорта;
- Засягане на други членове на фамилията.

3.5.1 Пренатална диагностика

Понастоящем, възможностите за пренатално генетично тестване са все по-достъпни за пациенти с идентифициран генетичен дефект (хромозомни дефекти, като инсерции/делеции/транслокации или дефекти на един ген). Това включва (i) прегестационна диагностика или (ii) пренатална диагностика, вземане на проби от хорионни вили или с амниоцентеза. Консултацията трябва да бъде направена в центрове с опит от интердисциплинарен експертен екип.

Необходим е индивидуализиран подход към всяко семейство, за да бъде осигурен самостоятелен избор и информирано съгласие за пренатално диагностично тестване в съответствие с местната етична и законна рамка.⁷³

3.6. Оценка на плода

3.6.1. Скрининг за вродени сърдечни заболявания

Измерването на дебелината на тилната гънка около 12-та седмица на бременността с цел скрининг за хромозомни аномалии е и скрининг за вродени сърдечни заболявания на плода.⁷⁴ За основни вродени сърдечни заболявания ултразвукът в 12-та седмица има чувствителност и специфичност 85% [95% доверителен интервал (CI) 78–90%] и съответно 99% (95% CI 98–100%). Честотата на вродените сърдечни заболявания при нормална дебелина на тилната гънка е към 1/1000.⁷⁵ По-ранното диагностициране на голяма малформация позволява на родителите да обсъдят всички възможности, включително прекъсване на бременността.⁷⁶

На всички жени с вродени сърдечни заболявания трябва да се предложи фетална ехокардиография в 19-та до 22-та седмица на бременността, когато се идентифицират 45% от всички вродени сърдечни малформации.^{77,78} Феталната ехокардиография трябва да се извършва от опитни специалисти.^{79,80}

При подозрение за сърдечна аномалия при плода е задължително да се извърши следното:

- Цялостна ехокардиография на плода;
- Подробен преглед с цел идентификация на придружаващи аномалии (пръсти и кости);
- Фамилна анамнеза;
- Анамнеза на майката: медицински нарушения, вирусно заболяване или употреба на тератогенни лекарства;
- Фетусен кариотип (напр. делеция в 22q11.2 при конотрункални аномалии);
- Насочване към специалист по фетална медицина, детски кардиолог, генетик и неонатолог;
- Раждане в институция, която може да осигури неонатални кардиологични грижи.

3.6.2. Оценка дали плодът е в добро състояние

В контекста на ограничения растеж на плода, целта е да бъде определено оптималното време за раждане и същевременно балансиране на феталните и неонаталните рискове. Шансовете за свободна от инвалидност преживяемост нарастват с ~2% на ден между 24-та и 28-та седмица и с 1% на ден след

това до 32-та седмица. Раждането трябва да бъде определено от моделите на кръвотока в умбиликалната артерия и в ductus venosus.^{81–83}

3.7. Интервенции при майката по време на бременността

3.7.1. Перкутанна терапия

Ако интервенцията е абсолютно необходима, най-доброто време е 4-ият месец във втория триместър. По това време органогенезата е приключила, щитовидната жлеза на плода е все още неактивна, а обемът на матката е все още малък, така че има по-голямо разстояние между плода и гръдния кош, отколкото в по-късните месеци. За овладяване на МИ с ST-елевация (ОМИ с персистираща ST-елевация) през бременността се разчита най-вече на първична перкутанна коронарна интервенция (ПТКА). Тромбозата може да бъде спасителна, точно както при небременни пациенти, а комбинационният тъканен плазминоген активатор не преминава през плацентата, но може да предизвика хеморагични усложнения (субплацентарна хеморагия). Изпълнението на процедурите трябва да се основава на принципа „възможно най-ниско постижимо ниво“ (на облъчване). Приёмите, чрез които облъчването се свежда до минимум, са: (i) използване на насочваща ехография; (ii) поставяне на източника колкото е възможно по-далеч от пациента; (iii) използване само на нискодозова флуороскопия; (iv) приоритетно използване на предно-задни проекции; (v) избягване на директно облъчване на абдоминалната област; (vi) възможно най-строга визуализация само на нужната зона; (vii) скъсяване на флуороскопското време и (viii) участие на кардиолог с голям опит.^{84,85} Защитата на корема намалява до известна степен радиационната доза за плода; но, от друга страна, наличието на олово в полето на основния лъчев сноп може да увеличи разсеяната радиация. Тъй като ползата от защитата е ограничена, тя не трябва да пречи на оптималната интервенция. Мониторингът и записването на лъчевата експозиция улеснява бъдещата оценка за възможни ефекти върху плода. Трябва да се приложи нефракциониран хепарин (НФХ) в доза 40–70 U/kg i.v., с цел постигане на активирано време на съсирване (ACT) 250 s (200–300 s) или активирано парциално тромбoplastиново време (aPTT) два пъти по-голямо от нормалното.

3.7.2. Сърдечна хирургия с кардио-пулмонален байпас

Майчината смъртност при кардиопулмонален байпас сега е подобна на тази при небременни жени. Феталната смъртност обаче остава висока (~20%).⁸⁶ Сърдечна хирургия се препоръчва, само когато медикаментозна терапия или интервенционните процедури не са успешни, а животът на майката е застрашен. Най-подходящият период за хирургия е между 13-та и 28-та седмица. При цялостно мониториране на майката и плода и внимателно приложение на кардиопулмонален байпас, особено когато се използва пулсативна перфузия, рисковете и за майката, и за плода могат да бъдат сведени до минимум. Гестационната възраст оказва голямо отражение върху изхода за новороденото.^{87,88} Преди кардиопулмонален байпас може да се има предвид провеждане на цезарово раждане, ако гестационната възраст е >26 седмица.⁸⁶ Дали раждането има или няма предимство за бебето на тази гестационна възраст, зависи от пола, изчисленото тегло,

приложението на кортикостероиди преди раждането и статистическите показатели на избраното неонатално звено. Когато гестационната възраст е ≥28 седмици, трябва да се обсъжда раждане преди хирургията. Преди операцията, когато е възможно, на майката трябва да бъде приложен пълен кортикостероиден курс (две дози бетаметазон 12 mg мускулно с интервал 12 ч.). По време на кардиопулмоналния байпас трябва да се мониторира сърдечната честота на плода и маточния тонус и времетраенето му трябва да бъде съкратено за постигане на по-добър краен резултат за плода.^{89,90}

3.8. Избор на момента и начина на раждане: риск за майката и детето

Трябва да се състави план за раждане с подробности за индукцията, подхода към родовата дейност и следродовото наблюдение. Емоционалният контекст, психологическите грижи и етичните предизвикателства трябва също да бъдат взети предвид. Планът на раждане трябва да бъде описан и разпространен, и да присъства в документите, придружаващи пациентката. За всички умерено и високорискови пациентки задължително трябва да бъде осигурена специфична експертиза и колаборативен подход от сърдечен екип за бременни в специализиран център.

3.8.1. Избор на подходящ момент за раждане

При всички жени със сърдечни заболявания трябва да се вземе предвид индукция на родова дейност при завършени 40 гестационни седмици; това намалява риска от спешно цезарово сечение с 12%, а риска от мъртвораждане с 50% при жени без сърдечни заболявания; ползата вероятно е още по-голяма при жени със сърдечни заболявания,⁹¹ които са с по-висока честота на акушерски усложнения.⁹² Изборът на подходящ момент за индукция зависи от сърдечния статус, акушерската оценка включваща цервикална оценка, състоянието на плода и зрелостта на белите му дробове.

3.8.2. Индукция на родова дейност

Както мисопропростол [25 µg, простагландин E1 (PGE1)], така и динопростон [1–3 mg форма със забавено освобождаване от 10 mg (PGE2)] могат да бъдат използвани безопасно за индукция на родова дейност. Успокоително е, че при жени без сърдечни заболявания високата доза (600 µg) мисопролол няма никакъв ефект върху сърдечните параметри,⁹³ макар че остава теоретичен риск от коронарен вазоспазм и аритмии. Динопростон може да причини дълбока хипотония, но само когато бъде инжектиран на сляпо в ендометриума;⁹⁴ този път на приложение трябва да се избягва. Механични методи, като балон за подготовка (узряване) на шийката, биха могли да бъдат предпочетени при пациентки, при които спадът на системното съдово съпротивление би бил вреден.⁹⁵ Изкуственото разкъсване на околоплодните ципи и инфузия на окситоцин могат да се използват безопасно при жени със сърдечни заболявания.

3.8.3. Вагинално или цезарово раждане

Данните от ROPAC показват, че плановото цезарово сечение не носи полза за майката и има за резултат по-ранно раждане и по-ниско тегло на плода.⁹⁶ Вагиналното раждане е свързано с по-малка кръвозагуба и по-нисък риск от инфекция, венозна тромбоза и емболизъм, поради което трябва да се препоръчва за повечето жени. Цезарово сечение трябва да

се има предвид по акушерски показания или при пациентки, постъпващи с начало на родова дейност и на лечение с перорални антикоагуланти, с тежко изразена аортна патология и с остра рефрактерна СН. Цезарово сечение се препоръчва при тежки форми на БХ (включително синдром на Eisenmenger).

3.8.4. Раждане при антикоагулирани жени (без механична клапа; вижте раздел 5)

При жени с планирано цезарово сечение терапевтичните дози нискомолекулен хепарин (НМХ) могат просто да бъдат пропуснати за 24 часа преди хирургия. Ако раждането трябва да бъде провокирано по-рано, подходящият момент за процедурата може да се ръководи от нивото на анти-Ха активност. При високорискови жени 6 ч. след раждане може да бъде рестартиран терапевтичен НФХ. При жени с умерен или нисък риск може да се приложи единична профилактична доза НМХ – например, в случая с еноксапарин, 20 mg, ако телесното тегло е <50 kg, 40 mg при 50–90 kg, а при жени с повишен индекс на телесната маса могат да бъдат приложени 0.5 mg/kg – 6 ч. след раждането, преди рестартиране на терапевтичен НМХ 12 ч. по-късно.

Ако е планирано вагинално раждане, умерено и високорискови пациентки могат да бъдат превключени на инфузия с НФХ с редовни проверки на aPTT с цел оптимизация на контрола и инфузата да бъде спряна най-малко 4–6 часа преди инжектиране на регионална анестезия или момента на предвиденото раждане. При жени с нисък риск терапевтичният НМХ може да бъде пропуснат за 24 часа преди очакваното раждане. Антикоагулацията може да бъде рестартирана, както е посочено по-горе.

3.8.5. Спешно раждане на фона на терапевтична антикоагулация

Раждането при пациентка, провеждаща терапевтична антикоагулация, носи висок риск от майчина хеморагия. Ако лечението се провежда с НФХ, трябва да се приложи протамин сулфат, като точната доза зависи от начина на приложение и изминалото време след последната доза използван хепарин (моля, вижте позицията на EMA (European Medicines Agency): <https://www.medicines.org.uk/emc/product/8>). В случаи на жени на лечение с НМХ може да се приложи също протамин сулфат; въпреки това, антифактор Ха активността може да остане по-висока, а склонността към хеморагии да персистира.⁹⁷ Известно е, че полуживотът на НМХ е по-дълъг, а абсорбцията след подкожна инжекция е удължена, така че може да се наложи приложение на повторни дози или по-продължителна инфузия на протамин сулфат. Ако пациентката е на лечение с перорални антикоагуланти, се предпочита извършване на цезарово сечение с цел намаляване на риска от фетална интракраниална хеморагия.

Обратимостта на антикоагулацията е по-добре да се осъществи с четирифакторен протромбинов комплекс концентрат, който трябва да се индивидуализира в зависимост от теглото на майката, началната стойност на международното нормализирано отношение (INR) и таргетната стойност на INR,⁹⁸ отколкото с прясна замразена плазма (12–15 mL/kg).⁹⁹ Протромбиновият комплекс трябва да се приложи преди извършване на цезарово сечение, като целта е достигане на INR ≤1.5; нито един от съществуващите алгоритми обаче не е валидиран при бременни жени. Може да се приложи и витамин К (5–10 mg i.v.), но за постигане нормализация на

INR обикновено са необходими 8–12 часа. Приложението на витамин К също така може да има и продължително последствие, поради което ре-антикоагулацията е по-трудна. Плодът може да остане антикоагулиран в продължение на 8–10 дни след спиране на лечението с перорални антикоагуланти при майката и би могъл да има нужда от приложение на прясна замразена плазма, както и на витамин К.

3.8.6. Хемодинамично мониториране по време на раждането

Майчините АН и сърдечна честота трябва да бъдат мониторираны при всички пациентки със сърдечни заболявания. При жени с по-тежко сърдечно заболяване артериалната линия осигурява по-точни данни. Препоръчва се пулсова оксиметрия и непрекъснато ЕКГ мониториране за откриване на ранни признаци на декомпенсация и идентификация на тези, при които раждането трябва да бъде ускорено. Swan-Ganz катетърът носи несигурна полза, води до усложнения и в повечето случаи трябва да се избягва.¹⁰⁰ При някои високорискови пациентки (БХ) може да се вземе предвид мониториране на деснопредсърдното налягане.

3.8.7. Анестезия/аналгезия

Епидуралната анестезия намалява родовата болка и може да се използва за осигуряване на анестезия при цезарово сечение, ако е необходима. Тя обаче може да причини системна хипотония (10%) и трябва да се титрира внимателно, особено при пациентки с обструктивни клапни лезии или понижена камерна функция, които могат да имат полза от инвазивно мониториране на АН. Вливанията на течности трябва да се извършват с повишено внимание.¹⁰¹

3.8.8. Родова дейност

Мобилизацията може да улесни спускането на главата на плода, а латералната декубитална поза може да отслаби хемодинамичното въздействие на компресията върху вена кава от бременната матка.¹⁰² Активната фаза на втория стадий трябва да бъде забавена с 2 часа, което дава възможност за максимално спускане на главата на плода, тъй като това ще скъси активната фаза на втория стадий.^{103,104} Асистираното раждане с форцепс или вакуум помпа може да се използва за допълнително намаляване на майчините усилия, в зависимост от показанията, свързани с подлежащата сърдечна лезия. Препоръчва се непрекъснато електронно мониториране на сърдечната честота на плода.

3.8.9. Цезарово сечение перимортем

В случай на настъпване на остро застрашаващо живота на майката усложнение трябва да се има предвид започване на незабавно раждане. Целта на раждането е подобряване на шансовете за успешна ресусцитация на майката и, но само на второ място, подобряване на преживяемостта на плода. Подобна стъпка се препоръчва ако са изпълнени 24 гестационни седмици от бременността, тъй като преди този момент степента на маточна компресия на вена кава е ограничена, а бебето не се счита за жизнеспособно. Раждането трябва да се осъществи в рамките на 4 минути след сърдечен арест.

3.8.10. Грижи след раждане

Бавната i.v. инфузия на окситоцин (2 U окситоцин приложен за 10 min веднага след раждане, последвани от 12 mU/min за 4 ч.) намалява риска от постпартална хеморагия и има мини-

мално отражение върху сърдечносъдовите параметри.¹⁰⁵ За лечение на постпартална хеморагия могат да се използват PGE106 аналози [сулпростон (100–500 µg/h) и мисопростол (200–1000 µg)]; ергометрин и аналози на простагландин F обаче трябва да се избягват.^{107,108} Сулпростон трябва да се използва с повишено внимание, предвид връзката му със сърдечносъдови и респираторни симптоми. Важно значение имат щателната грижа за долните крайници, използването на еластични чорапи и ранното раздвижване с цел намаляване на риска от тромбоемболизъм. Постпарталният период е свързан със значителни хемодинамични промени и преразпределение на течности, особено през първите 24–48 ч. след раждане, които могат да предизвикат развитие на СН. По тази причина, хемодинамичното мониториране трябва да бъде продължено най-малко 24–48 ч. при рискови пациентки.⁴³ При предшестваща бета-блокада се препоръчва мониториране на сърдечната честота на новороденото в продължение на 48 ч.¹⁰⁹

3.8.11. Кърмене

Лактацията е свързана с нисък риск от бактериемия в резултат на мастит и трябва да се насърчава при пациентки със сърдечни заболявания, когато е възможно. Всички специфични съображения или противопоказания се обсъждат в раздела за заболявания (т.е. раздел 8). Повечето лекарства навлизат в майчиното мляко и така могат да направят кърменето противопоказано (вижте Таблица 7 за подробности относно лекарства и данни за безопасност). Ако е необходимо, лактацията може да се потисне със стандартни дози каберголин (0.25 mg на всеки 12 ч. за 2 дни) или, ако няма достъп до каберголин, бромокриптин (2.5 mg в деня на раждане, последвани от 2.5 mg два пъти дневно за 14 дни).

3.9. Инфекциозен ендакардит

ИЕ се среща рядко, като общата годишна честота се изчислява на 1 на 1000 пациентки с вродени сърдечни заболявания^{110,111} и между 3 и 12 на 1000 при пациентки с клапни протези.¹¹²

3.9.1. Профилактика

Прилагат се същите мерки, както при небременни пациентки.¹¹² Показанията за профилактика по време на раждане са противоречиви и предвид липсата на убедителни доказателства антибиотична профилактика не се препоръчва по време на вагинално или цезарово раждане. За превенция на ендакардит са важни и неспецифичните хигиенни и асептични мерки.¹¹²

3.9.2. Диагностика и оценка на риска

Диагностиката на ИЕ по време на бременност включва същите критерии, както при небременни пациентки.¹¹² Оскъдността на данните е причина за широките изчислени граници на майчина и фетална смъртност, а именно 11–33% и съответно 14–29%.^{111,113,114}

За разлика от хроничните клапни регургитации, острите регургитации, дължащи се на ИЕ, се понасят лошо и често предизвикват прояви на тежка СН. Чести са мозъчните и периферните емболични епизоди.¹¹¹ Всяка бременна пациентка с ИЕ трябва да бъде обсъдена от екип с компетентност за лечение на ендакардит.

3.9.3. Лечение

ИЕ трябва да бъде лекуван по същия начин, както при небременна пациентка.¹¹² Антибиотиците трябва да бъдат прилагани в съответствие с препоръките и определяни от получените резултати от хемокултури и чрез оценка на антибиотична чувствителност, като се вземат предвид потенциалните фетотоксични ефекти на антибиотиците (вижте Таблица 7 за подробности относно лекарствата и данните за безопасност).¹¹⁵ Антибиотиците, които могат да бъдат прилагани през всички триместри на бременността, са пеницилин, ампицилин, амоксицилин, даптомицин, еритромицин, мезлоцилин, оксацилин и цефалоспорици. През всички триместри на бременността има категоричен риск от лечение с аминогликозиди и тетрациклини; следователно те трябва да бъдат използвани само по витални показания.¹¹⁵

Предвид неизбежния риск за плода, вземането на решение за клапна хирургия по време на бременността е особено трудно.¹¹² Спешна хирургия е задължителна при кардиогенен шок или рефрактерна СН в резултат на остра регургитация. Когато хирургията е показана при неконтролирана инфекция или за превенция на емболизъм, индивидуализираният подход включва съпоставяне на риска за фетуса от хирургия и риска от майчини усложнения при изолирано консервативно лечение. Жизнеспособен плод трябва да бъде изроден преди извършване на хирургическо лечение, когато това е възможно. Тези пациентки трябва да бъдат обслужвани в третични центрове, при тесен контакт между ендокардитен екип и екип за бременни.

3.10. Методи за контрацепция, прекъсване на бременността и инвитро фертилизация

3.10.1. Контрацептивни методи

Рискът от използване на конкретен вид контрацепция трябва да бъде съпоставен с риска от забременяване, преценен на базата на модифицираната класификация на СЗО (вижте по-горе),¹¹⁶ която оценява риска от всеки метод при дадено медицинско състояние.¹¹⁷ Най-добре е консултациите по въпросите на бременността да се извършват от обучени кардиолози или акушери и трябва да бъдат дадени от момента на настъпване на менархе, за да се избягва непланирана бременност. Средната възраст на първото полово сношение в Обединеното кралство е 17 години, при ≤30% преди 15 години,¹¹⁸ независимо от наличието на сърдечно заболяване.¹¹⁹ Ключовите фактори са надеждността и рискът от усложнения, най-важните от които са тромбозата и инфекцията. Чрез провеждане на хормонална контрацепция може да се реализират важни неконтрацептивни ползи, включително контрол на менструацията, предпазване от анемия, намаляване на дисменореята и на хиперандрогенизма.¹²⁰

Етинолоестрадиол-съдържащите контрацептиви носят най-висок риск от тромбоза^{121,122} и не се препоръчват при жени с висок риск от тромбоемболично заболяване; те повишават също АН и са противопоказани при бременни с предшестваща хипертония.¹¹⁷ Само прогестините контрацептиви са алтернатива, тъй като те имат малък (имплант или депо инжекция) или никакъв (натоварено с левоноргестрел интраутеринно устройство или перорален дезогестрел) ефект върху коагулационните фактори, АН и липидните нива.¹²³ Пероралният дезогестрел инхибира овулацията, което може да бъде предимство при пациентки с поликисти-

чен овариален синдром, ендометриоза или дисфункционално маточно кървене.

Основаните на левоноргестрел дългодействащи обратими контрацептивни импланти или вътрематочни устройства са най-безопасните и най-ефективните контрацептиви. Инсерцията на вътрематочно устройство обаче може да причини вазовагален отговор; съответно, тя трябва да бъде извършена в болнични условия, особено при пациентки с Fontan и синдром на Eisenmenger. Левоноргестрел-освобождаващото интраутеринно устройство разрежда честотата на менструациите причинявайки аменорея при $\leq 60\%$ от жените, за разлика от медните вътрематочни устройства, които предизвикват по-тежки менструации. По-новите и по-малки вътрематочни устройства на базата на левоноргестрел са по-лесни за поставяне, намалявайки риска от болка и следователно от вазовагален отговор.

Бариерните методи са ненадеждни, но намаляват риска от възпалителни тазови заболявания. Добър подход е комбинирането на бариерни методи и дългодействаща обратима контрацепция (базираща се на левоноргестрел дългодействаща обратима контрацепция, прогестин-освобождаващ имплант или прогестин-освобождаващи вътрематочни устройства).

За спешна контрацепция най-ефективно е медното вътреутеринно устройство, което осигурява допълнително и продължителна контрацепция. Ефективна алтернатива е еднократната доза от 1.5 mg левоноргестрел, ако се приложи в рамките на 72 ч. след непротектиран секс (1.1% неуспех),¹²⁴ без доказателства за повишена честота на тромбоза.¹²⁵ Доказано е, че прогестерон-рецепторният модулатор улипристал ацетат (UPA) е по-ефективен от левоноргестрел. UPA не е свързан с повишен риск от тромбоза.^{126,127}

3.10.2. Стерилизация

Стерилизацията чрез лигиране на тръбите не е неразумно решение, ако бременността е противопоказана или семейството има деца. Лапароскопията не е лишена от рискове при пациенти с БАХ, цианоза и кръвообращение тип Fontan, а рисковете са вероятно по-малко при хистероскопския метод извършен под регионална анестезия.¹²⁸ Вазектомията е ефективен вариант.

3.11. Препоръки

Общи препоръки

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При всички жени с известни или suspectни вродени или придобити сърдечносъдови и аортни заболявания е показана предгестационна оценка на риска и обсъждане. ³⁹	I	C
Препоръчва се при всички жени със сърдечни заболявания в детеродна възраст да се направи количествена оценка на риска преди и след зачеване чрез използване на модифицираната СЗО класификация на майчиния риск. ¹¹	I	C
Препоръчва се високорисковите пациенти да бъдат лекувани в специализирани центрове от мултидисциплинарен сърдечен екип за бременни. ³⁹	I	C
При повишен риск от аномалии на плода се препоръчва да се направи фетална ехокардиография от опитни специалисти. ⁷⁶⁻⁸⁰	I	C
Ехокардиография се препоръчва при всяка бременна пациентка с неизяснени или нови сърдечносъдови признаци или симптоми.	I	C
Ако трябва да се извърши сърдечна хирургия след 24 седмици и преди 37-та седмица на бременността, за майката се препоръчват кортикостероиди. ¹³⁴	I	C

(Продължава)

3.10.3. Методи за прекъсване на бременността

Прекъсване на бременността трябва да се обсъди, ако има висок риск от морбидност и смъртност за майката и/или от фетални аномалии. Ефективни са едновременно лекарствени и хирургичните методи със сходна честота на големи усложнения. По-голямата честота обаче от непредвидено оперативно евакуиране (2.1 vs. 0.6%) дава предимство на хирургичния подход в тази група жени.¹²⁹ Високорисковите пациентки трябва да бъдат обслужени в подходящ център със сърдечна хирургия на място. Прилагат се антибиотици с цел намаляване на риска от ендометрит и едновременно съобразени в посока към осигуряване на ендокардитна профилактика. Медикаментозно прекъсване на бременността трябва да се вземе предвид до 9-та гестационна седмица с помощта на редуцирана доза от 100 mg мисопролол.

3.10.4. Инвитро фертилизация

Честотата на субфертилитета при повечето жени със сърдечни заболявания е подобна на тази сред общата популация,¹³⁰ но грижата за тях е по-сложна. Хистероскопията и лапароскопията могат да бъдат животозастрашаващи процедури при жени с някои форми на сърдечно заболяване (БХ и Fontan) и трябва да се предприемат в центрове с опит за подходяща поддръжка. Асистираната репродукция има допълнителни рискове към тези на самата бременност; свръхулулацията е протромботна и може да бъде усложнена от синдрома на овариална хиперстимулация с изразено преразпределение на течности и дори още по-висок риск от тромбоза. Рискът от овариалната хиперстимулация може да бъде намален чрез внимателно проследяване на цикъла, като се използва ниска доза фоликулостимулиращ хормон в комбинация с антагонист на гонадотропин-освобождаващия хормон, замразяване на всички ембриони или прехвърляне само на един ембрион.¹³¹ Последният вариант се препоръчва категорично при жени със сърдечни заболявания, тъй като многоплодната бременност е свързана с по-големи сърдечносъдови промени¹³² и повече усложнения за майката и плода.¹³³ Бременността и съответно лечение за фертилитет са противопоказани при жени с клас IV на СЗО. При жени със СЗО клас III или тези, които се антикоагулират, рискът от хиперулулация е много висок и трябва да се вземе предвид алтернативата на естествения цикъл на инвитро фертилизация.

(Продължение)

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Като първи избор при повечето пациентки се препоръчва вагинално раждане; вижте по-долу най-важните изключения. ⁹⁶	I	C
При всички жени със сърдечни заболявания при завършване на 40-та седмица на бременността трябва да се вземе предвид индукция на раждането.	IIa	C
При жени с вродени сърдечни заболявания или вродени аритмии, кардиомиопатии, аортни заболявания или генетични малформации свързани със ССЗ трябва да се има предвид генетична консултация. ^{68,71}	IIa	C
Ако ехокардиографията е недостатъчна за окончателна диагноза, трябва да се вземе предвид ЯМР (без гадолиний).	IIa	C
При пациентки с тежка хипертония трябва да се вземе предвид вагинално раждане с епидурална аналгезия и избирано инструментално раждане.	IIa	C
Когато гестационната възраст е ≥ 26 седмици, преди неизбежна хирургия трябва да се вземе предвид раждане. ^{86–88,135}	IIa	C
Раждане с цезарово сечение трябва да се обсъжда при наличие на акушерски показания или при пациенти с дилатация на възходящата аорта >45 mm, тежка аортна стеноза, преждевременна родова дейност на фона на перорални антикоагуланти, синдром на Eisenmenger или тежка сърдечна недостатъчност.	IIa	C
Рентген на гръдния кош може да се има предвид, ако другите методи не дават възможност за изясняване на причината за задух.	IIb	C
Сърдечна катетеризация може да се вземе предвид при много строги показания.	IIb	C
КТ и електрофизиологични изследвания могат да се имат предвид при избрани пациенти с витални показания.	IIb	C
Коронарна байпас хирургия или клапна хирургия може да се вземе предвид по време на бременност, когато консервативната и медицинската терапия е била неуспешна и в ситуации, които застрашават живота на майката или които не са податливи на перкутанно лечение.	IIb	C
По време на раждането не се препоръчва профилактична антибиотична терапия за предпазване от ендокардит. ¹¹²	III	C

^a Клас на препоръките.^b Ниво на доказателственост.

КТ = компютърна томография; ССЗ = сърдечносъдови заболявания; ЯМР = ядрено-магнитен резонанс; СЗО = Световната здравна организация.

4. Вродени сърдечни малформации и белодробна хипертония

4.1. Увод

Вродени сърдечни заболявания са налице при 0.8–0.9% от живородените.^{63,136} Лезиите варират по тежест, но дори и пациентки със сложни малформации сега преживяват до детеродна възраст.¹³⁷ В голямо международно обследване върху бременност и сърдечни заболявания две-трети от случаите са били с вродени сърдечни заболявания, а 5% са били с БХ.^{92,138} Вродените сърдечни малформации и БХ обаче са редки причини за майчина смърт.³

При повечето жени с вродени сърдечни заболявания бременността се понася добре. Рискът при бременност зависи от подлежащия сърдечен дефект, както и от допълнителни фактори, като камерна функция, функционален клас и цианоза. Майчини сърдечни усложнения са налице при ~10% от завършените бременности и са по-чести при майки със сложно заболяване. Пациентките, получаващи усложнения по време на бременността, могат да бъдат и с по-висок риск за късни сърдечни усложнения след бременността.¹³⁹ Акушерски усложнения, като (пре)екламписия, се срещат често. Нарастват и усложненията при поколението, включително аборт, преждевременно раждане и неонатална смърт.

Диагностика. В повечето случаи вродените сърдечни заболявания се диагностицират правилно преди бременност-

та, което дава възможност за пълна оценка на риска преди бременността. Модифицираните СЗО класове (Таблица 3) очертават широк кръг рискови категории.

4.2. Белодробна хипертония и синдром на Eisenmenger

4.2.1. Белодробна хипертония

4.2.1.1. Увод

БХ има много причини и се дефинира с повишено средно белодробно артериално налягане ≥ 25 mmHg при дясна сърдечна катетеризация. Терминът БАХ описва подгрупа с БХ характеризираща се с ЛК налягане на пълнене ≤ 15 mmHg и белодробно съдово съпротивление >3 единици по Wood.²³ Нелекуваната идиопатична БХ води до смърт за среден срок от 2.8 години. БАХ се среща често при жени, а първите клинични прояви могат да се наблюдават при бременност.¹⁴⁰

4.2.1.2. Майчин риск

Изходът при майката, който варира в зависимост от вида БХ се е подобрил с наличието на нови таргетни терапия и използването на екипен мултидисциплинарен подход.^{141–143} Макар че бременността изглежда по-безопасна в днешно време, смъртността остава висока при жените с БАХ (16–30% майчина смъртност).^{137,138} Следователно, препоръката за избягване на бременност остава, а ако е настъпила бременност, трябва да се обсъди прекъсване. Периодът на най-голям риск е пирпериумът и рано след раждане. Тези жени трябва да бъдат об-

служвани от мултидисциплинарен екип с включен специалист по БХ, в експертен център за бременни със сърдечни заболявания. Най-честите причини за смърт са пулмонална хипертонична криза, белодробна тромбоза и десностранна СН. Те могат да настъпят дори и при пациенти с лека симптоматика преди бременността. Рискови фактори за майчина смъртност са: тежест на БХ, късна хоспитализация и може би използване на обща анестезия.¹⁴⁴ Дори и умерени форми на белодробна съдова болест могат да се влошат по време на бременност.¹³⁸ Въпреки че липсва безопасна граница на риска при наличие на повишено белодробно артериално налягане, има мнения, че той е по-малък само при бременни с леко повишено налягане.¹³⁸

4.2.1.3. Акушерски риск и риск за поколението

Има повишена фетална и неонатална (0–30%) смъртност, особено при преждевременно раждане, намален сърдечен дебит на майката и/или хипоксемия.

4.2.1.4. Поведение

Обичайният диагностичен алгоритъм при БХ трябва да бъде приложен, когато бременна пациентка се представи с нови прояви за болестта. Ехокардиографията е основен метод, а другите диагностични стъпки, съответстващи на препоръките при БХ, се планират индивидуално. Инвазивна дясна сърдечна катетеризация се препоръчва при несигурна диагноза и за подпомагане на вземането на важни терапевтични решения. Ако е необходима, тя се извършва в специализиран център. При фамилен случай е подходящо да се направи генетична консултация. За бременната пациентка с БХ е необходимо е да се грижи мултидисциплинарен екип. Тези грижи трябва да се съобразяват с конкретната пациентка и включват много чести контролни прегледи (всяка седмица през третия триместър). При всяко посещение трябва да се прави пълна оценка, включваща кислородна сатурация и оценка на ДК функция. При симптомни пациентки може да се наложи постелен режим и избягване на допълнителни рискови фактори (като пътуване по въздух).

Тромбоемболизъмът е главен рисков фактор и трябва да се има предвид провеждане на антикоагулация (вижте раздел 11). При пациенти със СН може да има нужда от диуретици, а железният дефицит трябва да бъде лекуван.

Бременността при пациентки с БАХ е високорисково състояние и трябва да се приложи активен подход за включване на съвременна терапия. Трябва да се извърши рискова стратификация, както при небременни пациентки. Няма доказателства за полза при сравняване на стъпаловидния подход с ранната комбинирана терапия при бременни пациентки, макар че втората често се предпочита, в съответствие с нашите Препоръки. Босентан и други ендотелин рецепторни антагонисти са свързани с ембриопатия и трябва да се спрат, освен когато това би увеличило силно майчиния риск. Необходим е индивидуализиран подход. Много звена стартират терапия с перорален силденафил. Подгрупата пациентки с истински отговор към вазодилататори, при които терапията с калциеви антагонисти (КА) води до добър контрол, са може би с най-нисък риск и тази терапия трябва да бъде продължена, като и всички i.v. терапии. В раздел 12 се обсъждат различни медикации, включително потенциални взаимодействия с контрацептивни лекарства и антикоагуланти.

4.2.1.5. Раждане

Сърдечният екип за бременни трябва да състави подробен план на раждане, включващ оптимален метод и подходящ момент на раждане. Той трябва да включва постпарталните нужди от интензивни грижи и механична поддръжка. Обик-

новено се предпочита регионална анестезия пред обща анестезия.¹⁴⁵ Точният баланс на течности и оптимизацията на ДК функция са важни детерминанти на клиничния изход. Пациентите остават с висок риск много месеци след раждане и е необходими индивидуализирани съвети относно нуждата от продължаващи терапии и избягване на бъдещи бременности. Терапиите не трябва да бъдат прекъсвани в ранния период след раждане.

4.2.2. Синдром на Eisenmenger

4.2.2.1. Майчин риск

Пациентите с Eisenmenger се нуждаят от специално обсъждане, поради допълнителните усложнения от цианозата, дясно-левия шънт и парадоксалния емболизъм. По време на бременността системната вазодилатация увеличава дясно-левия шънт и намалява белодробния кръвоток, което води до по-голяма цианоза и по-нисък СД. Майчината смъртност е висока (20–50%) и трябва да се обсъди прекъсване на бременността.¹⁴⁶ Прекъсването обаче също носи риск.

4.2.2.2. Фетален риск

Феталният и неонаталният риск са повишени и свързани с майчиния СД и цианозата. Абортите са чести. Майчината хипоксемия е най-важният предиктор за клиничен изход.

4.2.2.3. Поведение

Приложими са много от принципите на грижи при не-Eisenmenger-ова БАХ. Пациентите със синдром на Eisenmenger са с повишен риск от тромбоцитопения, дефицит на витамин К-зависимите фактори на съсирване и кръвоизливи. Необходимо е, следователно, повишено внимание при предписване на антитромбоцитна терапия или НМХ. Доказателствата отнасящи се за използването на модерни терапии са по-слабо установени. Често обаче се предписва силденафил (и други фосфодиестеразни инхибитори, като тадалафил и варденафил) с добавяне на простаноиди при пациенти, които остават симптомни.¹⁴⁷ Необходимо е повишено внимание при предписването на лекарства, които могат да доведат до внезапна системна вазодилатация или риск от парадоксален въздушен емболизъм (i.v. терапии). При пациенти със синдром на Eisenmenger съвременните терапии трябва да бъдат предписвани, само от опитен сърдечен екип за бременни включващ експерт по БХ. Принципиите за провеждане на раждането са както при други форми на БХ описани по-горе.

4.2.3. Цианотични сърдечни заболявания без белодробна хипертония

4.2.3.1. Майчин риск

Цианотичните вродени сърдечни заболявания обикновено се коригират преди бременност, но някои балансирани, иноперабилни или палиативно оперирани случаи достигат детеродна възраст.¹⁴⁸ Майчини усложнения (СН, тромбоза, аритмии и ендокардит) настъпват при $\geq 15\%$ бременни цианотични пациентки. Изходът за майката се определя по-скоро от подлежащото състояние и камерната функция, а не толкова от нивото на кислородна сатурация.

4.2.3.2. Фетален риск

Ако кислородната сатурация е $>90\%$, изходът за плода е обикновено по-добър (10% фетална загуба). Ако кислородната сатурация е $<85\%$, често има ограничен растеж на фетуса, преж-

девременно раждане и фетална смърт, а бременността не трябва да се насърчава (раждане на живо дете само в 12%).¹⁴⁹

4.3. Специфични вродени сърдечни дефекти

4.3.1. Обструкция на левокамерния изходен тракт

Принципите на поведение при надклапна или подклапна обструкция на ЛК изходен тракт са същите като тези при клапна аортна стеноза (АС) (раздел 5). Балонната валвулопластика обаче не е терапевтичен вариант.

4.3.2. Междупредсърден дефект

4.3.2.1. Майчин риск

Бременността се понася добре от повечето жени с коригиран междупредсърден дефект МПД-II (СЗО рисков клас I). При коригирани МПД-II са описани тромбоемболични усложнения (5%). Настъпват предсърдни аритмии, особено в по-зряла възраст, ако МПД-II не е коригиран или затворен.¹⁵⁰

4.3.2.2. Акушерски риск и риск за поколението

При жени с некоригиран МПД-II може би се среща по-често прееклампсия и намалено тегло.

4.3.2.3. Поведение

При МПД-II, по време на бременност може да бъде извършено затваряне с катетърно устройство, но рядко има показания за това. Ако се осъществи затваряне с устройство, ще е необходима анти тромбоцитна терапия. Няма показания за затваряне с цел превенция на парадоксален емболизъм. При жени с остатъчен шънт превенцията на венозна стаза (компресивни чорапи и свеждане до минимум на легловия режим) е важна. Необходими са допълнителни мерки, за да се избегне проникване на въздух през мястото на i.v. апликация.

4.3.3. Междукामерен дефект

4.3.3.1. Майчин риск

Малки или коригирани камерни септални дефекти МКД (без левостранна сърдечна дилатация или камерна дисфункция) носят нисък риск от усложнения по време на бременност (СЗО клас I и II).

4.3.3.2. Акушерски риск и риск за поколението

Няма доказателства за повишен акушерски риск.

4.3.3.3. Поведение

Пациентите трябва да бъдат прегледани обикновено един или два пъти през бременността с насоченост за БХ.

4.3.4. Атриовентрикуларен септален дефект / частичен A-V канал /

4.3.4.1. Майчин риск

След корекция на този дефект бременността обикновено се понася добре (СЗО рисков клас II-III). Описани са обаче аритмии и влошаване на атриовентрикуларната клапна регургитация. Рискът от СН е нисък и съществува само при жени с тежка регургитация или нарушена камерна функция.

4.3.4.2. Акушерски риск и риск за поколението

Съобщава се за смъртност при поколението в 6% от случаите, главно поради рецидивизиране на вроденото заболяване.

4.3.4.3. Поведение

Препоръчва се проследяване най-малко веднъж на всеки триместър. То трябва да зачести до веднъж или два пъти месечно при пациенти със сигнификантна клапна регургитация или нарушена камерна функция.

4.3.5. Коарктация на аортата

4.3.5.1. Майчин риск

Бременността често се понася добре от жените след корекция на коарктацията на аортата (КоА) (СЗО рисков клас II). При жени с некоригирана КоА и коригирани, които имат системна хипертония, остатъчна КоА или аортни аневризми са с повишен риск от усложнения, включително дисекация. Другите рискови фактори включват аортна дилатация и бicuspidна аортна клапа.

4.3.5.2. Акушерски риск и риск за детето

Има съобщения за повече хипертонични усложнения, включително прееклампсия и аборт.

4.3.5.3. Поведение

Наложителен е строг надзор на АН и е показано проследяване най-малко веднъж на всеки триместър. Хипертонията трябва да бъде лекувана и трябва да се вземат мерки за избягване на плацентарна хипоперфузия при тези с остатъчна коарктация. По време на бременността е възможно извършване на перкутанна интервенция за рекоарктация (с помощта на покрит стент), но това трябва да бъде осъществено само при рефрактерна хипертония или реален риск за майката или плода.

4.3.6. Заболявания на пулмоналната клапа и на деснокамерния изходен тракт

4.3.6.1. Майчин риск

Пулмоналната (клапна) стеноза (ПС) по принцип се понася добре. Тежката стеноза обаче може да доведе до усложнения, включително ДК недостатъчност и аритмии. Тежката пулмонална регургитация е идентифицирана като независим предиктор на майчини усложнения, особено при пациенти с нарушена ДК функция.

4.3.6.2. Акушерски риск и риск за поколението

Няма доказателства за повишен акушерски риск.

4.3.6.3. Поведение

Леката и умерената ПС са нискорискови лезии (СЗО рисков клас I и II) и две или три контролни прегледа са достатъчни. При пациенти с тежка ПС се препоръчва веднъж или два пъти месечно сърдечна оценка с акцентирание върху ДК функция. При тежко симптомна ПС, която не се повлиява от медикаментозна терапия и постелен режим, може да бъде подходящо извършване на перкутанна валвулопластика.

4.3.7. Вродена аортна стеноза

АС, аортната дилатация и бicuspidната аортна болест се обсъждат в раздели 5 и 6.

4.3.8. Тетралогия на Fallot

4.3.8.1. Майчин риск

Жените с коригирана тетралогия на Fallot обикновено понасят добре бременността (СЗО рисков клас II). Докладвани са сърдечни усложнения при 8% от пациентките с коригирана

болест, особено при тези, които са вземали лекарства преди бременността.¹⁵¹ Аритмиите и СН са най-честите усложнения. Тромбо-емболизъмът и ендокардитът са по-редки. Рискови фактори са дисфункция на ДК и/или умерена до тежка пулмонална регургитация. Предишни бременности може да са свързани с персистиращо нарастване на ДК размери и дългосрочни сърдечни усложнения.

4.3.8.2. *Акушерски риск и риск за поколението*

Рискът от усложнения при поколението е повишен, по-специално ограничен фетален растеж.¹⁵² Преди бременност трябва да се направи скрининг на майката за 22q11 делеция.

4.3.8.3. *Поведение*

Контролен преглед на всеки триместър е достатъчен при повечето пациенти. При жени с тежка пулмонална регургитация има показания за оценка веднъж или два пъти месечно. Ако по време на бременността се появи ДК недостатъчност, трябва да бъде започнато лечение с диуретици и да се препоръча постелен режим. При тези, които не се подобряват от консервативното лечение, може да се вземе предвид ранно раждане или рядко транскатетърна клапна имплантация.

4.3.9. Аномалия на Ebstein

4.3.9.1. *Майчин риск*

При жени с неусложнена аномалия на Ebstein бременността често се понася добре (СЗО рисков клас II). Симптомни пациенти с цианоза и/или СН трябва да бъдат посъветвани да не забременяват. Наблюдаваните хемодинамични проблеми до голяма степен зависят от тежестта на трикуспидалната регургитация (ТР) и от ДК функция. Често се среща цианоза (дължаща се на МПД/персистиращ форамен овале) и аритмии, дължащи се на аксесорни пътища. Има и повишен риск от СН и преждевременно раждане.¹⁵³

4.3.9.2. *Акушерски риск и риск за поколението*

Феталният и неонаталният изход са свързани с кислородната сатурация и СД на майката.

4.3.9.3. *Поведение*

Дори тежка ТР със СН може обикновено да бъде овладяна медикаментозно по време на бременност. Жени с междупредсърдно шънтиране могат да развият прогресираща цианоза по време на бременността и да бъдат с повишен риск от парадоксален емболизъм, а това трябва да се преценява при всеки преглед.

4.3.10. Транспозиция на големите артерии

4.3.10.1. *Майчин риск*

При пациенти с транспозиция на големите артерии (ТГА) рискове свързани с бременността могат да имат жени след предшествваща оперативна корекция по Senning и Mustard, а не артериален суич. Макар че много жени след операция по Senning и Mustard понасят бременността относително добре, съществува повишен риск от развитие на аритмии (понякога животозастрашаващи) и СН (СЗО рисков клас III). Има описания и за необратимо влошаване на ДК функция и влошаване на ТР.^{154,155} Пациенти с повече от умерено нарушена ДК функция или повече от умерена ТР трябва да бъдат съветвани да не забременяват.

4.3.10.2. *Акушерски риск и риск за поколението*

Рискът от ниско тегло при раждане и преждевременно раждане е 38%.

4.3.10.3. *Поведение*

Необходима е преценка веднъж или два пъти месечно, фокусирана върху системната ДК функция и аритмията. Може да са необходими диуретици и други терапии за СН.

4.3.10.4. *Операция за артериален суич*

Рискът при бременност изглежда е нисък при тези пациенти в добро клинично състояние преди бременността и запазена камерна функция. Жените с дилатирана нео-аорта се нуждаят от по-строго наблюдение. Макар че сега това е най-честата операция при ТГА, данните за изхода от бременността са оскъдни.

4.3.11. Вродена коригирана транспозиция на големите артерии

4.3.11.1. *Майчин риск*

При пациентки с вродена коригирана ТГА (наричана още AV и вентрикуло-артериална дискордантност) рискът зависи от функционалния статус, камерната функция и наличието на аритмии и придружаващи лезии (като МКД и пулмонална клапна стеноза). Усложненията включват аритмии и СН (СЗО рисков клас III). Тези пациентки са предразположени и към развитие на AV блок. Около 10% от пациентките са с необратимо влошена ДК функция.^{148,156} Пациентки с NYHA (New York Heart Association) клас III или IV, с камерна дисфункция [изтласкваща фракция (ФИ) <40%] или тежка ТР трябва да бъдат съветвани да не забременяват.

4.3.11.2. *Акушерски риск и риск за поколението*

Честотата на феталната загуба е по-висока, особено ако има цианоза.

4.3.11.3. *Поведение*

За целите на проследяването се препоръчва на пациентките да се правят чести контролни ехографии за оценка на системната ДК функция (всеки 4–8 седмици) и оценка на симптоматиката и сърдечния ритъм.

4.3.12. Циркулация на Fontan

4.3.12.1. *Майчин риск*

Пациенти с кръвообращение по Fontan са с повишен риск от проблеми с фертилитета, но може и да настъпи успешна бременност. Това обаче са високорискови до много високорискови бременности (СЗО рисков клас III или IV). Не са редки предсърдните аритмии и влошаването на класа по NYHA. Пациентки със сатурация <85%, потисната камерна функция, умерена до тежка атриовентрикуларна регургитация, рефрактерна аритмия или протеин-губеща ентеропатия трябва да бъдат съветвани да не забременяват (СЗО IV).

4.3.12.2. *Акушерски риск и риск за поколението*

Пациентки с Fontan са с висок риск от абортване (30%).¹⁵⁷ Често настъпват хеморагии преди или по време на раждане.¹⁵⁸ Има повишен риск от преждевременно раждане, плодът да е по-малък за гестационната си възраст и неонатална смърт.¹⁵⁹

4.3.12.3. *Поведение*

При пациенти с Fontan се препоръчват чести прегледи по време на бременността (веднъж месечно) и през първите седмици след раждането. Пациентите с Fontan са с повишен риск от тромбоемболични усложнения и трябва да се има предвид провеждане на терапевтична антикоагулация (съобразена с хеморагичния риск). Предсърдните аритмии

трябва да бъдат лекувани своевременно, което често налага електрическа кардиоверсия.

4.4. Препоръки

Препоръки при бременност и пулмонална артериална хипертония

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се дясна сърдечна катетеризация с цел потвърждаване на диагнозата БАХ (група 1). Тя може да бъде извършена по време на бременността, но при много строги показания. ¹⁰	I	C
При бременни пациенти с хронична тромбоемболична пулмонална хипертония се препоръчва НМХ в терапевтични дози.	I	C
Ако пациентка с БАХ забременее на фона на таргетни терапии за БХ, трябва да се обсъди спиране на ембриотоксичните лекарства, като се вземат предвид рисковете от тяхното спиране.	IIa	C
При нелекувани преди това бременни пациентки с БАХ трябва да се предвиди инициране на лечение. ²³	IIa	C
Не се препоръчва бременност при пациентки с БАХ. ¹¹⁹	III	B

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

НМХ = нискомолекулен хепарин; БАХ = белодробна артериална хипертония; БХ = пулмонална хипертония.

Препоръки при вродени сърдечни малформации

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Пациентки със системна дясна камера (Mustard/Senning или вродено коригирана TGA, в NYHA клас III/IV, дисфункция на системната камера (ФИ <40%) или с тежка ТР трябва да бъдат съветвани да не забременяват.	IIa	C
При пациентки с Fontan по време на бременност трябва да се вземе предвид антикоагулационно лечение.	IIa	C
Симптомни пациентки с аномалия на Ebstein със сатурация <85% и/или сърдечна недостатъчност трябва да бъдат съветвани да не забременяват.	IIa	C
При пациентки с циркулация на Fontan и сатурации <85%, потисната камерна функция, умерена-тежка AV регургитация, рефрактерна аритмия или протеин-губеща ентеропатия не се препоръчва бременност.	III	C

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

AV = атриовентрикуларна; ФИ = изтласкваща фракция; NYHA = Ню-Йоркската сърдечна асоциация; TGA = транспозиция на големите артерии; ТР = трикуспидална регургитация.

5. Болести на аортата

Няколко наследствени заболявания засягат гръдната аорта предразполагайки пациентите към образуване на аневризми и аортна дисекция. Те включват наследствени болести на гръдна аорта, включително синдроми (синдром на Marfan, Loeys-Dietz синдром, остеоаневризмален синдром и съдов Ehlers-Danlos синдром) или несиндромни наследствени болести на гръдна аорта (т.е. само аортна аневризма). Редовно се откриват нови гени. Други форми на вродени сърдечни заболявания (напр. тетралогия на Fallot и KoA) могат също да бъдат придружени от аортна дилатация и накрая може да настъпи ненаследствена аортна патология.¹⁶⁰ Рискови фактори за аортна дилатация са хипертония и напреднала майчина възраст. Бременността е високорисков период за всички пациенти с аортна патология, която се среща рядко по време на бременност, но е свързана с много висока смъртност.^{161,162} Повечето смъртни случаи настъпват при жени, за които не се е знаело предварително, че имат аортопатия. Повечето от тези жени имат наследствени заболявания, така че трябва да бъде взета аутопсионна тъкан за генетичен анализ, а на семействата трябва да се предложи да бъдат подложени на скрининг. Има вече публикувани препоръки за диагностика и лечение при пациенти със заболявания на торакалната аорта.^{163,164}

5.1. Риск за майката и детето

Хемодинамичните и хормоналните промени по време на бременност увеличават податливостта към дисекция.¹⁶⁵ Дисекцията настъпва най-често през последния триместър на бременността (50%) или ранния следродов период (33%). Всички жени с генетично доказан синдром или фамилна аортна патология трябва да бъдат осведомени относно риска за дисекция и риска от рецидивирание и преди бременност да бъдат подложени на цялостна оценка, включително образна диагностика на цялата аорта (вижте раздел 3). Когато се прави оценка на аортните диаметри, трябва да се има предвид телесната площ, особено при дребни жени. Паритетът изглежда е свързан с увеличен аортен диаметър.¹⁶⁶ Ефектът на бременността върху аортната дилатация не е ясен.^{167,168} Диагнозата аортна дисекция трябва да се вземе предвид при всички пациенти с гръдна болка по време на бременността.

5.2. Специфични синдроми

Смята се, че синдромът на Marfan засяга 1 на 5000 души. Маркар че честотата на бicuspidната аортна клапа е по-голяма (1–2% от населението), свързаните с нея аортни усложнения не са чести и са отговорни само за 6% от дисекциите тип А по време на бременност.¹⁶⁹

5.2.1. Синдром на Marfan

Рискът като цяло при жена със синдром на Marfan получила аортна дисекция във връзка с бременност е ~3%.¹⁷⁰ Размерите на аортата са главна детерминанта на риска, но дори и жени с аортен корен <40 mm имат 1% риск от дисекция.^{170,171} Въпреки ограничените данни, бременност трябва да се избягва при пациентки с Marfan с диаметър на аортния корен >45 mm, тъй като рискът от дисекция е висок. Когато аортата е 40–45 mm, трябва да се вземат предвид други фактори, като фамилна анамнеза за дисекция и скоростта

на нарастване на диаметъра на аортата.¹⁶³ Има риск и от дистална аортна дисекация и дисекация на други съдове. По тази причина, дори и след успешно протезиране на аортния корен, пациентките остават с повишен риск от последващи усложнения.¹⁷² Проучвания, посветени на потенциалното нарастване на диаметъра на аортата по време на бременност при пациентки с Marfan, са показали противоречиви резултати. Някои от тях не установяват значимо увеличение на аортния диаметър, докато други показват нарастване с ≥ 3 mm и частичното му намаление след раждане.^{167,168,173}

Други важни сърдечни усложнения включват прогресираща митрална регургитация, (MP) дължаща се на митрален клапен пролапс, новопоявила се аритмия и СН, дължаща се на камерна дисфункция.^{174,175} Акушерските усложнения са също по-чести, включително преждевременна руптура на околоплодния мехур.¹⁹

5.2.2. Бикуспидна аортна клапа

Аортна дилатация се наблюдава при $\leq 50\%$ от пациентите с бикуспидна аортна клапа, а и може да настъпи дори и когато клапната функция е нормална. Дилатацията може да засегне дисталната част на асцендентната аорта, която не може да бъде добре визуализирана с ехокардиография. Ако не е видима с ехокардиография, преди бременността трябва да се извърши ЯМР или КТ. Рискът от дисекация е малък. Вариант на бикуспидната аортна клапна морфология, аортната дилатация, както и съчетание с КоА се определят като рискови фактори.¹⁷⁶ Бременността трябва да се избягва, когато аортният диаметър е >50 mm.

5.2.3. Съдов синдром на Ehlers–Danlos

Сериозни съдови усложнения настъпват почти винаги при синдром на Ehlers–Danlos тип IV (съдов). Майчината смъртност е значителна и се дължи на маточна руптура или на дисекация на големи артерии и вени. Следователно, при жени с този синдром, бременността се разглежда като много високорискова и не се препоръчва.¹⁷⁷ Жените трябва да бъдат информирани за всички последствия и да участват във вземането на решение, когато планират бременност.

5.2.4. Синдром на Turner

Синдромът на Turner е свързан с повишен риск от вродени сърдечни заболявания, аортна дилатация, хипертония, диабет и атеросклеротични прояви.¹⁷⁸ Аортна дисекация настъпва рядко при синдром на Turner, но е шест пъти по-чест в по-млада възраст, отколкото сред общото население.¹⁷⁹ Рискови фактори за аортна дисекация са аортна дилатация, бикуспидна аортна клапа и КоА.^{20,180} Когато индексът на аортния размер е >25 mm/m², трябва да се избягва бременност. След хирургия на аортния корен пациентът също остава с риск от дисекация тип В. При пациентки с мозаичен Turner е възможно да настъпи спонтанна бременност (0.5–10%), но в днешно време бременността се дължи най-често на техники за подпомагане на фертилитета. Преди започване на лечение за евентуално забременяване се препоръчва провеждане на сърдечносъдова преценка. При всички пациентки с Turner е наложително да се осъществява добър контрол на АН и диабета, особено по време на бременност.¹⁷⁸

5.2.5. Други автозомни доминантни аортопатии

С подобряване на генотипизирането се съобщават серия от нови аортопатии. Те включват синдромни и несиндромни

наследствени аортни болести. Тези състояния се считат за високорискови, особено когато аортата е дилатирана, а могат да имат и мултисистемно участие с допълнителни рискове, като руптура на матката.^{181–184}

5.3. Поведение

5.3.1. Проследяване и лекарствена терапия

В зависимост от аортния диаметър, пациентките с аортна патология трябва да бъдат проследени с ехокардиография на редовни интервали през цялата бременност и 6 месеца след раждането. При жени с висок риск от дисекация или с вече тежко дилатирана аорта се налага мониториране всеки месец, докато при нискорискови жени със само леко дилатирана аорта изглежда разумно проконтролиране на всеки 12 седмици. Когато е необходимо, може да се използва сърдечен ЯМР без контраст. Бременността трябва да се проследи от кардиолог и акушер, които са обучени за разпознаване на възможни усложнения. Препоръчва се стриктен контрол на АН, а когато е необходимо, трябва да бъде инициирано безопасно за плода антихипертензивно лечение.¹⁸⁵ При жени с наследствени болести на гръдната аорта трябва да се провежда бета-блокерна терапия през цялата бременност. При пациентки с Ehlers–Danlos синдром тип IV се препоръчва целипролол (също и при нормотензивни жени), поради много високия риск от дисекации и същевременно доказана полза при небременни пациентки.¹⁸⁶ Когато майката взема бета-блокери, трябва да се проследи растежа на плода.

5.3.2. Интервенции

Когато по време на бременност се развива прогресивна дилатация преди плодът да е станал жизнеспособен, трябва да се вземе предвид хирургично лечение с плод в матката. Когато плодът е жизнеспособен, препоръчваният подход е цезарово раждане, последвано директно от аортна хирургия (раздел 3). Цезаровото сечение трябва да се извърши в болница, в която има условия за кардиоторакална хирургия и интензивно неонатално лечение.

При пациенти с остри аортни усложнения по време на бременността поведението включва по възможност медицинско лечение и, ако е необходимо, хирургична или катетърна интервенция.

Аортната дисекация тип А по Stanford по време на бременност представлява хирургична спешност. Опитни кардиоторакални, кардиологични и кардио-анестетични лекари трябва да действат бързо с цел изграждане на плода (ако е жизнеспособен) с цезарово сечение в специализиран кардиоторакален център и директно да преминат към коригиране на дисекацията. Ако бебето не е жизнеспособно, трябва да се извърши аортна операция без отстраняване на плода. Маркер за изходът за майката е добър, феталната смъртност е 20–30%.¹⁸⁷

В случай на неусложнена тип В аортна дисекация се препоръчва консервативно лечение със стриктен контрол на АН с помощта на позволени по време на бременността лекарства.¹⁸⁸

Напоследък, като нов подход при усложнена тип В аорта дисекация, се предлага торакална ендоваскуларна аортна интервенция. Съобщават се обещаващи средносрочни резултати.¹⁸⁹ Изходът при торакална ендоваскуларна аортна интервенция по време на бременност обаче е описана само

Таблица 5: Аортни заболявания

	Марфан ^{19,175}	Бикуспидна аорта клапа ¹⁷⁶	Loeys–Dietz ^{182–184}	Turner ^{178,179}	Съдов Ehlers–Danlos ²⁶
Локализация на ане- вризмата/ дисекцията	Навсякъде (синуси на Valsalva)	Възходяща аорта	Навсякъде	Възходяща аорта, дъга и нисходяща аорта	Навсякъде
Риск от дисе- кация	Висок: 1–10%	Нисък: <1%	Висок: 1–10%	Висок: 1–10%	Висок: 1–10%
Коморбид- ност	Дурални аномалии Митрална регургита- ция Сърдечна недоста- тъчност Аритмии	Аортна стеноза или регургитация	Дурални аномалии Митрална регургита- ция	Нисък ръст Безплодие Хипертония Диабет Бикуспидна аортна клапа Коарктация	Дурални аномалии Руптура на матката
Съвет да не се забремене- нява	Възходяща аорта >45 mm (или >40 mm при фамилна анамнеза за дисе- кация или внезапна смърт)	Възходяща аорта >50 mm	Възходяща аорта >45 mm (или >40 mm при фамилна анам- неза за дисекция или внезапна смърт)	Индекс на аортния размер >25 mm/m ²	Всички пациентки

при малък брой случаи,¹⁹⁰ като тя не се препоръчва в случай на генетична аортопатия.^{191–193}

5.3.3. Раждане

Основната цел на подхода по време на раждане при пациентки с увеличение на асцендентната аорта е да бъде намален сърдечносъдовия стрес. Ако жената е била на лечение с бета-блокери по време на бременността, те трябва да бъдат продължени в перипарталния период.

Ако диаметърът на асцендентната аорта е 40–45 mm, може да се предприеме вагинално раждане с ускорен

втори стадий и регионална анестезия с цел превенция на пикове на АН, които могат да предизвикат дисекция. При тези пациентки на базата на индивидуални особености може като подход за раждане да се вземе предвид и цезарово сечение. Цезарово сечение трябва да се обсъжда, когато аортният диаметър надхвърля 45 mm и се препоръчва при пациентки със съдов синдром на Ehlers–Danlos тип IV, или остра или хронична аортна дисекция.

Таблица 5 предлага обзор на специфичните синдроми на аортно заболяване.

5.4. Препоръки

Препоръки за поведение при аортни заболявания

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При всички аортни заболявания		
Препоръчва се жени с аортно заболяване да бъдат консултирани по отношение на риска от аортна дисекция. ^{19,178}	I	C
Препоръчва се образна диагностика на цялата аорта (КТ/ЯМР) преди забременяване при пациентки с генетично доказан аортен синдром или с известно аортно заболяване. ⁵³	I	C
При пациентки с бикуспидна аортна клапа се препоръчва образна диагностика на възходящата аорта преди забременяване.	I	C
Когато жена с (анамнеза за) дисекция на известна аортна дилатация или генетично предразположение към дисекция забременее, препоръките са за строг контрол на артериалното налягане. ¹⁸⁵	I	C
При пациентки с дилатация на възходящата аорта по време на бременност и 6 месеца post-partum се препоръчва контролна ехокардиографска образна диагностика на всеки 4–12 седмици (в зависимост от диагнозата и тежестта на дилатацията). ¹⁹⁴	I	C
Като образна диагностика при бременни жени с дилатация на дисталната възходяща аорта, аортната дъга или нисходящата аорта се препоръчва ЯМР (без гадолиний). ⁵³	I	C
Препоръчва се при всички жени с дилатация на аортата или (анамнеза за) аортна дисекция раждането да става в опитен център със сърдечен екип за бременни, където е налице кардиоторакална хирургия.	I	C
При пациентки с възходяща аорта <40 mm се препоръчва вагинално раждане. ⁹⁶	I	C
При пациентки с възходяща аорта >45 mm трябва да се обсъжда раждане с цезарово сечение.	IIa	C

(Продължава)

(Продължение)

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При пациентки с (анамнеза за) аортна дисекция трябва да се обсъжда раждане с цезарово сечение.	IIa	C
Ако по време на бременност аортният диаметър е >45 mm и нараства бързо, трябва да се има предвид профилактична операция.	IIa	C
При жизнеспособен плод, преди належаща хирургия, трябва да се има предвид раждане. ⁹⁶	IIa	C
При пациенти с аорта 40–45 mm трябва да се обсъжда вагинално раждане с епидурална анестезия и ускорен втори стадий.	IIa	C
При пациентки с аорта 40–45 mm може да се обсъжда цезарово сечение.	IIb	C
Бременност не се препоръчва при пациентки с (или анамнеза за) аортна дисекция.	III	C
При жени с аортно заболяване, когато е възможно, не се препоръчва употреба на ергометрин.	III	C
При специфични синдроми		
При пациентки със съдов синдром на Ehlers–Danlos се препоръчва целипролол. ¹⁸⁶	I	C
При жени със синдром на Marfan и други наследствени аортни заболявания трябва да се има предвид терапия с бета-блокери през цялата бременност.	IIa	C
Бременност не се препоръчва при пациентки с тежка дилатация на аортата (наследствени заболявания на гръдната аорта: при синдром на Marfan >45 mm, при бicuspidна аортна клапа >50 mm или >27 mm/m ² телесна повърхност или при синдром на Turner с индекс на аортен размер >25 mm/m ² телесна повърхност). ^{19,20}	III	C
Бременност не се препоръчва при пациентки със съдов Ehlers–Danlos синдром. ²⁶	III	C

^a Клас на препоръките.^b Ниво на доказателственост.

KT = компютърна томография; ЯМР = (образна диагностика с) ядрено-магнитен резонанс.

6. Клапни сърдечни болести

В детеродна възраст клапните сърдечни заболявания често се дължат на ревматична сърдечна болест, особено в страни с ниски–средни доходи. Механичните клапни протези поражда специфични проблеми през бременността.^{92,195,196} Оценката на риска и поведението трябва да отчитат наличните ресурси в страните с ниски–средни доходи.

6.1. Стенотични клапни лезии

При стенотични клапни заболявания повишеният СД води до покачване на трансвалвуларния градиент с ~50%, най-вече между първия и втория триместър,¹⁹⁷ което увеличава риска от майчини и фетални усложнения.^{29,42,198}

6.1.1. Митрална стеноза

6.1.1.1. Майчин риск

Леката митрална стеноза (МС) по принцип се понася добре.^{198,199} СН настъпва при една-трета от бременните жени с клапна площ ≤1.0 cm² и при половината от тези с клапна площ ≤1.5 cm²,¹⁹⁹ най-често през втория триместър, дори и при липса на симптоматика преди бременността.¹⁹⁸ Персистиращото ПМ, макар и рядко (<10%), може да предизвика СН и тромбоемболични усложнения.^{199,200} Смъртността е 0–3% в западните страни^{198–200} и по-висока в страни с ниски–средни доходи.^{201,202} NYHA клас ≥II, систолно белодробно артериално налягане >30 mmHg, тежка стеноза и по-късна възраст са свързани с по-голяма честота на усложнения при майката.¹⁹⁹

6.1.1.2. Акушерски риск и риск за детето

Рискът от развитие на СН перипартум зависи от симптоматиката и налягането в белодробната артерия.¹⁹⁴ Преждевременно раждания са 20–30%, забавянето на вътрематочния растеж – 5–20%, а феталната смърт е 1–5%.^{198–200,203} Рискът за детето е по-висок при жени в NYHA клас III/IV през бременността.^{29,194}

6.1.1.3. Поведение

Диагностика. МС се счита за клинично значима, ако клапната площ е ≤1.5 cm².^{204,205} Референтното измерване на тежестта на МС е планиметрично; измереното с Doppler полувреме на налягането е по-малко надеждно, но може да се използва по време на бременност.^{204,205} Средният градиент и белодробното артериално налягане са основи за оценка на хемодинамичните последиствия и прогнозата.^{204,205} Преценката на митралната анатомия и придружаващата регургитация е важна, когато се има предвид провеждане на перкутанна митрална комисуротомия.^{204,205} Преди бременност, работната проба е полезна за оценяване на обективната поносимост към усилие и работната ехокардиография може да осигури допълнителна информация.

Медикаментозна терапия. При развитие на симптоматика или клинично сигнификантна БХ (ехокардиографски изчислено налягане в белодробната артерия ≥50 mmHg), физическата активност трябва да бъде ограничена и трябва да се започнат бета-1-селективни блокери (за предпочитане метопролол или бисопролол).⁵ Диуретици могат да се използват при персистиране на симптоматиката, но да се избягват високи дози (вижте таблица „Препоръки за лекарствена употреба по време на бременност“).⁵ В случай на пароксизмално или перманентно ПМ, левопредсърдна тромбоза или прекаран

емболизъм се препоръчва съобразена с клиничните обстоятелства и термина антикоагулация с НФХ, НМХ или витамин К антагонист.⁵ Антикоагулация трябва да се провежда при жени в синусов ритъм със сигнификантна МС и спонтанен ехокардиографски контраст в лявото предсърдие, голямо ляво предсърдие ($\geq 60 \text{ mL/m}^2$) или застойна СН.

Интервенции. Всички пациентки със сигнификантна МС трябва да бъдат посъветвани да не забременяват, а интервенцията, за предпочитане перкутанна интервенция, трябва да се провежда преди бременността, дори и при липса на симптоматика, а още по-категорично при клапна площ $<1.0 \text{ cm}^2$.^{198,204}

Перкутанна митрална комисуротомия при бременност се предпочита да се извърши след 20-та гестационна седмица само при жени с NYHA клас III/IV и/или систолно белодробно артериално налягане $\geq 50 \text{ mmHg}$, въпреки оптималното медикаментозно лечение, при липса на противопоказания (вижте таблица „Общи препоръки“).²⁰⁴ Закритата комисуротомия остава алтернатива в страните с ниски-средни доходи. Поради риска за плода, операцията на открито сърце трябва да бъде проведена само за случаи, в които всички останали мерки са се провалили, а животът на майката е застрашен.²⁰⁶

Проследяване през бременността. Препоръчва се клиничен и ехокардиографски преглед всеки месец или на двумесечие, в зависимост от хемодинамичната поносимост. При лека МС се препоръчва оценка на всеки триместър и преди раждането.

Родова дейност и раждане. При пациентки с лека МС и при пациентки със значима МС в NYHA клас I/II без БХ се дава приоритет на вагиналното раждане. Цезарово сечение по принцип се взема има предвид при пациенти, които са NYHA клас III/IV или имат БХ, или при които не може да се направи перкутанна митрална комисуротомия или тя е била неуспешна.

Проследяване и прогноза след раждането. В дните след раждането е необходимо строго проследяване. Късната прогноза зависи главно от риска за прогресиране на стенозата или рестенозата след комисуротомия и е мотив за редовно проследяване.²⁰⁴

6.1.2. Клапна аортна стеноза

Главна причина за АС е бикуспидна аортна клапа, следвана от ревматична сърдечна болест.

6.1.2.1. Майчин риск

Сърдечната болестност е свързана с предварителната тежест и симптоматика на АС.²⁰⁷ СН се среща рядко ($<10\%$) при жени с умерена АС и при тези, които са били безсимптомни преди бременността, но се установява при една от четири симптомни пациентки.²⁰⁷ Дори и при пациентки с тежка АС, бременността често се понася добре, ако предшестващата поносимост към натоварвания е била нормална. Смъртността сега е рядка, ако се приложи внимателен подход.^{194,198,207–209} Аритмиите са редки.²⁰⁶ Жени с бикуспидна аортна клапа имат нисък риск от аортна дисекция, ако аортният диаметър е $<50 \text{ mm}$ (раздел 5.2).

6.1.2.2. Акушерски риск и риск за поколението

Акушерските усложнения може да са по-чести при пациентки с тежка АС.^{207,209} Раждане преди термина, забавяне на вътрематочния растеж и ниско тегло при раждане се срещат при 20–25% от поколението при майки с умерена и тежка АС и нарастват при тежка АС.²⁰⁷ Помятанятия и феталната смъртност са $<5\%$. Рискът от генетична трансмисия на мал-

формации на ЛК изходен тракт оправдава извършване на фетална ехокардиография при АС дължаща се на бикуспидна аортна клапа.⁵

6.1.2.3. Поведение

Диагностика. Тежестта на АС се преценява чрез комбинацията от зависими от кръвотока индекси и клапната площ.^{204,205} При безсимптомни пациентки се препоръчва работна проба преди бременността с цел оценка на поносимостта към натоварване, отговора на АН и проследяване за поява на аритмии, а ехокардиографията с натоварване може да осигури допълнителна информация. При жени с бикуспидна аортна клапа аортните диаметри трябва да се оценят преди и по време на бременността.

Медицинска терапия. Има показания за медикаментозно лечение и ограничаване на натоварването, ако през бременността настъпи СН. Диуретици могат да се приложат при симптоми на застой.

Интервенции. Всички симптомни пациентки с тежка АС или безсимптомни пациентки с нарушена ЛК функция или патологична работна проба трябва да бъдат посъветвани да не забременяват, а хирургия трябва да се проведе преди бременност.^{10,204} При безсимптомни пациентки не трябва да се изразява неодобрение към забременяване, дори и при тежка АС, ако ЛК размери и функция и работният тест са нормални (вижте таблица „Общи препоръки“). Не трябва да се установява скоростно прогресиране на АС.

По време на бременност при пациентки, които са с тежка симптоматика въпреки медикаментозното лечение, може да се предприеме перкутанна валвулопластика от опитен оператор.²⁰⁷ Ако това не е възможно и пациентките са с животозастрашаваща симптоматика, трябва да се има предвид клапно протезиране след ранно раждане с цезарово сечение, когато това е реалистичен вариант (вижте таблица „Общи препоръки“). Предвид феталния риск от хирургия, транскатетърната аортна клапна имплантация е обещаваща алтернатива, но опитът по време на бременност е силно ограничен.

Проследяване през бременността. Необходимо е редовно проследяване от екип с голям опит. При тежка АС се препоръчва месечни или двумесечни кардиологични прегледи включващи ехокардиография.

Родова дейност и раждане. При бременни с АС и тежка симптоматика трябва да се предпочита раждане чрез цезарово сечение. При тежка безсимптомна АС се препоръчва индивидуализиран подход. При нетежка АС се дава предимство на вагиналното раждане.

Проследяване и прогноза след раждане. След раждането често настъпва прогресиране на болестта, което налага строг контрол.^{204,208,210}

6.2. Регургитационни лезии

6.2.1. Митрална и аортна регургитация

Митралната и аортната регургитация могат да бъдат с ревматичен, вроден или дегенеративен произход.^{92,199}

6.2.1.1. Майчин риск

Жени с тежка регургитация и симптоматика или компрометирана ЛК функция са с висок риск от СН.^{194,199} СН настъпва при 20–25% от жените с умерена или тежка ревматична МР.¹⁹⁹ Острата тежка регургитация не се понася добре. При жени с вродено сърдечно заболяване сигнификантната левостран-

на атриовентрикуларна клапна регургитация е свързана със сърдечни усложнения през бременността. Може да се наблюдава непрекъснато влошаване на регургитацията.⁴²

6.2.1.2. Акушерски риск и риск за поколението

Не се съобщава за повишен риск от акушерски усложнения. Забавяне на вътрематочния растеж на плода настъпва в 5–10%, а други усложнения при поколението - в <5%, от жените с умерена или тежка МР.¹⁹⁹

6.2.1.3. Поведение

Диагноза. Преценката, за предпочитане преди забременяване, трябва да включва оценка на симптоматиката и подробна ехокардиографска оценка на регургитационната тежест, ЛК размери и функция.²⁰⁴

При жени с аортна регургитация трябва да се измерят диаметрите на асцендентната аорта, особено при тези с бикуспидни аортни клапи.

Медикаментозна терапия. Симптомите на обемно обременяване са обикновено податливи на медикаментозно лечение.

Интервенции. Хирургия с предпочитания към клапна имплантация трябва да се извърши преди бременност в съответствие с препоръките.²⁰⁴

При тежка остра регургитация с рефрактерна към терапията СН, понякога през бременността не е възможно да се избегне хирургия. Ако плодът е достатъчно зрял, преди сърдечната хирургия трябва да се предприеме раждане (вижте таблица „Общи препоръки“).

Проследяване през бременността. При лека/умерена регургитация са необходими контролни прегледи на всеки триместър, а при тежка регургитация и по-чести.

Родова дейност и раждане. Препоръчва се вагинално раждане с епидурална анестезия и скъсен втори стадий.

Проследяване и прогноза след раждане. Прогнозата зависи от тежестта на регургитацията и отражението ѝ върху симптомите, ЛК размери и функция.

6.2.2. Трикуспидална регургитация

Вторичната ТР е по-честа от първичната ТР, която може да се дължи на ендокардит или аномалия на Ebstein.

Майчиният риск се определя обикновено от левостранната клапна болест или БХ. Майчиният риск може да бъде повишен обаче при тежка симптомна ТР или при жени с ДК дисфункция.⁵⁰ При жени с вродени сърдечни заболявания умерена/тежка АВ клапна регургитация може да бъде свързана с кардиологични усложнения при майката, главно аритмии.⁴²

Дори и тежката ТР със СН обикновено може да бъде овладяна консервативно по време на бременността (вижте таблица „Общи препоръки“). Когато има нужда от хирургия за левостранни клапни лезии, при тежка ТР има допълнителни показания за трикуспидална корекция, каквато трябва да се вземе предвид и при наличие на умерена ТР с ануларна дилатация (≥ 40 mm).²⁰⁴ Корекция преди забременяване трябва да се вземе предвид при тежка симптомна ТР.

6.3. Предсърдно мъждене при нативни сърдечни клапни заболявания

ПМ е свързано с висок тромбоемболичен риск, особено при клинично сигнификантна МС. Необходима е незабавна антикоагулация с НМХ в терапевтични дози през първия и

последния триместър, а с витамин К-антагонист при обичайните таргетни стойности на INR или НМХ през втория триместър. Директните перорални антикоагуланти са противопоказани през цялата бременност. Изборът между кардиоверсия и честотен контрол с дигоксин или бета-блокери зависи от тежестта на подлежащата клапна болест и поносимостта към нея (вижте раздел 12).

6.4. Клапни протези

6.4.1. Избор на клапна протеза

Когато имплантацията на клапна протеза е неизбежна при жена желаеща в бъдеще да забременее, изборът на клапа е предизвикателство. Механичните клапи предлагат отлично хемодинамично изпълнение и дълготрайност, но нуждата от антикоагулация повишава майчината и феталната смъртност и болестност, а рискът от големи сърдечни събития през бременността е много по-висок, отколкото при клапни биопротези.^{196,211,212} Клапните биопротези при млади жени обаче са свързани с висок риск от структурно износване на клапата, което води до преминаване през бременността с дисфункционална клапа и евентуално до неизбежна нужда от реоперация. Алтернативни варианти, които трябва да се вземат предвид, са транскатетърна клапна имплантация (по настоящем особено често се провежда на пулмонална клапа) и процедура на Ross при аортна клапна болест (пулмонален алографт на аортно място и пулмонален хомографт).⁵ Данните за бременност след процедура на Ross са оскъдни, но показват нисък риск, когато няма аортна дилатация.²¹³ Желанието за забременяване е показание от клас IIa за избор на клапна биопротеза.²⁰⁴ При млади жени, които желаят бъдещо забременяване, в избора на специфична протеза трябва да участва сърдечният екип за бременни. Окончателният избор трябва да бъде направен след широк обмен на информация и обсъждане с пациентката.

6.4.2. Риск от бременност при биопротези

Рискът от майчини сърдечносъдови усложнения при жени носещи биопротеза е нисък при тези с липсваща или незначителна биопротезна дисфункция и некомпрометирана камерна функция. Когато е налице сигнификантна биопротезна дисфункция, рискът от усложнения може да бъде значителен. Предгестационната оценка и консултация, както и проследяването, медикаментозното лечение и показанията за интервенция, са сравними с тези при бременности с нативна клапна дисфункция.

6.5. Механични протези и антикоагулация

При жени с механични клапни протези бременността е свързана с много висок риск от усложнения (СЗО рисков клас III). В регистър ROPAC шансовете за безпроблемна бременност с раждане на живо дете са били 58% за жени с механична клапа, в сравнение със 79% за жени с биопротеза и 78% за жени със сърдечно заболяване, но без клапна протеза.¹⁹⁶ В скорошно проучване от Обединеното кралство се съобщава за благоприятен изход за майката и бебето само в 28% от случаите.²¹⁴ Основните рискове са свързани с нуждата от антикоагулационна терапия (клапна тромбоза и хеморагични усложнения). Допълнителните рискове са свързани с камерна и клапна дисфункция.

6.5.1. Майчин риск

Рискът от клапна тромбоза е значително повишен през бременността. Рискът е по-нисък при правилно дозиране на антикоагулантната терапия и зависи от вида и позицията на механичната клапа, както и от допълнителни рискови фактори от страна на пациентката.²⁰⁴ В регистър ROPAC клапа тромбоза е настъпила при 4.7% от 202 бременности, а смъртността е била 20%.¹⁹⁶ В проучване проведено в Обединеното кралство майчина смъртност свързана с тромбозни усложнения или клапна дисфункция е настъпила в 9%, а тежка морбидност в 41% (16% тромбо-емболични усложнения).²¹⁴ Рискът от клапна тромбоза е сравнително нисък с витамин К антагонисти през цялата бременност (0–4%).^{196,215–219} Оскъдните данни относно НФХ през първия триместър или през цялата бременност показват висок риск от клапна тромбоза (9–33%); допълнителни рискове са тромбоцитопения и остеопороза.^{215,218,219} НМХ е също свързан с риск от клапна тромбоза.^{196,214,215,219–222} Тъй като изискванията към дозата нарастват значително, поради увеличен бъбречен клирънс, мониторирането на анти-Ха нивата с коригиране на дозата намалява риска. НМХ през цялата бременност съпроводен от анти-Ха мониторинг и съобразяване на дозата с пиковите нива има за резултат риск от клапна тромбоза от порядъка на 4.4–8.7%.^{219,223} Субоптималните таргетни анти-Ха нива или лошият комплайънс често допринасят за клапна тромбоза, но няколко клапни тромбози са настъпили при пикови анти-Ха нива в таргетния диапазон от 1.0–1.2 IU/mL.^{221,222} Клапна тромбоза настъпва в 5.8–7.4%, когато НМХ се използва само през първия триместър, което е подобно на това, което се наблюдава при използване на НМХ през цялата бременност.^{196,215,219,223} Високият риск от клапна тромбоза в проучване UK обаче е бил свързан главно с употреба на НМХ през цялата бременност. Настъпването на клапна тромбоза при адекватни пикови анти-Ха нива поражда безпокойство относно безопасността на този подход. Бързият ренален клирънс може да доведе до субтерапевтични минимални (преди апликацията) анти-Ха нива, въпреки достатъчните пикови нива, но данните върху бременности с дозиране на НМХ в съответствие с минималните и пиковите анти-Ха нива се свеждат до отделни клинични случаи.^{5,224–226} В заключение, съществуват нерешени въпроси относно НМХ при бременни жени с механични клапи, включително кои са оптималните анти-Ха нива, значението на пикови спрямо минимални нива, най-добрите времеви интервали на анти-Ха мониторинг и продължителност на употреба.

Наличните данни (при липса на достатъчно рандомизирани проучвания) показват, че употребата на витамин К антагонисти през бременността, под стриктен контрол на INR, е най-безопасният режим за превенция на клапна тромбоза.^{196,215–219} НМХ най-вероятно превъзхожда НФХ за превенция на клапната тромбоза.^{196,219,223}

6.5.2. Акушерски риск и риск за детето

Всички антикоагулантни режими носят повишен риск от абортране и хеморагични усложнения, включително постпартална хеморагия и ретроплацентарен кръвоизлив водещ до преждевременно раждане и фетална смърт.^{196,216,218,220,221} ROPAC показва, че по време на първия триместър витамин К антагонистите са свързани с по-висок риск от помятане в сравнение с НМХ или НФХ (28.6% vs. 9.2%), а честотата на живите раждания е по-ниска, което потвърждава данни и от други публикации.¹⁹⁶

Два системни обзора правят извод, че рискът от фетална загуба е дозо-зависима (феталната загуба при ниска доза витамин К антагонист е 13.4–19.2%, общата фетална загуба с витамин К антагонист е 32.5%). Феталната загуба с комбиниран режим хепарин/витамин К антагонист е 22.7%, а с НМХ през цялата бременност е 12.2%.^{217,219} Сравнението между проучванията е възпрепятствано от различните методи на регистрация, а изводите отнасящи се до безопасността на ниските дози витамин К антагонист са противоречиви.^{5,196,217,219,223,227} Употребата на витамин К антагонист през първия триместър води до ембриопатии (дефекти на крайниците, назална хипоплазия) в 0.6–10% от случаите.^{216,218,219,228} НФХ и НМХ не преминават през плацентата, следователно заместването на витамин К антагонист с НФХ или НМХ в седмици 6–12 почти елиминира риска от ембриопатия. Ембриопатичният риск е и дозо-зависим (0.45–0.9% при ниски дози варфарин).^{217,219} Допълнително, има 0.7–2% риск от фетопатия (напр. очни аномалии и на централната нервна система, втречерепна хеморагия) с витамин К антагонист през втория и третия триместър.^{216,219,223,228–230} Има описания на фетопатия с НФХ, но не и с НМХ, през цялата бременност.^{219,223} Вагинално раждане, докато майката е на лечение с витамин К антагонист, е противопоказано, поради риск от фетален интракраниален кръвоизлив.²²⁸ Хеморагични усложнения има при майката с всички режими, но честотата е по-ниска с витамин К антагонист през цялата бременност, отколкото с НМХ/НФХ през цялата бременност.²¹⁹ Добавянето на ниска доза аспирин към витамин К антагонист или хепарин няма доказано предимство за превенция на клапна тромбоза, но е свързано със сигнификантно повече майчини хеморагични усложнения, включително фатални събития.^{196,219,222}

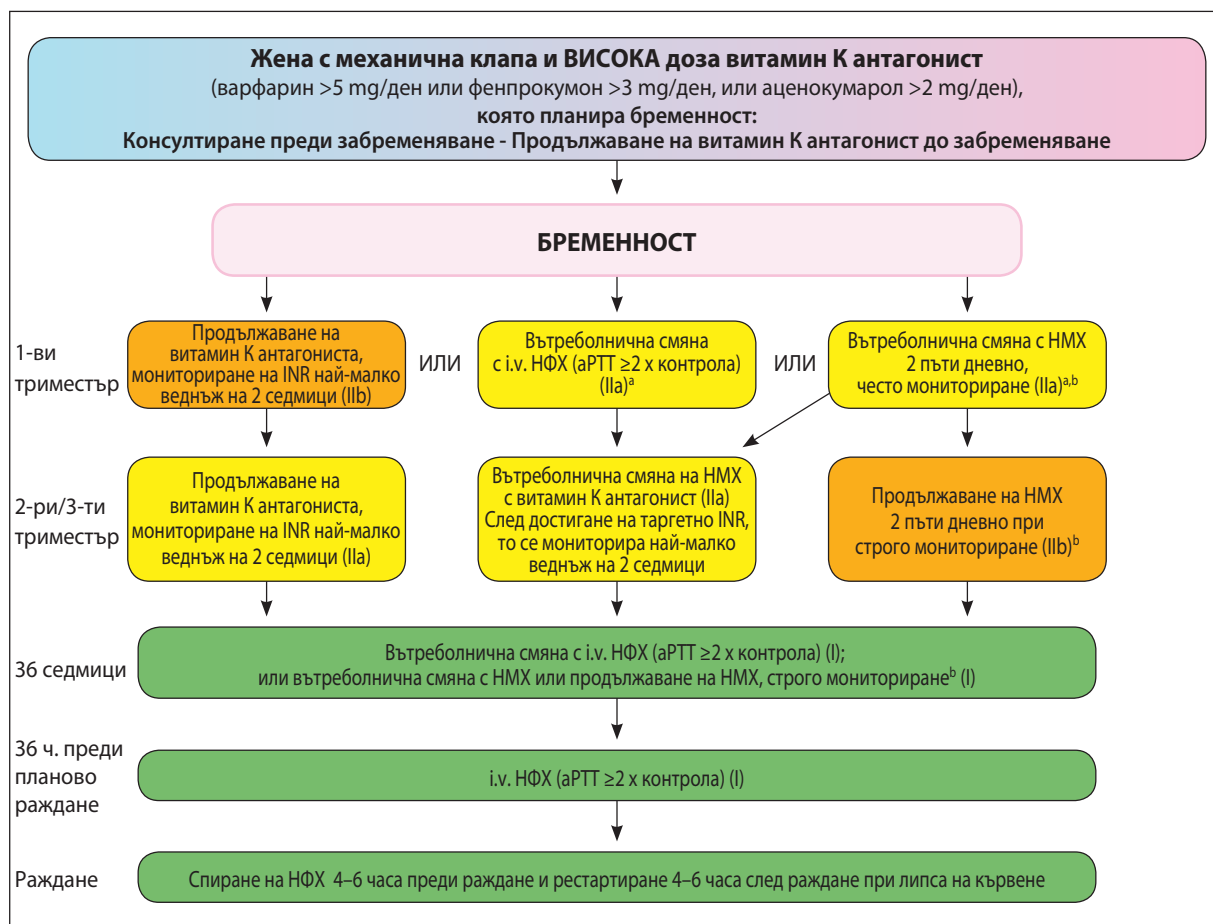
6.5.3. Поведение

Предгестационната преценка трябва да включва оценка на симптоматиката и ехокардиографско изследване на камерната функция, както и на функцията на протезираните и нативните клапи. Трябва да се вземе предвид видът и позицията на клапата(ите), както и анамнезата за клапна тромбоза. С майката трябва да бъдат обсъдени право на избор да избягне бременност.

6.5.3.1. Медикаментозна терапия

Предимствата и недостатъците на различни режими на антикоагулация трябва да бъдат обсъдени подробно преди бременността. Майката трябва да разбере, че употребата на витамин К антагонист е най-ефективният режим за превенция на клапна тромбоза и следователно най-безопасният режим за нея, както и че рисковете за майката излагат на опасност и бебето. Повишените рискове от ембриопатия, фетопатия, фетална загуба и фетална хеморагия, свързани с употребата на витамин К антагонист, трябва да се обсъждат в зависимост от нужната доза витамин К антагонист. Трябва да бъде обсъден и по-високият риск от клапна тромбоза при по-ниски рискове за плода при употреба на НМХ. Трябва да се вземе предвид комплайънсът към предшестващата антикоагулантна терапия. Майката трябва да разбере, че независимо от избрания антикоагулационен режим стриктното ѝ придържане към него има решаващо значение за успешния изход от бременността.

Витамин К антагонистите трябва да бъдат продължени до забременяването. Когато дозата на витамин К ан-



Фигура 2: Графика на антикоагулацията при механични клапни протези и висока доза витамин К антагонист.

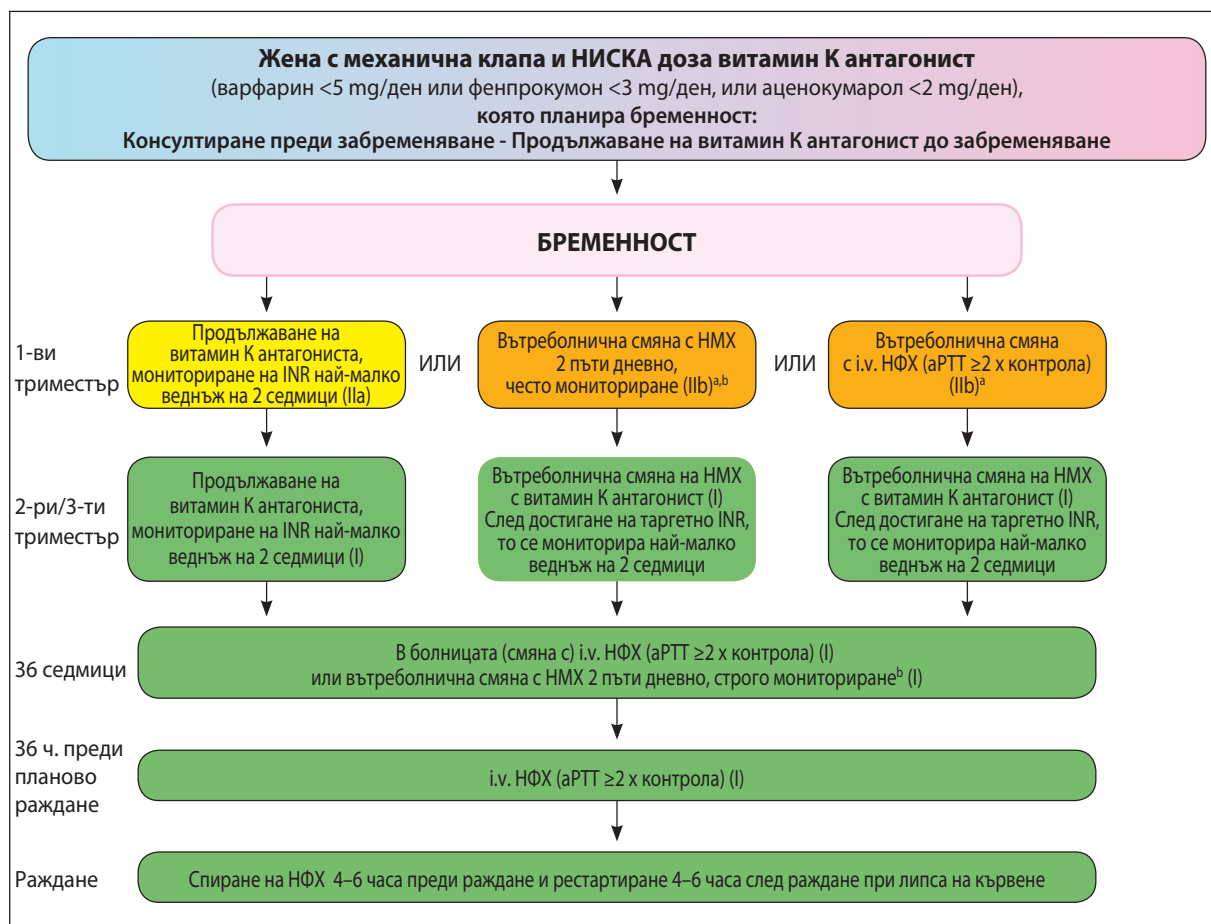
^a през седмици 6–12, ^b мониториране на НМХ:

- началната доза на НМХ е 1 mg/kg телесно тегло за еноксапарин и 100 IU/kg за далтепарин, два пъти дневно подкожно;
- в болницата се прави ежедневно изследване на нивата на анти-Ха до достигане на таргета, след това веднъж седмично (I);
- таргетни анти-Ха нива: 1.0–1.2 U/ml (митрални и дясно-сърдечни клапни протези) или 0.8–1.2 U/ml (аортни протези) 46 часа след приложение (I);
- анти-Ха нива непосредствено преди приложение >0.6 U/ml (IIb).

aPTT = активирано парциално тромбoplastиново време; INR = международно нормализирано отношение; i.v. = венозен/а/о/и; НМХ = нискомолекулен хепарин; ЛК ФИ = левокамерна изтласкваща фракция; НФХ = нефракциониран хепарин.

тагониста е ниска (вижте Таблица 7), трябва да се предвиди продължаване на лечението с витамин К антагонист през цялата бременност. Поради ниските рискове от ембриопатия, фетопатия (<2%) и фетална загуба (<20%), витамин К антагонистите са най-ефективният режим за превенция на клапна тромбоза.^{215,218,219} Таргетната стойност на INR трябва да бъде избрана в съответствие със сегашните препоръки,²⁰⁴ с мониториране на INR веднъж седмично или на 2 седмици. При подходящи пациентки се препоръчва себемониториране. При пациентки, нуждаещи се от ниски дози антикоагулант, след предоставяне на изчерпателна информация, като алтернатива може да се премине към НМХ в периода 6–12 седмица на фона на строг мониторинг. Когато са необходими по-високи дози витамин К антагонист, между седмица 6 и 12 трябва да се вземе предвид спиране на витамин К антагониста и заместването му със съответна доза i.v. НФХ или с НМХ два пъти дневно и коригиране на дозата в зависимост от пиковите анти-Ха нива. Вижте таблица „Препоръки за

поведение при сърдечни клапни протези“ и Фигури 2–4 за подробности относно дозирането и мониторирането. Като алтернатива при тези пациентки, може да се вземе предвид продължаване на витамин К антагониста след цялостно информирано съгласие. В допълнение към мониторинга на пиковите анти-Ха нива, въпреки ограничените данни, въз основа на теоретични съображения може да се има предвид и изследване на минималното (преди поредната апликация) анти-Ха ниво и съобразяване на дозата с него, така че това минимално ниво да бъде поддържано в стойности ≥ 0.6 IU/mL.^{5,224,225} Началната доза на НМХ е 1 mg/kg телесно тегло за еноксапарин и 100 IU/kg за далтепарин, два пъти дневно подкожно. Дозата трябва да се определя веднъж дневно в зависимост от пиковите (или пиковите и минималните) анти-Ха нива и веднъж седмично, след постигане на таргетното анти-Ха ниво.^{5,224,225} Рутинно добавяне на ацетилсалицилова киселина не се препоръчва.^{196,219,222} Когато се прилага НФХ, след постигане на стабилни стойности на aPTT, антикоагулацията с



Фигура 3: Графика на антикоагулацията при механични клапни протези и ниска доза витамин К антагонист.

^a през седмици 6–12, ^b мониториране на НМХ:

- началната доза на НМХ е 1 mg/kg телесно тегло за еноксапарин и 100 IU/kg за далтепарин, два пъти дневно подкожно;
- в болницата ежедневно изследване на нивата на анти-Ха до достигане на таргета, след това веднъж седмично (I);
- таргетни анти-Ха нива: 1.0–1.2 U/ml (митрални и дясносърдечни клапни протези) или 0.8–1.2 U/ml (аортни протези) 46 часа след приложение (I);
- анти-Ха нива непосредствено преди приложение >0.6 U/ml (IIb).

aPTT = активирано парциално тромбoplastиново време; INR = международно нормализирано отношение; i.v. = венозен/а/о/и; НМХ = нискомолекулен хепарин; ЛК ФИ = левокамерна изтласкваща фракция; НФХ = нефракциониран хепарин.

НФХ трябва да продължи да се контролира веднъж седмично с помощта на aPTT, като необходимото удължение трябва да бъде ≥ 2 пъти спрямо контролата. През втория и третия триместър витамин К антагонистите са предпочитаната терапия. За подробности относно поведението, вижте Фигури 2–4.

6.5.3.2. Проследяване през бременността

Тези високорискови бременности трябва да бъдат обслужвани от сърдечен екип за бременни в специализиран център. Ефективността на антикоагулантния режим трябва да се мониторира ежеседмично или на две седмици, в зависимост от антикоагулантния режим (вижте Таблица 7), а всеки месец трябва да се прави клиничен преглед в съчетание с ехокардиография.

6.5.3.3. Диагностика и поведение при клапна тромбоза

Диспнея и/или емболичен епизод са основания за незабавна трансторакална ехокардиография с цел търсене

на клапна тромбоза, последвана обикновено от трансезофагеална ехокардиография. Допълнително може да се извърши флуороскопия с ограничен фетален риск. Поведението при клапна тромбоза е сравнимо с поведението при небременни пациентки. То включва оптимизиране на антикоагулацията с i.v. НФХ и възобновяване на пероралната антикоагулация при некритично болни пациентки със скорошна субоптимална антикоагулация и хирургия при неуспешна антикоагулация и при критично болни пациентки с обструктивна тромбоза.²⁰⁴ Молекулно тегло >1000 Da не позволява лесно преминаване през плацентата на повечето фибринолитици, макар че малки количества стрептокиназа и фрагменти от урокиназа могат да преминат във феталната циркулация. Най-високо молекулно тегло има алтеплаза (рекомбинантен тъканен плазминоген активатор), която не преминава през плацентата. Причина за тревога обаче е рискът от емболизация (10%) и субплацентарна хеморагия, а опитът при бременност е

Прицелно INR за механични протези

Тромбогенност на протезата	Рискови фактори от страна на пациента ^a	
	Няма	≥1
Ниска ^b	2.5	3.0
Средна ^c	3.0	3.5
Висока ^d	3.5	4.0

Фигура 4: Графика на антикоагулацията при механични клапни протези и таргетно международно нормализирано отношение при механични протези (модификация по Baumgartner *et al.*²⁰⁴).

^a Протезирана митрална или трикуспидална клапа, предшествващ тромбо-емболизъм, предсърдно мъждене, митрална стеноза от всяка степен или ЛК ФИ <35%.

^b Carbomedics, Medtronic Hall, ATS или Medtronic Open-Pivot, St Jude Medical, On-X или Sorin Bicarbon.

^c Други билифлетни клапи с недостатъчно данни.

^d Lillehei-Kaster, Omniscience, Starr-Edwards (ball-cage), Björk-Shiley и други клапи с наклонящ се диск (tilting-disc); всяка пулмонална клапна протеза.

INR = международно нормализирано отношение; ЛК ФИ = левокамерна изтласкваща фракция.

ограничен. Фибринолиза трябва да се прилага при критично болни пациентки, когато няма възможност за незабавна хирургия и когато хирургичният риск е висок.²⁰⁴ Тъй като при хирургично лечение феталната загуба е висока (30%), фибринолиза може да се провежда вместо хирургия при некритично болни пациентки с неуспешна антикоагулация.²³¹ Фибринолизата е терапия на избор при тромбоза на десностранна клапна протеза.²⁰⁴ Майката трябва да бъде информирана за рисковете.

6.5.3.4. Раждане

Необходимо е планиране на раждането. Вагинално раждане изисква предварително преминаване към i.v. хепарин. Употребата на епидурална анестезия изисква продължително прекъсване на антикоагулантната терапия, което е противопоказано при жени с механична протеза. В тези случаи, като алтернатива може да се има предвид планово цезарово сечение, особено при пациентки с висок риск от клапна тромбоза, с цел времето без антикоагулантно лечение да бъде възможно най-кратко. Ако раждането започне, докато пациентката е все още на лечение с витамин К антагонист, трябва да се извърши цезарово сечение.

6.6. Препоръки**Препоръки за поведение при нативни клапни сърдечни заболявания**

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При всички жени с известно или суспектно клапно заболяване се препоръчва предгестационна оценка включваща ехокардиография и консултация.	I	C
Митрална стеноза		
При пациентки със симптоматика или пулмонална хипертония се препоръчва ограничена активност и бета-1-селективни блокери. ^{5,204}	I	B
Диуретици се препоръчват при персистиране на застойна симптоматика въпреки бета-блокери. ⁵	I	B
При пациентки с МС и клапна площ <1.0 cm ² се препоръчва интервенция преди бременност.	I	C
В случай на предсърдно мъждене, левопредсърдна тромбоза или предшествващ емболизъм се препоръчва терапевтична антикоагулация с хепарини или витамин К антагонист.	I	C
При пациентки с МС и клапна площ <1.5 cm ² трябва да се вземе предвид интервенция преди бременността.	IIa	C
Перкутанна митрална комисуротомия трябва да се вземе предвид при бременни пациентки с тежка симптоматика или систолно пулмонално артериално налягане >50 mmHg, въпреки медицинската терапия.	IIa	C
Аортна стеноза		
Интервенция се препоръчва преди бременност при пациентки с тежка аортна стеноза, ако:		
• са симптомни	I	B
• ИЛИ е налице ЛК дисфункция (ЛК ФИ <50%) ²⁰⁴	I	C
• ИЛИ когато при работна проба развият симптоматика.	I	C
Интервенция трябва да се вземе предвид преди забременяване при безсимптомни пациентки с тежка АС, когато по време на работна проба настъпи спадане на артериалното налягане под базалната стойност.	IIa	C
Балонна аортна валвулопластика трябва да се вземе предвид по време на бременност при пациентки с тежка аортна стеноза и тежка симптоматика.	IIa	C
Хронични регургитационни лезии		
Хирургично лечение преди бременност се препоръчва при пациентки с тежка аортна или митрална регургитация със симптоми на нарушена камерна функция или камерна дилатация. ²⁰⁴	I	C
Медицинска терапия се препоръчва при бременни жени с регургитационни лезии, когато се появи симптоматика.	I	C

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

ЛК = левокамерен/а/о/и; ЛК ФИ = левокамерна фракция на изтласкване; МС = митрална стеноза.

Препоръки за поведение при сърдечни клапни протези

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се клапната протеза за жена планираща бременност да бъде избрана чрез обсъждане в сърдечен екип за бременни.	I	C
Препоръчва се обслужването на жени с механични клапни протези да се извършва в център със сърдечен екип за бременни.	I	C
Ако родовата дейност започне на фона на витамин К антагонист или в рамките на по-малко от 2 седмици след спиране на витамин К антагониста, препоръчва се цезарово сечение.	I	C
В 36-та седмица на бременността се препоръчва спиране на витамин К антагониста и стартиране на венозен НФХ в съобразена доза (aPTT $\geq 2 \times$ контрола) или пригодена доза НМХ ^c (вижте отделни препоръки) в 36-та гестационна седмица.	I	C
При бременни жени на лечение с НМХ или НФХ се препоръчва ежеседмично мониториране на нивото на анти-Ха или мониториране на aPTT с приготвяне на дозата (в рамките на 36 ч.).	I	C
При бременни жени на лечение с витамин К антагонист се препоръчва мониториране на INR ежеседмично или на 2 седмици.	I	C
При бременни жени на лечение с НМХ 4–6 ч. след приложение се препоръчват таргетни анти-Ха нива 0.8–1.2 IU/l (при аортна клапна протеза) или 1.0–1.2 IU/mL (при митрална и дясносърдечна клапна протеза).	I	C
Препоръчва се смяна на НМХ с венозен НФХ (aPTT $\geq 2 \times$ контрола) най-малко 36 ч. преди насроченото раждане. НФХ трябва да бъде продължен до 4–6 ч. преди насроченото раждане и рестартиран 4–6 ч. след раждането, ако няма хеморагични усложнения.	I	C
Препоръчва се да се предвиди моментът на раждане с цел осигуряване на безопасна и ефективна перипартална антикоагулация.	I	C
Препоръчва се незабавна ехокардиография при жени с механични клапни протези представящи се с диспнея и/или емболично събитие.	I	C
Препоръчва се промените в режима на антикоагулация през бременността да се извършват в болница.	I	C
При жени нуждаещи се от ниска доза, през втория и третия триместър до 36-та седмица, се препоръчват витамин К антагонисти. ^d	I	C
При млади жени желаещи бременност трябва да се вземе предвид биопротеза.	IIa	C
При жени нуждаещи се от висока доза, през втория и третия триместър до 36-та седмица, трябва да се вземат предвид витамин К антагонисти. ^e	IIa	C
Продължаване на витамин К антагонист през първия триместър трябва да се вземе предвид, след информиране на пациентката и съгласие от нейна страна, ако дозата на варфарин необходима за терапевтична антикоагулация е < 5 mg/ден (или фенпрокумон < 3 mg/ден или аценокумарол < 2 mg/ден).	IIa	C
Спиране на витамин К антагонист между 6-та и 12-та седмица и смяната им с пригодена доза венозен НФХ (aPTT $\geq 2 \times$ контрол) или съобразена доза НМХс два пъти дневно (вижте отделните препоръки) трябва да се вземе предвид при жени с варфариннова доза > 5 mg/ден (или фенпрокумон > 3 mg/ден, или аценокумарол > 2 mg/ден).	IIa	C
НМХс с мониториране на нивото на анти-Ха и приготвяне на дозата (вижте отделните препоръки) през втория и третия триместър може да се има предвид при жени, които се нуждаят от висока доза витамин К антагонисте след информиране на пациентката и получаване на съгласие от нея.	IIb	C
При бременни жени на НМХ, в допълнение към мониторирането на пиковите анти-Ха нива, може да се вземе предвид мониториране на нивата непосредствено преди поредното приложение, като таргетните им стойности трябва да бъдат ≥ 0.6 IU/mL.	IIb	C
Не се препоръчва приложение на НМХ, когато не е възможно ежеседмично мониториране на анти-Ха нивата и адаптиране на дозата.	III	C

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Началната доза на НМХ е 1 mg/kg телесно тегло за еноксапарин и 100 IU/kg за далтепарин два пъти дневно подкожно.

^d Ниска доза витамин К антагонист: варфарин < 5 mg/ден (или фенпрокумон < 3 mg/ден, или аценокумарол < 2 mg/ден).

^e Висока доза витамин К антагонист: варфарин > 5 mg/ден (или фенпрокумон > 3 mg/ден, или аценокумарол > 2 mg/ден).

aPTT = активирано парциално тромбoplastиново време; INR = международно нормализирано отношение; НМХ = нискомолекулен хепарин (хепарин с ниско молекулно тегло); НФХ = нефракциониран хепарин.

7. Коронарна артериална болест

Честотата на КАБ при жени в детородна възраст е неизвестна и варира между страните.²³² Въпреки че остър МИ (ОМИ)/остри коронарни синдроми (ОКС) усложняващи бременността са относително редки (1.7–6.2/100 000 раждания),^{233–235} КАБ е отговорна за $> 20\%$ от всички сърдечни смъртни случаи при майката.³

7.1. Етиология

Бременността е свързана с трикратно до четирикратно повишаване на риска от ОМИ в сравнение със съответстващи

по възраст небременни жени.^{232,234,236,237} Риските фактори включват тютюнопушене,²³⁸ майчина възраст, хипертония, диабет, затлъстяване и дислипидемия.^{233,234,237,239,240} Допълнителни рискови фактори са (пре)еклампсия, тромбофилия, трансфузия, постпартална инфекция, употреба на кокаин, мултипаритет и постпартална хеморагия.^{233,234} С нарастване на делят на жените раждащи > 40 -годишна възраст, ОКС усложняващи бременността ще станат по-чести, тъй като с всяка година увеличение на майчината възраст рискът от МИ нараства с 20%.²³⁵ Етиологията на КАБ през бременността се различава от тази сред общото население; мнозинството от случаите на КАБ имат неатеросклеротични механизми и включват свързана с бременността спонтанна дисекция на

коронарна артерия (P-SCAD) (43%), ангиографски нормални коронарни артерии (18%) и коронарна тромбоза (17%).^{239,241}

ОМИ свързан със P-SCAD настъпва най-често в късна бременност/ранен постпартум и засяга предимно левите коронарни артерии, често с многоклоново обхващане.^{237,239} Потенциалните предразполагащи фактори свързани с бременността включват флукутации в нивата на естроген/прогестерон водещи до структурни промени в коронарната васкулатура, на фона на фибромускулна дисплазия или съединително-тъканно заболяване и зачестяващи епизоди на напрежен коронарен стрес свързани с родовата дейност.^{242–244}

Механизмите на ОМИ при ангиографски нормални коронарни артерии остават неизяснени и включва преходен коронарен спазъм (повишена съдова реактивност и/или употреба на ерго-производни),^{237,245} което е по-скоро израз на ограничените възможности на този диагностичен метод.^{246,247} Коронарната тромбоза в отсъствие на атеросклероза се дължи най-вероятно на хиперкоагулабилитета характерен за бременността,²⁴⁸ който може да доведе до парадоксална емболизация.

Повишената преживяемост при болест на Kawasaki (в САЩ се предвижда към 2030 г. един на всеки 1600 възрастни да е преживял болест на Kawasaki) представлява допълнително предизвикателство.²⁴⁹ Характерните прояви на болестта на Kawasaki включват аневризми, промени в коронарния кръвоток, коронарни стенози, миокардна исхемия/фиброза, застойна сърдечна недостатъчност и клапни нарушения.²⁴⁹

Коронарната тромбоза при липса на атеросклероза най-вероятно се дължи на хиперкоагулабилитета на бременността²⁴⁸ и може да настъпи в резултат на парадоксална емболизация.

7.2. Клинична картина и диагноза

Развитието на свързани с бременността ОКС/ОМИ е най-често по време на третия триместър (вкл. ОМИ с персистираща ST-елевация 25% и ОМИ без ST-елевация 32%) или post partum (ОМИ с персистираща ST-елевация 45% и ОКС без ST-елевация 55%). Клиничната картина е същата, както при небременните.^{250,251} Интерпретацията на ЕКГ може да бъде трудна, тъй като е възможно наличие на негативни T-вълни при липса на коронарна исхемия, а индукцията на анестезия преди цезарово сечение е свързана с депресия на ST-сегмента.²³⁷ Покачването на серумния тропонин трябва да предизвика съмнение за миокардна исхемия, даже и при прееклампсия.^{252,253} При недиагностична ЕКГ може да бъде полезно извършването на ехокардиография.²⁵⁴ Основната диференциална диагноза включва БЕ, аортна дисекция и прееклампсия. Потенциалните усложнения са СН/кардиогенен шок (38%), аритмии (12%), рекурентна ангина/ОМИ (20%), майчина смъртност (7%) и смърт на плода (7%).²³⁹

7.3. Поведение

Поведението при ОМИ през бременността е подобно на това сред общото население и включва реваскуляризационни методи. При P-SCAD, когато се прилагат реваскуляризационни стратегии, трябва да се държи сметка за съдовата уязвимост.^{241,255} Подходът трябва да бъде мултидисциплинарен, да включва спешни акушерски и сърдечносъдови екипи, а всяка реваскуляризация трябва да се предприема от най-опитния оператор, поради придружаващите рискове свързани с коронарната интервенция сред тези пациенти.

При кардиогенен шок трябва да има оборудване за спешна механична циркулаторна поддръжка. Необходимо е строго проследяване на майката и плода със стратегия за раждане на място в случай на внезапно влошаване на състоянието на майката или плода. В случай на сърдечен арест при майката, трябва да се извърши ресусцитация (и раждане) в съответствие със съществуващите препоръки.²⁵⁶

7.4. Фармакотерапия

Информацията относно безопасността за плода на препоръчаната лекарствена терапия при ОМИ е оскъдна.²⁵⁷ Аспирин в ниска доза е най-вероятно безопасен, но има малко информация относно P2Y₁₂ инхибиторите. Клопидогрел трябва да се използва, само когато е категорично необходим и за възможно най-кратък срок.²³⁹ Употребата на гликопротеин IIb/IIIa инхибитори, бивалирудин, прасугрел и тикагрелор не се препоръчва, поради липса на данни. Бета-блокадата може да бъде полезна, защото намалява напречния стрес при P-SCAD. Рекомбинантният тъканен плазминоген активатор не преминава през плацентата, но може да предизвика хеморагични усложнения (субплацентарна хеморагия). Ползите от краткотрайна хепаринизация вероятно надхвърлят риска от хеморагични усложнения.

7.5. Интервенция

Последствията от йонизиращата радиация не трябва да бъдат основание за отмяна на първична PCI при бременни пациентки със стандартни показания за реваскуляризация при ОМИ. Лъчевата доза обаче трябва да бъде сведена до минимум. При стабилен нискорисков ОМИ без ST-елевация трябва да се вземе предвид неинвазивен подход.²⁵⁸ Макар че коронарната КТ ангиография представлява алтернативен диагностичен метод,²⁵⁹ тя е свързана с облъчване, изисква потенциално висока доза бета-блокада и възможно прорускане на ограничена P-SCAD.

7.5.1. Избор на стент и антитромбоцитна терапия

Мнозинството от публикациите на тема ОМИ с персистираща ST-елевация през бременността са свързани с голи метални стентове. Съгласно препоръките при ОМИ с персистираща ST-елевация от 2017 г. обаче се препоръчват медикамент-излъчващи стентове (DES) от ново поколение.²⁵¹ Тъй като няма съобщения за усложнения при стентирани бременни пациенти лекувани с клопидогрел и аспирин и тъй като бременността е състояние свързан с висок хеморагичен риск, употребата на по-мощни P2Y₁₂ инхибитори трябва да се разглежда с повишено внимание. Продължителността на двойната антитромбоцитна терапия с второ/трето поколение DES може да бъде скъсена, особено при липса на голямо тромботично натоварване. Има съобщения за използване на биорезорбируем стент при спонтанна дисекция на коронарна артерия; понастоящем обаче няма доказателства позволяващи този вид стентове да бъдат препоръчани по време на бременност.

7.6. Предшестваща КАБ

Жени с предшестваща КАБ или ОКС/МИ са с повишен риск от сериозни нежелани сърдечни събития по време на бременност, като най-висок риск се наблюдава при атеросклеротич-

на коронарна болест²⁶⁰ с регистрирана майчина смъртност до 23%.^{92,261,262} Неблагоприятни акушерски изход настъпва при ≤16%, а 30% от тези бременности са усложнени от неблагоприятно фетално/неонатално събитие, най-често при коронарна атеросклероза (50%).²⁶⁰

При пациенти с установена КАБ бременност може да се вземе предвид при липса на остатъчна исхемия и клинични признаци на ЛК дисфункция. Липсват високо надеждни данни дефиниращи за колко време трябва да се отложи бременността след ОМИ/ОКС. Препоръката за 12-месечен интервал изглежда разумна, както и индивидуализиран подход, в зависимост от коморбидности, сърдечносъдов статус и нужди от медикаментозна терапия. Липсват окончателни доказателства, че предотвратяващата P-SCAD повишава риска от рецидив. Препоръчва се обаче избягване на следваща бременност,²⁵⁸ а ако пациентката желае да забременее пак, препоръките са за строго мониториране.

7.7. Родова дейност и раждане

Подходящият момент за раждане трябва да бъде определен индивидуално. Лечението при ОМИ с персистираща ST-елевация/ОКС без ST-елевация обаче не трябва да бъде отложено поради раждане. Раждането трябва да бъде отложено (ако е възможно) с поне 2 седмици след ОМИ с цел улесняване на грижите за майката.²³⁷ Предпочита се вагинално раждане (вижте раздел 3).

7.8. Препоръки

Препоръки за поведение при коронарна артериална болест

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
ЕКГ и изследване на тропонинови нива се препоръчва, когато бременна жена има гръдна болка. ²³⁸	I	C
Първична коронарна ангиопластика се препоръчва като предпочитан метод на реперфузионна терапия при ОМИ с персистираща ST-елевация по време на бременност. ²³⁷	I	C
При ОКС без ST-елевация с критерии за висок риск трябва да се вземе предвид инвазивна стратегия на поведение. ²²⁶	IIa	C
При стабилен ОКС без ST-елевация с нискорискови критерии трябва да се вземе предвид консервативно лечение.	IIa	C
Трябва да се вземе предвид проследяване през следващите най-малко 3 месеца.	IIa	C
При майки, които приемат анти тромботични средства различни от ниска доза аспирин, поради липса на данни (вижте раздел 12), не се препоръчва кърмене.	III	C

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

ЕКГ= електрокардиограма; ОКС без ST-елевация = остър коронарен синдром без ST-елевация; ОМИ с персистираща ST-елевация = остър миокарден инфаркт с ST-елевация.

8. Кардиомиопатии и сърдечна недостатъчност

Етиологията на придружаващите бременността кардиомиопатии включва придобити и наследствени заболявания, като ПКМП, токсични кардиомиопатии, ХКМП, дилатативна кардиомиопатия (ДКМП), Takotsubo кардиомиопатия и болести на натрупването. Макар и редки, те могат да причинят тежки усложнения през бременността.²⁶³ СН със запазена ФИ, която е една от важните причини за СН при по-стари пациенти, изглежда не е основен клиничен проблем през бременността; може обаче да бъде пропусната.

8.1. Перипартална кардиомиопатия

Напоследък беше направен обзор на ПКМП^{32,263,264} и се очаква регистърът EURObservational Research Programme international PPCM да предостави фундаментални данни за това състояние.^{265,266} Важни предразполагащи фактори са мултипаритет, африканска етническа принадлежност, тютюнопушене, диабет, прееклампсия, недोхранване, напреднала възраст тинейджърска бременност.^{32,263} Причината е неясна, но потенциални етиологии са възпаление и ангиогенен дисбаланс индуциращ съдово увреждане.^{267–270} Биологично активният 16 kDa пролактин и други фактори, като разтворим fms-подобна тирозин киназа 1 (sFlt1), могат за иницират и поддържат развитието на ПКМП.^{268,271,272}

8.1.1. Диагноза

ПКМП се проявява със СН в резултат на ЛК систолна дисфункция към края на бременността и в месеците след раждането, като мнозинството случаи се диагностицират пост партум. Внимателното снемане на анамнеза е необходимо за идентифициране и изключване на други причини за СН.^{273–276} ЛК може и да не е дилатирана, но ФИ е обикновено <45%.^{32,263,270} Симптомите и признаците са често типични за СН със съобщения за множество фенотипове. Пациентите се явяват често с остра СН, но и с камерни аритмии и/или сърдечен арест.^{277–280}

Ехокардиографията е предпочитаната образна диагностика. Началната ЛК ФИ <30%, изразената ЛК дилатация (ЛК теледиастолен диаметър ≥6.0 cm) и обхващането на ДК са свързани с неблагоприятен клиничен изход.^{278,281,282}

8.1.2. Прогноза и консултиране

Проспективни проучвания на по-големи кохорти са били фокусирани главно върху 6-месечния изход и съобщават за смъртност варираща между 2.0% в Германия²⁷⁷ и 12.6% в голяма кохорта от 206 пациенти с ПКМП от Южна Африка.²⁸³ Проспективно проучване с продължителност 24 месеца от Турция съобщава за 24% смъртност.²⁸⁴ Когато ФИ не се е възстановила до >50–55%, трябва да се обезкуражава последваща бременност. Дори и при нормализация на ФИ, поради потенциален риск от рецидив, е необходима консултация. С експертен интердисциплинарен подход и незабавно лечение с бромокриптин след раждане се съобщава за успешни последващи бременности, особено при пациенти с възстановена ФИ.²⁸⁵

8.2. Дилатативна кардиомиопатия

ДКМП обхваща редица състояния водещи до ЛК дилатация и дисфункция и включва предшестваща вирусна инфекция,

лекарства и исхемия. Идиопатични са цели 50% от случаите, а 20–35% – наследствени.²⁷⁶ Около 40% от генетичните причини за ДКМП са идентифицирани с >50 описани генетични мутации.²⁸⁶ Честотата на идиопатичните ДКМП е 1:2500; това обаче е вероятно стойност по-ниска от действителната.²⁸⁷

Възможно е пациентките да са с вече известна ДКМП или тя може да се появи de novo през бременността. Разграничаването на симптомите и признаците на нормална бременност от СН се нуждае от повишено внимание. Макар че ПКМП и ДКМП са отделни единици, пациентите могат да имат общо генетично предразположение и разграничаването по време на бременност може да бъде невъзможна.^{273–276,287}

8.1.2 Прогноза и консултиране

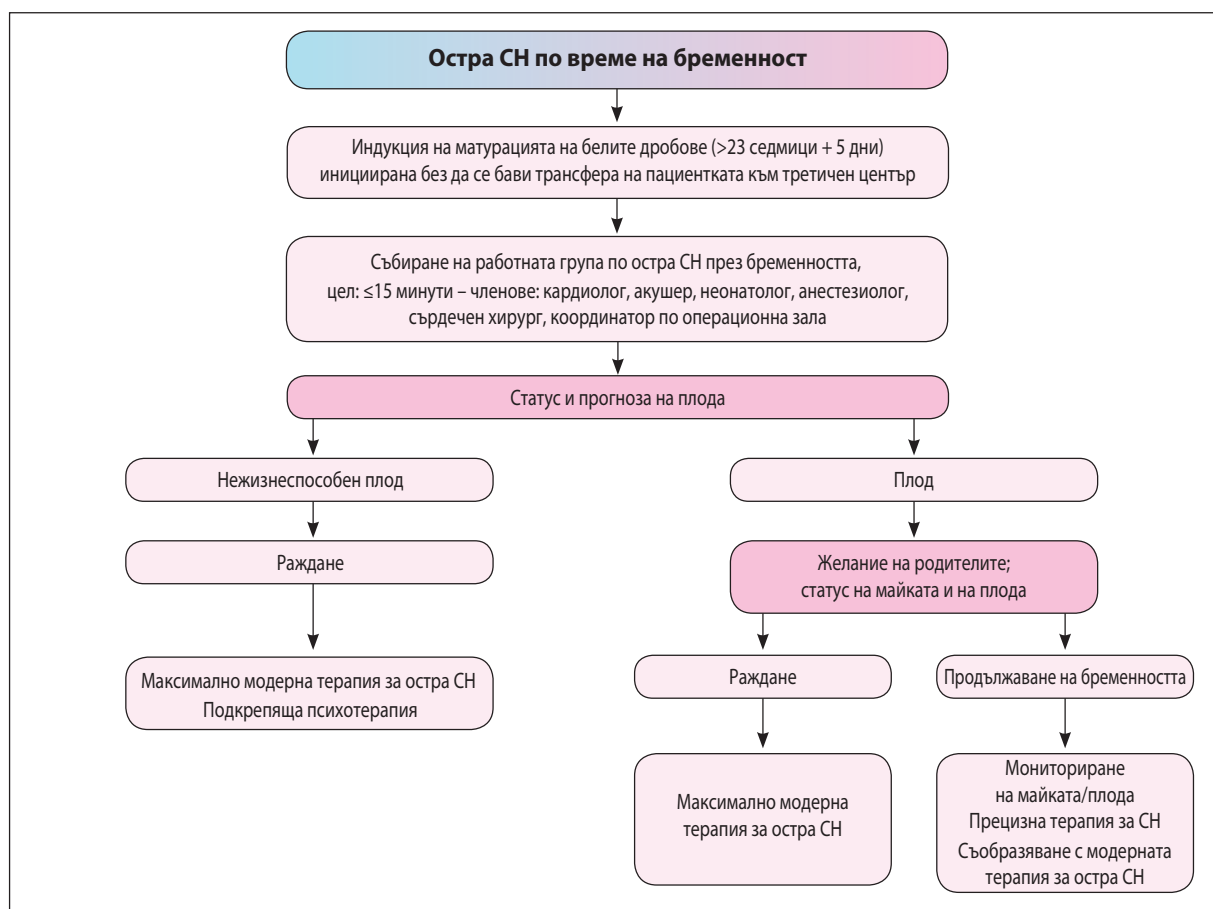
Бременността не се понася добре от някои жени с предшестваща ДКМП и има вероятност за значително влошаване на ЛК функция.²⁹ Предиктори за майчина смъртност са NYHA клас III/IV и ФИ <40%.²⁸⁸ Силно неблагоприятни рискови фактори са ФИ <20%, МР, ДК недостатъчност, ПМ и/или хипотония. Всички планиращи бременност пациентки с ДКМП имат нужда от подходящо консултиране и съвместни мултидисциплинарни грижи, тъй като има висок риск от необратимо влошаване на камерната функция, майчина смъртност и фетална загуба.

Подходът преди бременност включва модификация на прилаганите медикаменти за СН с цел да се избегне уврежда-

не на плода. Ангиотензин-конвертиращ ензим (АКЕ) инхибитори, ангиотензин рецепторни блокери (АРБ), ангиотензин рецепторни нерилизин инхибитори (АРНИ), минералкортикоид рецепторни антагонисти и ивабрадин са противопоказани и трябва да се спрат преди забременяване на фона на строг клиничен и ехокардиографски контрол. Бета-блокери обаче трябва да бъдат продължени, като се преминава към бета-1-селективни блокери (вижте раздел 12). При спадане на ФИ трябва да се проведе допълнително обсъждане с преразглеждане на безопасността при бременност. Ако през първия триместър на бременността са били вземани по невнимание противопоказани лекарства, те трябва да бъдат спряни, а пациентката трябва да бъде проследена внимателно чрез майчина ехокардиография и фетален ултразвук.

8.3. Подход към сърдечната недостатъчност по време на бременността и след нея

Оценката и поведението при бременни пациентки с ДКМП или ПКМП зависи от клиничните условия. При всички тях са необходими обаче кардиологични и акушерски грижи, серийни ехокардиограми, серумен В-тип натриуретичен пептид и фетален ултразвук.⁴⁶



Фигура 3: Поведение при остра сърдечна недостатъчност по време на бременността: бързо интердисциплинарно уточняване и лечение на майката и плода (модифицирано по Bauersachs *et al.*²⁸⁰).

Остра СН = остра сърдечна недостатъчност; СН = сърдечна недостатъчност.

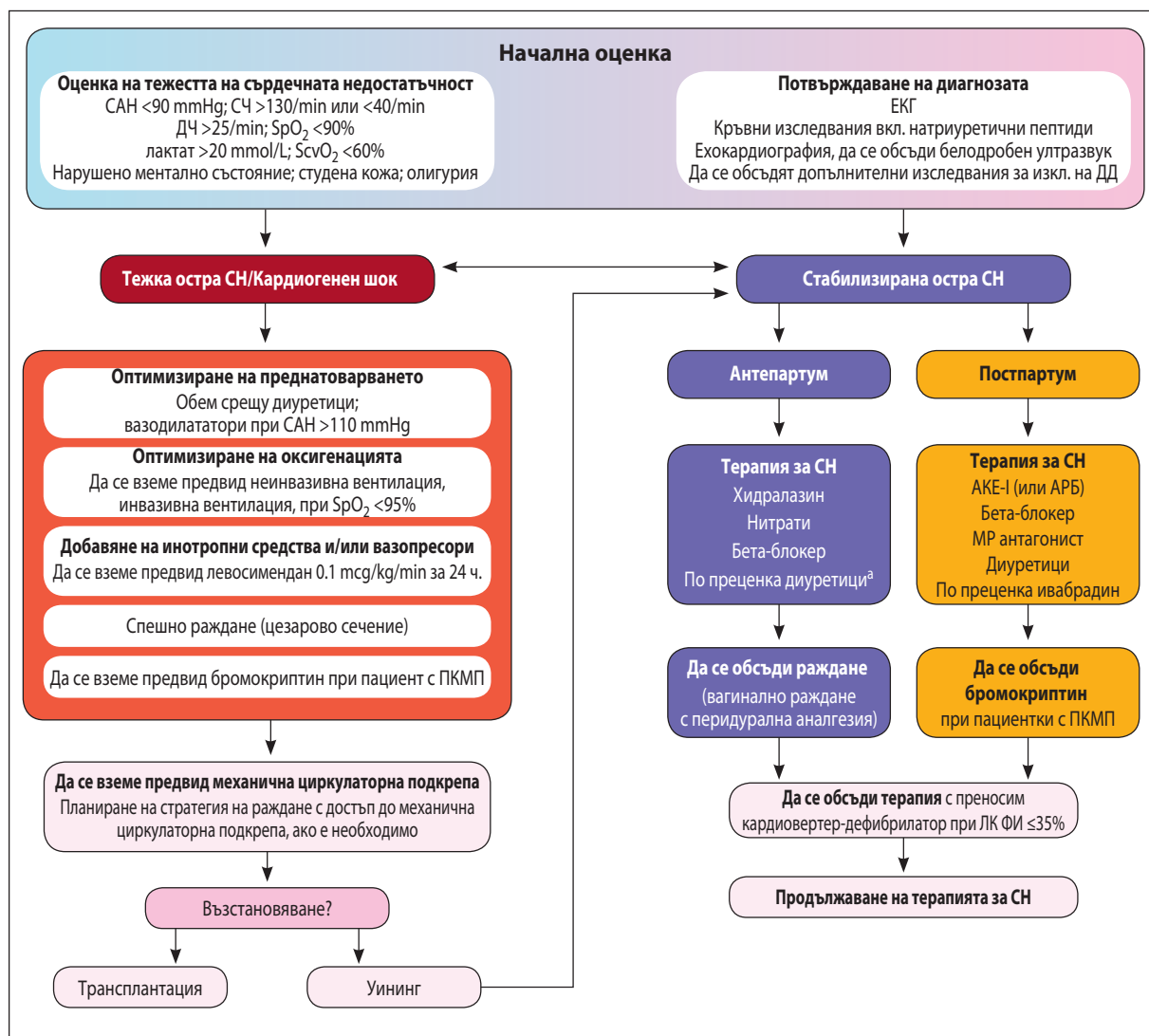
8.3.1. Остра/подостра сърдечна недостатъчност и кардиогенен шок по време на бременността или след нея

При ДКМП или ПКМП може бързо да се развие СН и са приложими препоръките за поведение при остра СН и кардиогенен шок.^{286,289} С цел бърза диагностика и вземане на решение основно значение имат преварително съставеният алгоритъм на поведение и наличието на експертен интердисциплинарен екип (Фигури 5 и 6).^{279,290}

8.3.1.1. Хемодинамична нестабилност и кардиогенен шок
Ако пациентката е в кардиогенен шок или зависима от инотропни средства или вазопресори, тя трябва да бъде своевременно преведена в заведение с наличие на екипи за циркулаторна поддръжка.^{279,289} Трябва да се вземе пред-

вид спешно раждане чрез цезарово сечение (независимо от гестацията) с готовност за незабавна механична циркулаторна поддръжка. Пациентките с ПКМП са чувствителни към токсичните ефекти на бета-адренергичните агонисти, които трябва да се избягват винаги, когато това е възможно. Предпочитаното инотропно средство може да бъде левосимендан.^{279,291,292}

8.3.1.2. Остра/подостра сърдечна недостатъчност
Пациентките със симптоми и признаци на остра СН трябва да бъдат преценени съгласно препоръките при остра СН.²⁸⁹ Диференциалната диагноза включва неусложнена бременност, белодробен едем (пеекламписия/екламписия), БЕ, пневмония и МИ, а всички тези трябва да бъдат потвърдени или изключени с помощта на стандартни алгоритми.



Фигура 6: Поведение при остра сърдечна недостатъчност по време на бременността/след бременността (модифицирано по Bauersachs *et al.*²⁸⁰).

^a Диуретици трябва да се използват с повишено внимание, поради потенциално намаляване на плацентарния кръвоток. АКЕ-I = ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитор; АРБ = ангиотензин рецепторен блокери; ДД = диференциална диагноза; ДЧ дихателна честота; ЕКГ = електрокардиограма; ЛК ФИ = левокамерна изтласкваща фракция; СН = сърдечна недостатъчност; СЧ = сърдечна честота; ПКМП = перипартална кардиомиопатия; САН = систолно артериално налягане; ScvO₂ = централна венозна кислородна сатурация; SpO₂ = периферна кислородна сатурация.

Целите на подхода са подобни на тези при остра СН при небременни, като се избягват фетотоксични средства (АКЕ-инхибитори, АРБ, АРНИ, минералкортикоид рецепторни антагонисти и атенолол). СН с белодробна конгестия се лекува при необходимост с бримкови диуретици и тиазиди, при липса на белодробна конгестия обаче диуретиците трябва да се избягват, поради потенциалната редукция на плацентарния кръвоток.²⁹⁰ Хидралазин и нитратите изглеждат безопасни при бременност, макар че има по-малко доказателства за полза отколкото при АКЕ-инхибиторите, но трябва да се използват при декомпенсирана СН съпроводена от хипертония, тежка ЛК дисфункция и/или данни за конгестия. Бета-блокери трябва да се инициират внимателно и да се титрират постепенно до максимална поносима доза^{266,286} (подробности в раздел 12). Високата сърдечна честота в покой е предиктор на неблагоприятен изход при ПКМП, а лечението с ивабрадин може да бъде полезно, ако пациентката не е бременна или не кърми.^{283,293} Рецидивирание на ПКМП е наблюдавано след бързо намаляване на терапиите за СН и следователно лечението трябва да продължи най-малко 6 месеца след пълно възстановяване на ЛК функцията, а излизането от него трябва да бъде постепенно.²⁶⁴

8.3.2. Бромокриптин и парипартална кардиомиопатия

Добавянето на бромокриптин към стандартна терапия за СН може да подобри ЛК възстановяване и клиничния изход при жени с остра тежка ПКМП.^{24,25,277,278,294} Бромокриптин (2.5 mg веднъж дневно) за най-малко 1 седмица може да се вземе предвид при неусложнени случаи, докато продължителното лечение (2.5 mg два пъти дневно за 2 седмици, след това 2.5 mg веднъж дневно за 6 седмици) може да се вземе предвид при пациенти с ФИ <25% и/или кардиогенен шок. Лечението с бромокриптин трябва винаги да бъде придружено от антикоагулация с хепарин (НМХ или НФХ), най-малкото в профилактични дози.^{25,294,295} Основните терапии при пациентки с остра ПКМП са обозначени с етикета BOARD: Bromocriptine, Oral heart failure therapies, Anticoagulants, vasoRelaxing agents, and Diuretics (Бромокриптин, перОрални терапии за сърдечна недостатъчност, Антикоагуланти, вазоРелаксиращи средства и Диуретици).²⁹⁶

8.3.3. Устройства и трансплантация

Предвид високата честота на подобрение на ЛК функция по време на лекарствена терапия за СН, ранната имплантация на имплантируем кардиовертер-дефибрилатор при пациенти с новодиагностицирана ПКМП или ДКМП не е оправдана. Преносимият кардиовертер-дефибрилатор може да предпази от внезапна сърдечна смърт (ВСС) през първите 3–6 месеца след поставяне на диагнозата, особено при пациенти с ФИ <35%, позволявайки протектирано възстановяване от тежко ЛК нарушение.^{279,297} При тежка ЛК дисфункция през първите 6–12 месеца след първото представяне, въпреки приложената оптимална медикаментозна терапия, се препоръчва имплантация на кардиовертер-дефибрилатор и сърдечна ресинхронизираща терапия (при пациентки с ляв бедрен блок и QRS >130ms).^{286,298} Редукцията на смъртността при тези с неискемична кардиомиопатия обаче е несигурна.²⁹⁹

Сърдечната трансплантация е запазена за пациентки, при които механична циркулаторна поддръжка не е възможна или желателна или за пациентки, които не се възстановяват след 6–12 месеца. Пациентки с ПКМП имат по-висока честота на недостатъчност на трансплантата и смърт след сърдечна трансплантация.³⁰⁰

8.3.3.1. Бременност след сърдечната трансплантация

Макар че има успешни бременности след сърдечна трансплантация, данните са оскъдни. Необходимо е обслужване от мултидисциплинарен екип за определяне на подходящия момент и поведението през бременността.³⁰¹ Предгестационната консултация обхваща рисковете от отхвърляне и дисфункция на транспланта, инфекция и тератогенност на имunosупресивните средства. Някои центрове препоръчват тестване за човешки левкоцитен антиген преди зачеване. Ако донорското сърце и бащата имат еднакъв човешки левкоцитен антиген, а реципиентката има донор-специфични антигени, рискът от отхвърляне на автографта е висок.³⁰² Честотата на рецидивирание на ПКМП при трансплантирани пациентки е неизвестна. Тъй като риска от отхвърляне при тези пациентки обаче е по-висок през първата година след трансплантация, а преживяемостта на трансплантата е по-кратка, много специалисти са против забременяване при такива пациентки.³⁰³

Трябва да се избягва бременност най-малко 1 година след трансплантацията и да се обезкуражава при пациентки с висок риск от отхвърляне и/или с лоша базална функция на трансплантата преди забременяване.^{303–305} Освен отхвърляне или дисфункция на трансплантата и инфекция, най-честото майчин усложнение е хипертонията. Допълнителни фактори повишаващи риска са хиперемезис и тромбо-емболична болест.³⁰¹ Всички имunosупресивни медикаменти влизат във феталното кръвообращение, така че имunosупресивният подход при бременните трансплантационни реципиенти трябва да бъде високо селективен.³⁰¹ Тъй като всички имunosупресивни средства се екскретират с майчиното мляко с неизвестни дългосрочни ефекти, Международното дружество по сърдечна и белодробна трансплантация понастоящем забранява кърменето.³⁰³

8.3.4. Антикоагулация

При ПКМП и ДКМП по време и след бременността са приложими стандартните показания за антикоагулация. Изборът на антикоагулантно средство зависи от стадия на бременността и предпочитанията на пациентката (вижте раздел 12 и Таблица 7).^{9,306} При пациентки с ПКМП и много ниска ФИ трябва да се вземе предвид профилактична антикоагулация.²⁶³

8.3.5. Раждане и кърмене

Неотложно раждане, независимо от срока на гестацията трябва да се вземе предвид при жени с напреднала СН и хемодинамична нестабилност, въпреки проведеното лечение.²⁷⁹ Препоръчва се цезарово сечение с централна невроаксиална анестезия. С цел предотвратяване на резки промени в налягането или обема метод на избор би могла да бъде епидуралната анестезия, но тя трябва да бъде внимателно титрирана и проведена от експертен екип по анестезия.^{279,290} При стабилна застойна СН се предпочита вагинално раждане със спинална/епидурална аналгезия.

При СН с понижена ФИ в по-тежките случаи (напр. NYHA III/IV) кърменето не се насърчава. Спирането на лактацията намалява високите метаболитни изисквания и позволява ранно оптимално лечение за СН.²⁴ Относно лекарственото лечение при кърмене, вижте раздел 12.

8.4. Хипертрофична кардиомиопатия

Действителната честота на ХКМП сред различни популации е обект на спорове, но редица методологично разнообразни

проучвания в Северна Америка, Европа, Азия и Африка съобщават за честота на неизяснено повишение на ЛК дебелина в диапазона 0.02–0.23% при възрастни.⁶⁵ Наблюдаваната честота на ХКМП по време на бременност е <1:1000.^{65,307}

Жени с ХКМП обикновено понасят добре бременността. В скорошен метаанализ майчината смъртност е била 0.5%, а усложнения или влошаване на симптоматиката е имало в 29% от случаите. Феталната смъртност поради спонтанен аборт (15%), терапевтичен аборт (5%) или мъртво раждане (2%) са сравними с тази сред цялото население; рискът от преждевременно раждане обаче е повишен (26%).^{308,309} Рискът е повишен, когато жените са симптомни преди бременността или имат високорисков профил, включително диастолна дисфункция, тежка обструкция на ЛК изходен тракт и аритмия.^{310,311} Необходимостта от лечение преди бременността и CARPREG или ZAHARA скор ≥ 1 са рискови фактори за сърдечни събития през бременността/след раждане.³¹² Симптомите са типични за ЛК СН с белодробна конгестия, а ехокардиографията обикновено изяснява диагнозата.

8.4.1. Поведение

Жени в СЗО клас II трябва да бъдат оценявани всеки триместър, а тези в клас III подлежат на ежемесечна или двумесечна оценка.⁹ Лечението с бета блокери трябва да бъде продължено, ако такова вече се използва (вижте раздел 12). Те трябва да бъдат включени при появяване на нови симптоми, за контрол на честотата при ПМ и за потискане на камерни аритмии.

Верапамил е средство на втори избор, когато бета-блокерите не се понасят (с мониториране на плода за AV блок).^{65,313}

При трудно поносимо персистиращо ПМ трябва да се има предвид прилагане на кардиоверсия.³¹⁴ При бременни с пароксизмална или персистираща аритмия се препоръчва терапевтична антикоагулация. Хиповолемията се понася лошо. Пациентки с предшестваща анамнеза или фамилна анамнеза за внезапна смърт се нуждаят от строго проследяване с бързо изследване, ако развият симптоми на сърцебиене или пресинкоп. При показания трябва да се имплантира съответно устройство.^{315,316}

8.4.2. Раждане

Нискорисковите случаи могат да имат спонтанна родова дейност и вагинално раждане. Цезарово сечение трябва да се вземе предвид при пациентки с тежка ЛК обструкция на изходния тракт, родова дейност преди термина на фона на перорални антикоагуланти или тежка ЛК СН.⁹ Епидурална и спинална анестезия трябва да се прилагат внимателно, особено при тежка обструкция на ЛК изходен тракт, поради потенциална хиповолемия, а спиналната анестезия в еднократна инжекция трябва да се избягва. По време на раждане, при пациентки с висок риск от развитие на аритмии, трябва да се провежда мониториране на сърдечната честота и ритъм. Окситоцин трябва да се приложи под формата на бавна инфузия, а всяко i.v. вливане на разтвори да се оценява внимателно.^{9,317}

8.5. Препоръки

Препоръки за поведение при кардиомиопатии и сърдечна недостатъчност

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Антикоагулация се препоръчва при пациентки с вътресърдечен тромб открит чрез образна диагностика или данни за системен емболизъм. ²⁸⁶	I	A
Препоръчва се лечение при жени със ЛК СН по време на бременността в съответствие със сегашните препоръки при небременни пациентки при едновременно зачитане на противопоказанията за някои лекарства при бременност ²⁶³ (вижте Таблица 7).	I	B
Препоръчва се информиране на жените със СН с намалена ФИ за риска от влошаване на състоянието им по време на бременността и перипартум. ²⁹	I	C
При пациентки с предсърдно мъждене се препоръчва терапевтична антикоагулация с НМХ или витамин К антагонисти, според стадия на бременността.	I	C
При СН с намалена ФИ се препоръчва продължаване на бета-блокерите при жени, които са ги вземали преди бременността, или внимателното им включване, ако има клинични показания.	I	C
При пациентки с ПКМП и ДКМП във всички случаи се препоръчва консултация за риск от рецидивирание при следваща бременност, дори и след възстановяване на ЛК функция.	I	C
Тъй като бързата диагностика и бързото вземане на решение имат решаващо значение при всички бременни жени с остра СН, предварително трябва да се определи алгоритъм на поведение и интердисциплинарен екип. ^{279,290}	IIa	C
Пациентки в кардиогенен шок/зависими от инотропни средства трябва да бъдат преведени рано в заведение с възможности за механична циркулаторна поддръжка.	IIa	C
Лечението с бромокриптин трябва да бъде придружено от профилактична (или терапевтична) антикоагулация.	IIa	C
Поради високите метаболитни нужди при лактация и кърмене, може да се вземе предвид предотвратяване на лактацията при пациентки с тежка ЛК СН. ²⁴	IIb	C
При пациентки с ПКМП може да се вземе предвид лечение с бромокриптин с цел спиране на лактацията и ускоряване на възстановяването (ЛК функция).	IIb	C
При жени с ПКМП и ДКМП не се препоръчва последваща бременност, ако ЛК ФИ не се нормализира. ²⁸⁵	III	C
ХКМП		
При жени с ХКМП се препоръчват същите рискови стратификация, както при небременни жени. ³¹³	I	C
При пациентки с ХКМП се препоръчва продължаване на бета-блокерите при жените, които са ги използвали преди бременността. ³¹³	I	C
При пациентки с ХКМП, при които, поради обструкция на изходния тракт или аритмия се развива симптоматика по време на бременност, трябва да бъде започнато лечение с бета-блокери.	IIa	C
При ХКМП с персистиращо предсърдно мъждене трябва да се обсъди кардиоверсия. ³⁰⁶	IIa	C

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

ДКМП = дилатативна кардиомиопатия; ХКМП = хипертрофична кардиомиопатия; СН = сърдечна недостатъчност; НМХ = нискомолекулен хепарин; ЛК = левокамерен/а/о/и; ЛК ФИ = левокамерна изтласкваща фракция; ПКМП = перипартална кардиомиопатия.

9. Аритмии

9.1. Увод

Тахиаритмиите, по-специално ПМ,^{318,319} могат да се манифестират за първи път и да станат по-чести през бременността, особено при по-възрастни жени^{318,320} и при жени с вродени сърдечни заболявания.^{41,321} ПМ (27/100 000) и пароксизмалната надкамерна тахикардия (22–24/100 000) са (освен екстрасистолите) най-честите аритмии.³¹⁸ Симптомните екзацербации на пароксизмални надкамерни тахикардии са обикновено доброкачествени и могат да бъдат ефективно лекувани медикаментозно.¹² Животозастрашаващата КТ и камерното мъждене са много редки през бременността,³¹⁸ а също и брадиаритмиите и проводните нарушения.

9.2. Майчин риск

ПМ е свързано с повишен риск от смърт³¹⁸ [odds ratio (OR) 13.13, 95% CI 7.77–22.21; $P < 0.0001$], а бързият камерен отговор може да доведе до сериозни хемодинамични последици и за майката, и за плода. Първи приоритет имат диагностиката и лечението на подлежащите състояния. При пациентки с известна анамнеза за каквато и да е симптомна надкамерна тахикардия или КТ трябва да се вземе предвид аблация преди забременяване.

Внезапната сърдечна смърт е с потвърден повишен риск по време на бременност и следователно е важно да се направи каскаден скрининг за каналопatii с генетична консултация.^{2,3,72} Жените с вроден дълъг QT синдром имат значително повишен риск от сърдечни събития в следродовия период.³²³ Новонастъпилата КТ налага изключване на подлежащи структурни сърдечни заболявания,³²⁴ тъй като е свързана с повишен риск от ВСС при майката (OR 40.89, 95% CI 26.08–64.1; $P < 0.0001$).³¹⁸

Брадиаритмиите и проводните нарушения имат обикновено доброкачествен изход, ако няма подлежащо сърдечно заболяване.

9.3. Акушерски риск и риск за поколението

Бременни с пароксизмални надкамерни тахикардии имат по-лош акушерски и фетален клиничен изход с по-високи стойности на коригираното OR (1.54–3.52) за тежка майчина морбидност, цезарово раждане, ниско тегло при раждане, преждевременна родова дейност, фетален стрес и фетални аномалии, отколкото тези без пароксизмални надкамерни тахикардии.³²⁵ Жени с вродени сърдечни заболявания са с по-голяма вероятност да умрат по време на хоспитализация с цел раждане от тези без такива заболявания (OR 6.7), като аритмията е най-честото сърдечносъдово събитие.³²¹ Препоръките за оптимални нива на проследяване по време на раждане при жени с аритмии са очертани в „Препоръки за поведение при аритмии“.

9.4. Надкамерна тахикардия

Препоръките за остро прекъсване на пароксизмални надкамерни тахикардии (AV нодална риентри тахикардия и AV риентри тахикардия)³²⁶ са очертани по-долу в „Препоръки за

поведение при аритмии“. Като първо лекарство на избор за остра конверсия на пароксизмална надкамерна тахикардия се препоръчва i.v. приложение на аденозин (вижте таблица „Препоръки за поведение при аритмии“).

Средства от първа линия с цел превенция на пароксизмални надкамерни тахикардии са бета-блокери (с изключение на атенолол) или верапамил, освен при пациенти със синдром на Wolff–Parkinson–White (вижте раздел 12).^{12,32,327,328} Използването на превантивна лекарствена терапия трябва да бъде съобразено с тежестта на симптоматиката и хемодинамичното компрометиране по време на тахикардия.

Фокалната предсърдна тахикардия може да бъде придружена от лекарствена резистентност и индуцирана от тахикардията кардиомиопатия. Аденозин може да спомогне за поставяне на диагноза и прекъсва фокалната надкамерна тахикардия в 30% от случаите. Лекарства блокиращи AV възел се препоръчват за дългосрочен контрол на честотата. Флекаинид, пропафенон (при липса на исхемична сърдечна болест) или соталол трябва да се вземат предвид с цел ритъмен контрол, ако по-горните средства не постигнат успех (вижте Таблица 7).¹²

9.5. Предсърдно мъждене и предсърдно трептене

Електрическа кардиоверсия се препоръчва, когато продължаващото ПМ е свързано с хемодинамична нестабилност или значителен риск за майката или плода.³⁰⁶ С цел прекъсване на предсърдно трептене и ПМ при стабилни пациенти със структурно здраво сърце може да се пристъпи към i.v. приложение на бутилид или флекаинид.^{12,329} Кардиоверсията по принцип трябва да бъде предшествана от антикоагулация (вижте по-долу).³⁰⁶ С цел контрол на честотата се препоръчва употреба на i.v. бета-блокери.

Ритъмният контрол е предпочитана лечебна стратегия по време на бременност. Първа стъпка за тази цел е лечение с бета-блокер.³⁰⁶ В случай на стратегия за честотен контрол се препоръчва перорален бета-блокер (вижте Таблица 7).

Епизодите на предсърдно трептене обикновено не се понасят добре при пациентки с вродени сърдечни заболявания и по тази причина за възстановяване на синусовия ритъм трябва да се приложи електрическа кардиоверсия.¹² Бета-блокери, клас I антиаритмични лекарства и соталол трябва да се използват с повишено внимание при нарушена функция на системната камера (вижте раздел 8).

9.5.1. Антикоагулация

Трябва да се използват същите правила за стратификация на риска от инсулт, както при небременни пациентки.³⁰⁶ Лекарствата за не-витамин К перорална антикоагулация (директни антикоагуланти) са забранени при бременни (вижте Таблица 7).

9.6. Камерна тахикардия

При бременност или след нея с подходящи диагностични тестове трябва винаги да се търсят вродени аритмогенни нарушения.⁷² В случай на новопоявила се КТ през последните 6 седмици на бременността или в ранния следродов период, трябва да бъде изключена ПКМП.²⁶⁶

Препоръките за остро прекъсване на КТ⁷² са очертани в „Препоръки за поведение при аритмии“.

Изборът на профилактична антиаритмична лекарствена терапия зависи от наличието на подлежащо структурно сърдечно заболяване и ЛК функция (вижте таблица „Препоръки за поведение при аритмии“). Идиопатичната тахикардия от ДК изходен тракт е най-честият вид КТ и може да наложи профилактично лечение с бета-блокери, верапамил или други антиаритмични лекарства, а дори и катетърна аблация при неуспех на лекарственото лечение.

Имплантация на кардиовертер-дефибрилатор се препоръчва при поява на показание за това през бременността (вижте таблица „Препоръки за поведение при аритмии“).^{72,330,331} Имплантацията на кардиовертер-дефибрилатор при пациентки с ПКМП и КТ или ниска ФИ трябва да се съобрази с Препоръките на ESC,⁷² като се държи сметка за относително високата честота (50%) на спонтанно възстановяване след раждане. При пациентки с вроден дълъг QT синдром³³² и тези с катехоламинергична полиморфна КТ^{72,333} неселективните бета-блокери трябва да бъдат продължени през цялата бременност и през следродовия период (най-малко 40 седмици

след раждането)³²³. Изключение могат да бъдат пациентки с дълъг QT синдром без предшестващ синкоп или torsade de pointe или всеки друг рисков профил, за който може да бъде избран селективен бета-блокери. Лечението на сърдечен арест при бременност е описано на друго място.²⁵⁶

9.7. Брадиаритмии

9.7.1. Дисфункция на синусовия възел

Редките случаи на синусова брадикардия могат да бъдат свързани с хипотензивен синдром при лежане по гръб през бременността. Симптомната брадикардия трябва да бъде овладяна чрез промяна на позицията на майката в ляво латерално декубитално положение. При персистираща симптоматика може да е нужен временен пейсмейкър.

9.7.2. Атриовентрикуларен блок

Изолираният вроден пълен сърдечен блок при майката има благоприятен изход по време на бременността, особено ко-

Таблица 6: Препоръчвани нива на надзор по време на раждането при жени с аритмии

Риск от аритмия с хемодинамична компрометация по време на раждане		Ниво на надзор ^a	Клас ^b	Ниво ^c
Нисък риск	Пароксизмална надкамерна тахикардия, ПМ, идиопатична КТ, нискорисков дълъг QT синдром, WPW синдром	1	I	C
Умерен риск	Нестабилна надкамерна тахикардия, КТ, тези с имплантиран кардиовертер дефибрилатор, КТ и структурно сърдечно заболяване, Brugada синдром; умеренорисков: дълъг QT синдром, катехоламинергична полиморфна КТ	2	I	C
Висок риск от животозастрашаваща аритмия	Нестабилна КТ при структурно сърдечно заболяване/вродено сърдечно заболяване, нестабилна КТ/torsade de pointes при пациентки с високорисков дълъг QT синдром, къс QT синдром, високорискова катехоламинергична полиморфна КТ	3	I	C
Описание на действията, които трябва да се планират	Ниво на надзор			
	Ниско 1	Умерено 2	Високо 3	
Кардиологична консултация	x			
Консултиране с мултидисциплинарен екип в специализиран център включващ ритмολози		x		x
Метод и място на раждане препоръка на акушерите	x	x		
Препоръка за цезарово сечение				x
Мониториране на сърдечния ритъм (телеметрия, външен монитор на ритъма)		(x)		x
Венозен път		x		x
Артериален път				x
Готовност за венозно приложение на аденозин		x		
Готовност за венозно приложение на бета-блокери		x		x
Готовност за венозно приложение на избрани антиаритмични лекарства				x
Наличие на външен кардиовертер дефибрилатор		x		x
Раждане в операционна зала за гръдна хирургия				x
Готовност за превеждане при нужда post-partum в кардиологично звено за интензивни грижи				x

Тази таблица е изработена с експертен консенсус.

^aРисковата стратификация трябва да следва публикуваните препоръки за съответното заболяване.

^bКлас на препоръките.

^cНиво на доказателственост.

ПМ = предсърдно мъждене; LQTS дълъг QT синдром; КТ = камерна тахикардия; WPW = Wolff-Parkinson-White.

гато заместителният ритъм е с тесен QRS комплекс.^{334,335} По време на раждане при стабилни пациентки с пълен сърдечен блок не е необходимо временно камерно пейсиране,³³⁴ но то се препоръчва при подбрани жени със симптоматика, поради риск от брадикардия и синкоп.

9.8. Интервенции

9.8.1. Електрическа кардиоверсия

Кардиоверсията изглежда безопасна във всички фази на бременността, тъй като тя не компрометира феталния кръвоток,³³⁶ а рискът от индуциране на фетални аритмии или инициране на преждевременно раждане изглежда малък.^{337,338} Сърдечната честота на плода трябва да се контролира рутинно след кардиоверсия.³³⁹

9.8.2. Катетърна аблация

Катетърната аблация трябва да бъде отложена по възможност до втория триместър и да се извърши в център с опит с помощта на нефлуороскопичен електроанатомичен мепинг и катетърни навигационни системи.^{15,16} С цел избягване на потенциално вредни лекарства по време на бременността (вижте таблица „Препоръки за поведение при аритмии“) при рекурентна лекарствено рефрактерна AV нодална риентри тахикардия, AV риентри тахикардия, фокални предсърдни тахикардии, кавотрикуспидален истмус-зависимо предсърдно мъждене и някои доброкачествени десностранни КТ може да се вземе предвид катетърна аблация,^{12,15,17} но тя е безмислена при други макрориентри тахикардии или ПМ.^{15,17}

9.8.3. Имплантируем кардиовертер-дефибрилатор и електрокардиостимулация

Имплантирането на кардиовертер-дефибрилатор трябва да се вземе предвид преди бременността при пациентки с високорискови фактори за ВСС.^{72,340} Лечението с кардиовертер-дефибрилатор през бременността не води до повишен риск от големи свързани с устройството усложнения и се препоръчва при възникване на показание (вижте таблица „Препоръки за поведение при аритмии“).^{330,340} Съображенията за безопасност свързани с облъчването по време на имплантация на кардиовертер-дефибрилатор са подобни на тези, които се очакват при катетърна аблация. Подкожният кардиовертер-дефибрилатор има ограничено значение, поради липса на възможности за електрокардиостимулация и крие по-висок риск от неправилен шок, което може да наложи дезактивиране на устройството по време на раждане.^{341,342} Употребата на преносим кардиовертер-дефибрилатор при пациентки с ПКМП е ограничена³⁴³ и заслужава допълнително проучване, тъй като не е преминала през клинично тестване при бременни пациентки. Преди раждането се препоръчва рутинна преценка за кардиовертер-дефибрилатор и консултация. Имплантиране на кардиовертер-дефибрилатор, за предпочитане еднокухинен, може да се извърши безопасно, особено ако плодът е по-голям от 8-та гестационна седмица. Може да бъде полезно ехокардиографско насочване или електроанатомичен мепинг.³⁴⁴

9.9. Препоръки

Препоръки за поведение при аритмии

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Остръ подход (венозно приложение на лекарства) при надкамерни тахикардии и ПМ		
За остра конверсия при пароксизмална надкамерна тахикардия се препоръчват вагални прийоми, а при неуспех от тях се препоръчва аденозин. ^{12,326,327}	I	C
При всяка тахикардия с хемодинамична нестабилност и при преексцитирано ПМ се препоръчва незабавна електрическа кардиоверсия. ^{12,306,326,336–338}	I	C
За остра конверсия при пароксизмална надкамерна тахикардия трябва да се имат предвид бета-1-селективни блокери. ^{12,326}	IIa	C
За прекратяване на предсърдно трептене и ПМ при стабилни пациентки със структурно нормално сърце може да се вземат предвид ибутилид или флекаинид. ^{c 12,329}	IIb	C
Дългосрочен подход (перорално приложение на лекарства) при надкамерна тахикардия и ПМ		
За превенция на надкамерна тахикардия при пациентки без преексцитация в ЕКГ при покой се препоръчват бета-1-селективни блокери или верапамил. ^{d 12,327}	I	C
За превенция на надкамерна тахикардия при пациентки с WPW синдром се препоръчват флекаиниде или пропафенон. ^{e 12}	I	C
За контрол на честотата при предсърдна тахикардия или ПМ се препоръчват селективни бета-блокери. ¹²	I	C
За превенция на надкамерна тахикардия, при предсърдна тахикардия и ПМ, при неуспех от приложените средства за блокиране на AV възел, трябва да се имат предвид флекаиниде, пропафенон или соталол. ^{f 12}	IIa	C
За контрол на честотата при при предсърдна тахикардия или ПМ, при неуспех от бета-блокерите, трябва да се имат предвид дигоксин и верапамил. ^d	IIa	C
В случаите на рефрактерна към лекарства и лошо понасяна надкамерна тахикардия трябва да се вземе предвид катетърна аблация с електроанатомична система осъществена в опитни центрове. ^{15–17}	IIa	C

(Продължава)

Препоръки за поведение при аритмии

(Продължение)

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Остър подход (венозно приложение на лекарства) при камерни тахикардии		
При продължителна нестабилна или стабилна КТ се препоръчва незабавна електрическа кардиоверсия. ^{72,326,336-338}	I	C
При продължителна хемодинамично стабилна мономорфна КТ (напр. идиопатична КТ) с цел остра конверсия трябва да се вземе предвид бета-блокатор, соталол, ^f флекаинид, ^e прокаинамид или погасяващо камерно пейсирание. ⁷²	IIa	C
Дългосрочен подход (перорално приложение на лекарства) при камерни тахикардии		
Ако има клинични показания, преди бременността се препоръчва кардиовертер-дефибрилатор (за предпочитане еднокучинен). Ако показанията възникнат по време на бременността, препоръчва се имплантация на кардиовертер-дефибрилатор с помощта на ехокардиографско насочване или мепинг, особено ако плодът е след 8-та гестационна седмица. ^{72,330,340}	I	C
При пациентки с дълъг QT синдром или катехоламинергична полиморфна КТ по време на бременността и <i>post partum</i> се препоръчват бета-блокаращи средства. ^{72,323}	I	C
С цел превенция на идиопатична продължителна КТ, ако е свързана с тежка симптоматика или хемодинамично компрометиране, се препоръчват бета-блокаращи средства или верапамил. ^{d 72,331}	I	C
За превенция на идиопатична продължителна КТ, при неуспех от други лекарства, трябва да се обсъжда соталол ^f или флекаинид. ^{e 72}	IIa	C
При продължителна рефрактерна към лекарства и лошо понасяна КТ, ако няма други алтернативи, може да се обсъжда катетърна аблация със системи за електроанатомичен мепинг. ¹⁵⁻¹⁷	IIb	C

^a Клас на препоръките.^b Ниво на доказателственост.^c Кардиоверсията при ПМ и предсърдно трептене трябва по принцип да бъде предшествана от антикоагулация (вижте по-долу).³⁰⁶^d Средства блокиращи AV възел не трябва да се използват при пациенти с предексцитация в ЕКГ при покой или с предексцитирано ПМ.^e При някои предсърдни тахикардии флекаинид и пропафенон трябва да се комбинират със средства блокиращи AV възел, но трябва да бъдат изключени структурни сърдечни заболявания, понижена левокамерна функция и бедрен блок.^f Антиаритмични лекарства от клас III по Vaughan Williams не трябва да се използват при пациенти с удължен QTc.

ПМ = предсърдно мъждене; AV = атриовентрикуларен/а/о/и; ЕКГ = електрокардиограма; КТ = камерна тахикардия; WPW = Wolff-Parkinson-White.

10. Нарушения свързани с повишено артериално налягане

Хипертоничните нарушения през бременността са най-честите медицински усложнения, засягащи 5–10% от бременностите в целия свят. Те остават главна причина за майчина, фетална и неонатална морбидност и смъртност. Майчиният риск включва разкъсване на плацентата, инсулт, многоорганна недостатъчност и дисеминирана вътресъдова коагулация. Плодът е с висок риск от забавяне на вътрематочния му растеж (в 25% от случаите на еклампсия), незрялост (в 27% от случаите на предеклампсия) и вътрематочна смърт (в 4% от случаите на предеклампсия).³⁴⁵

10.1. Диагноза и оценка на риска

Трябва да се прави нееднократно измерване на АН, за предпочитане два пъти,³⁴⁶ през интервал от ≥15 min при тежка хипертония (т.е. ≥160/110 mmHg в акушерската литература).^{9,347,348}

10.1.1. Измерване на артериалното налягане

АН през бременността трябва да се измерва в седящо положение (или по време на родова дейност ляво латерално лежащо положение) с подходящ по размери мишничен маншет на сърдечно ниво и с използване на тонове V на Korotkoff за диастолното АН (ДАН). Живачните сфигмоманометри са все още златен стандарт за измерване на АН през бременността. Автоматичните уреди показват тенденция за отчитане на по-

ниски от действителните стойности на АН и са ненадеждни при тежка предеклампсия. По тази причина, по време на бременност трябва да се използват само устройства, валидизирани по признатите протоколи.^{349,350}

Диагностиката на хипертонията през бременността чрез амбулаторно мониториране на АН превъзхожда рутинното измерване на АН за предсказването на изхода от бременността.^{351,352} Устройствата използвани за амбулаторно мониториране на АН са технически по-точни от тези, които се използват за измерване на офисното или домашното АН. Чрез амбулаторно мониториране на АН се избягва ненужното лечение на хипертония на бялата престилка и е полезно при подхода към високорискови бременни жени с хипертония и тези с диабетна или хипертонична нефропатия.

10.1.2. Лабораторни изследвания

Основните лабораторни изследвания, препоръчвани за мониториране при бременни хипертензивни пациентки, включват уринен анализ, кръвна картина, хематокрит, чернодробни ензими, серумен креатинин и серумна пикочна киселина (увеличение при клинично проявена предеклампсия, хиперурикемията при хипертонична бременност идентифицира жените с повишен риск от нежелан майчин и фетален изход).³⁵³

Всички бременни жени трябва да бъдат изследвани за протеинурия в ранна бременност с цел откриване на предшестващо бъбречно заболяване и във втората половина на бременността, като скрининг за предеклампсия. Експресен тест с лентичка показващ ≥1+ дава основание за допълнителни изследвания, включително отношение

албумин:креатинин (ACR),³⁵⁴ което може да бъде определено бързо в проба от еднократна порция урина. Стойност <30 mg/tmol може да отхвърли надеждно протеинурия при бременност,³⁵⁵ но позитивен тест трябва да бъде последван по възможност от събиране на 24-часова урина. В случаите на протеинурия >2 g/ден се налага строго мониториране. Резултатът от 24-часова урина обаче е често неточен³⁵⁶ и забавя диагностицирането на прееклампсия. По тази причина, като граница за идентифициране на сигнификантна протеинурия, може да се използва стойност на ACR 30 mg/tmol.

В допълнение към основните лабораторни тестове могат да бъдат взети предвид следните изследвания:

- Ултразвуково изследване на надбъбречните жлези и фракционирани анализи за метанефрин в плазмата и урината при хипертензивни бременни жени с клинична картина насочваща специфично към феохромоцитом.
- Doppler ултразвук на маточните артерии (извършен след 20-та гестационна седмица) е полезен за откриване на бременните с висок риск от гестационна хипертония, прееклампсия и втретоматочна забавяне на феталния растеж.³⁵⁷
- Отношение sFlt1 към плацентен растежен фактор (sFlt1:PIGF) ≤38 може да се използва за изключване на развитието на прееклампсия през следващите седмици, когато има клинична суспекция за това.^{358,359}

10.2. Дефиниция и класификация на хипертонията по време на бременността

Дефиницията на хипертонията през бременността се базира само на офисни (или вътреболнични) стойности на АН [систолично АН (САН) ≥140 mmHg и/или ДАН ≥90 mmHg]^{360–362} и разграничава леко (140–159/90–109 mmHg) или тежко (≥160/110 mmHg) повишено АН, за разлика от степените използвани от съвместните препоръки на ESC/ESH по хипертония.³⁴⁸

Хипертонията през бременността не е една единствена единица, а обхваща:⁹

- Предшестваща хипертония: предшества бременността или се развива преди 20-та гестационна седмица. Тя обикновено персистира повече от 42 дни post partum и може да е свързана с протеинурия.
- Гестационна хипертония: развива се след 20-та гестационна седмица и обикновено изчезва в рамките на 42 дни post partum.
- Прееклампсия: гестационна хипертония със сигнификантна протеинурия (>0.3 g/24 ч. или ACR ≥30 mg/tmol). Настъпва по често по време на първа бременност, при многоплодна бременност, при mola hydatidosa, при фосфолипиден синдром или при предшестваща хипертония, бъбречна болест или диабет. Често е свързана с ограничен растеж на плода, поради плацентарна недостатъчност и е честа причина за преждевременно раждане. Единственото лечение е раждането.³⁶³ Тъй като протеинурията може да бъде късна манифестация на прееклампсията, тя трябва да бъде заподозряна, когато de novo хипертония е придружена от главоболие, зрителни нарушения, коремна болка или патологични лабораторни тестове, по-специално нисък брой тромбоцити и/или патологична чернодробна функция.

- Предшестваща хипертония плюс насложена гестационна хипертония с протеинурия.
- Антенатално неклассифицируема хипертония: този термин се използва, когато АН ВР се измерва за първи път след 20-та гестационна седмица и се установява хипертония; необходимо е повторна оценка повече от 42 дни post partum.

10.3. Превенция на хипертонията и прееклампсията

Жени с висок или умерен риск от прееклампсия трябва да бъдат посъветвани да вземат 100–150 mg аспирин дневно от седмица 12 до седмици 36–37.^{364,365}

Високият риск от прееклампсия включва следното:

- хипертонична болест по време на предишна бременност
- хронично бъбречно заболяване
- автоимунна болест, като системен лупус еритематозус или антифосфолипиден синдром
- диабет тип 1 или тип 2
- хронична хипертония.

Умереният риск от прееклампсия включва повече от един от следните рискови фактори:

- първа бременност
- възраст 40 или повече години
- интервал между бременностите над 10 години
- индекс на телесна маса ≥35 kg/m² при първия преглед
- фамилна анамнеза за прееклампсия
- многоплодна бременност.

При жени с нисък прием на калций с храната (<600 mg/ден) с цел превенция на прееклампсия се препоръчва добавка на калций (1.5–2 g/ден, перорално),³⁶⁶ която трябва да бъде започната при първото посещение преди раждане.

Витамин С и Е не намаляват риска от прееклампсия; напротив, те са по-често свързани с тегло при раждане <2.5 kg и неблагоприятен перинатален изход.^{367–370}

10.4. Поведение към хипертонията по време на бременността

10.4.1. Основи

Подходът към хипертонията през бременността зависи от стойностите на АН, гестационната възраст и наличието на придружаващи майчини и фетални рискови фактори.

Повечето жени с предшестваща хипертония и нормална бъбречна функция имат нетежка хипертония (140–159/90–109 mmHg) и са с нисък риск от сърдечносъдови усложнения. Някои може да спрат медикацията си през първата половина на бременността, поради физиологичния спад на ВР.

Базиращи се на доказателства данни за лечението на хипертонията през бременността липсват. Единственото изпитване върху лечението на хипертонията през бременността с подходящо проследяване на детето (7.5 години) е било извършено преди 40 години с α-метилдопа.^{371,372}

Що се отнася до ползата от лечението, строгият спрямо малко строгия контрол на хипертонията през бременността в Control of Hypertension in Pregnancy Study е свързан с по-малка тежест на майчината хипертония, но без разлика в риска от нежелани перинатални резултати и от усложнения като цяло при майката.³⁷³ Вторичният анализ на данните обаче показва, че жените развиващи тежка хипертония са с по-висока честота на нежелани майчини (прееклампсия, тромбоцити <100 x 10⁹/L, повишени чернодробни ензими със симптоматика и

продължителност на болничния престой на майката ≥ 10 дни) и перинатални последици (перинатална смърт, висока нужда от неонатални грижи за >48 часа, тегло при раждане <10 -та персентила, пreeклампсия и преждевременно раждане).³⁷⁴ В заключение, понастоящем няма доказателства подкрепящи конкретни таргетни стойности на АН през бременността.^{373,375}

10.4.2. Нефармакологично лечение

Нефармакологичният подход към хипертонията по време на бременността има ограничено значение, като рандомизиранияте проучвания с интервенции върху храненето и начина на живот показват минимални ефекти върху изхода от бременността.³⁷⁶ Редовните упражнения могат да бъдат продължени с повишено внимание, а на обезни жени (≥ 30 kg/m²) се дават съвети да избягват наддаване на тегло с повече от 6.8 kg.³⁷⁷

10.4.3. Фармакологично лечение

Докато целта на лечението на хипертонията е намаляване на майчиния риск, подобренията средства трябва да бъдат ефективни и безопасни за плода.

10.4.3.1. Лечение при тежка хипертония

Липсва съгласие относно дефиницията за тежка хипертония, като стойностите варират от 160 до 180 mmHg на >110 mmHg. Нашата работна група препоръчва стойности на САН ≥ 170 mmHg или на ДАН ≥ 110 mmHg при бременна жена да се считат за спешност изискваща хоспитализация. Изборът на антихипертензивно лекарство и пътят му на приложение зависи от очаквания момент на раждане. АKE-инхибитори, АРБ и директни ренинови инхибитори са строго противопоказани (вижте раздел 12). Трябва да се иницира фармакологично лечение с i.v. лабеталол, перорален метилдопа или нифедипин; i.v. Хидралазин вече не е лекарство на избор, тъй като употребата му е свързана с повече перинатални нежелани ефекти от други лекарства.³⁷⁸ Хидралазин обаче все още се използва често, когато други лечебни режими не са успели да постигнат достатъчен контрол на АН, а повечето акушери намират профила на страничните му ефекти за приемлив.³⁷⁹ Може да се вземе предвид и i.v. употреба на урапидил. Натриев нитропрусид трябва да се използва, само като лекарство на последен избор, тъй като продължителното лечение е свързано с повишен риск от фетално цианидно отравяне.⁵¹ Лекарство на избор, когато пreeклампсията е свързана с белодробен едем, е нитроглицерин (глицерил нитрат) приложен като i.v. инфузия на 5 µg/min с постепенно увеличаване през 3–5 min до максимална доза 100 µg/min.

10.4.3.2. Лечение при лека–умерена хипертония

Въпреки липсата на доказателства, европейските ръководни насоки^{9,348,375} препоръчват инициране на лекарствено лечение при всички жени с персистиращо повишение на АН $\geq 150/95$ mmHg, а за стойности $>140/90$ mmHg при жени с:

- гестационна хипертония (с или без протеинурия)
- предшестваща хипертония с наслагване на гестационна хипертония
- хипертония със субклинично органно увреждане или симптоматика във всеки момент по време на бременността.

Метилдопа, бета-блокери (най-много данни има за лабеталол) и калциеви антагонисти (най-много данни има за нифедипин) са лекарствата на избор.^{380,381} Бета-блокерите изглежда са по-слабо ефективни от калциевите антагонисти и могат да предизвикат фетална брадикардия, забавяне на растежа и хипогликемия; съответно, видът и дозата трябва да бъдат подбрани внимателно, а атенолол е най-добре да се

избегне (вижте раздел 12 и Таблица 7). Жени с предшестваща хипертония може да продължат обичайната си антихипертензивна терапия, освен когато вземат АKE-инхибитори, АРБ и директни ренинови инхибитори, които са противопоказани заради неблагоприятни фетални и неонатални последици. При пreeклампсия плазменият обем е намален, поради което е най-добре да се избягва диуретична терапия, освен в контекста на олигурия, когато може да се приложи ниска доза фуросемид. С цел превенция на еклампсия и лечение на припадъци може да се приложи i.v. магнезиев сулфат, но не трябва да се прилага едновременно с КА (има риск от хипотония, поради потенциален синергизъм).³⁸²

10.5. Раждане

Раждане е показано при пreeклампсия със зрителни нарушения или хемостатични нарушения и при навършени 37 седмици при безсимптомни жени.³⁸³

10.6. Прогноза след бременността

10.6.1. Артериално налягане post partum

Постпарталната хипертония е честа през първата седмица, трябва да се избягва метилдопа, поради риск от постпартална депресия.³⁸⁴

10.6.2. Хипертония и лактация

Кърменето не повишава АН на кърмачката. За потискане на лактацията се препоръчва по-скоро каберголин, а не бромокриптин. Все пак, има данни, че бромокриптин би могъл да има благоприятен ефект при ПКМП,²⁶⁴ въпреки че може да индуцира хипертония.

Всички антихипертензивни средства приемани от кърмачките се екскретират в майчиното мляко.³⁸⁵ Повечето антихипертензивни лекарства присъстват в много ниски концентрации, с изключение на пропранолол и нифедипин, които имат концентрации в майчиното мляко подобни на тези в майчината плазма.

10.6.3. Риск от рецидивирание на хипертоничните нарушения при последваща бременност

Жени преживяващи хипертония през първата си бременност са с повишен риск при следваща бременност. Колкото по-ранно е началото на хипертонията през първата бременност, толкова по-висок е рискът от рецидивирание през следващата бременност.

10.6.4. Дългосрочни сърдечносъдови последици от гестационната хипертония

Жени, които развиват гестационна хипертония или пreeклампсия са с повишен риск от хипертония, инсулт и исхемична сърдечна болест в по-късна възраст.^{386,387} Промените в начина на живот са на първо място показани с цел избягване на усложнения през следващи бременности и за намаляване на бъдещия майчин сърдечносъдов риск. Поради това се препоръчват ежегодни прегледи при лекаря от първичната помощ за проверка на ВР и метаболитните фактори.

10.6.5. Лечение за фертилитет

Няма ясни доказателства, че лечението за фертилитет повишава риска от хипертония или пreeклампсия.³⁸⁸

10.7. Препоръки

Препоръки за поведение при хипертония

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При жени с висок или умерен риск от прееклампсия, от седмица 12 до седмици 36–37, се препоръчва ниска доза аспирин (100–150 mg дневно). ^{347,348}	I	A
При жени с гестационна хипертония или предшестваща хипертония с наслоена гестационна хипертония, или с хипертония и субклинично органно увреждане или симптоматика се препоръчва инициране на лекарствено лечение при САН >140 mmHg или ДАН >90 mmHg. ¹⁸⁵ Във всички останали случаи инициране на лекарствено лечение се препоръчва при САН ≥150 mmHg или ДАН ≥95 mmHg. ^{348,375}	I	C
САН ≥170 mmHg или ДАН ≥110 mmHg при бременна жена е спешно състояние и се препоръчва хоспитализация.	I	C
За лечение на хипертония по време на бременност се препоръчват метилдопа (В), лабеталол (С) и калциеви антагонисти (С). ^{51,379,389}	I	B (метилдопа)
		C (лabetалол и калциеви антагонисти)
При жени с гестационна хипертония или лека прееклампсия се препоръчва раждане при завършени 37 седмици. ³⁸³	I	B
При прееклампсия с неблагоприятни състояния, като зрителни нарушения или хемостазни нарушения, се препоръчва ускорено раждане.	I	C
При прееклампсия свързана с белодробен едем се препоръчва нитроглицерин приложен във венозна инфузия. ³⁶¹	I	C
При тежка хипертония се препоръчва лекарствено лечение с венозен лабеталол или перорално с метилдопа или нифедипин. ⁵¹	I	C
При обезни жени трябва да се вземе предвид ограничено наддаване на телесно тегло <6.8 kg. ³⁷⁷	IIa	C
Не се препоръчват АКЕ-инхибитори, АРБ или директни ренинови инхибитори. ^{51,185,361}	III	C

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

АКЕ = ангиотензин-конвертиращ ензим; АРБ = ангиотензин рецепторни блокери; АН = артериално налягане; ДАН = диастолно артериално налягане; САН = систолно артериално налягане.

11. Венозна тромбоемболична болест по време на бременността и пуерпериума

11.1. Епидемиология и майчин риск

Венозният тромбоемболизъм (ВТЕ), включващ БЕ и дълбока венозна тромбоза, представлява значима причина за свързана с бременността морбидност и смъртност. Бременността и пуерпериумът са свързани с повишена честота на ВТЕ настъпващ при около 0.05–0.20% от всички бременности^{390–393} и честота на БЕ около 0.03%.^{394,395} БЕ е най-честата пряка причина за майчина смъртност в Обединеното кралство, 1.26 смъртни случая на 100 000 бременности, и е петата по честота причина за смърт в целия свят.³ Случаите завършващи със смърт са 3.5%.³⁹⁶ Рискът от ВТЕ е най-висок в началото на следродовия период със съобщавана честота близо 0.5%^{394,397} и се връщат към нивото извън бременността след шестата седмица post partum.^{390,394,397} При жени с предшестващ ВТЕ честотата на рецидивите е 7.6%, а сред високорисковото население честотата е 5.5%, въпреки употребата на НМХ.^{398,399} Съответно, при бременни жени и по-специално при високорискови жени трябва по принцип да се има предвид голяма вероятност за ВТЕ и нисък праг за изследване.

11.2. Рискови фактори за свързан с бременността венозен тромбоемболизъм и рисковата стратификация

Наличието на един рисков фактор повишава честотата на ВТЕ с 0.02 до 0.05%.^{397,400} Съответно, всички жени трябва да бъдат подложени на документирана оценка на рисковите фактори за ВТЕ преди бременността или в ранната бременност.⁴⁰¹ Въз основа на тази оценка, жените трябва да бъдат класифицирани, като високорискови, умеренорискови или нискорискови за ВТЕ, съобразно която да бъдат приложени съответни мерки.⁴⁰¹ Предишни непровокирани рекурентни ВТЕ и предшестващи ВТЕ – непровокирани или свързани с естроген – се считат за високорискови фактори.

11.3. Превенция на венозния тромбоемболизъм

Проспективни нерандомизирани проучвания са показали, че при жени с рискови фактори, но без антикоагулация, честотата на рецидивите на ВТЕ е вариала между 2.4–12.2%, в сравнение с 0–5.5% при пациенти, които са получавали антикоагулация.^{399,402} НМХ е лекарство на избор за превенция и лечение на ВТЕ при бременни пациентки.¹³ НМХ причинява по-малка костна загуба в сравнение с НФХ и честотата на ос-

теопоротичната фрактура е по-ниска (0.04% от бременните жени, лекувани с НМХ).¹³ Началната доза НМХ за тромбопрофилактика трябва да се базира на теглото при регистрация (телесно тегло при първия гинекологичен преглед преди раждане, т.е. на 8–10 седмица на бременността), тъй като е доказано, че с режими на приложение на НМХ въз основа на това тегло се постигат по-ефективни профилактични анти-Ха нива.⁴⁰³ Съответно, пациентките с висок риск за ВТЕ трябва да получават профилактична доза еноксапарин 0.5 IU/kg телесно тегло веднъж дневно⁴⁰³ или друг НМХ в еквивалентни дози, според локалната практика. При жените с болестно затлъстяване базиращото се на теглото дозиране, вместо фиксираното дозиране, е по-подходящо за постигане на достатъчни анти-Ха концентрации.⁴⁰⁴

11.4. Поведение при остър венозен тромбоемболизъм

11.4.1. Белодробен емболизъм

11.4.1.1. Клинична картина

Симптомите и признаците на БЕ по време на бременност са същите, както и извън бременност (диспнея, гръдна болка, тахикардия, кръвохрак и колапс). Субективната клинична оценка на БЕ обаче е по-трудна, защото диспнеята и тахикардията са относително чести при нормална бременност.

11.4.1.2. Диагноза

Клиничните правила за определяне на предтестовата вероятност за ВТЕ са валидизирани и диагностичните алгоритми потвърдени при небременни пациенти. Те включват използването на изследване за D-димер, компресионна ултрасонография, пулмонална КТ ангиография и вентилационно/перфузионна сцинтиграфия.⁴⁰⁵ Те не се отнасят за бременни жени.⁴⁰⁶ Важно е високото ниво на suspекция, а всички бременни жени с признаци и симптоми подсказващи ВТЕ трябва да бъдат подложени на незабавно обективно изследване и да получат терапевтична антикоагулация до изясняване на диагнозата.

Нивата на D-димера се повишават физиологично с всеки триместър. В едно проучване средната [стандартно отклонение (SD)] предкоагулационна концентрация на D-димер е била 0.43 (0.49) mg/L и е нараснала през първия, втория и третия триместър до 0.58 (SD 0.36), 0.83 (SD 0.46) и съответно 1.16 (SD 0.57) mg/L, което показва 39% относително нарастване на концентрацията на D-димер с всеки триместър.⁴⁰⁷ Следователно, положителният тест за D-димер през бременността не потвърждава непременно диагнозата ВТЕ, поради което са необходими допълнителни обективни изследвания. Негативният резултат от изследването за D-димер помага за изключване на ВТЕ извън бременността, но има съобщения за нормални концентрации на D-димер при бременни жени с ВТЕ,⁴⁰⁸ което значи, че образната диагностика остава избор за диагностичното изследване по време на бременност.⁴⁰⁹ Понастоящем, оптималният диагностичен подход при бременната пациентка със suspектен БЕ е несигурен.⁴¹⁰ С цел идентификация на жените нуждаещи се от образна диагностика, което позволява при останалите да се избегне ненужна лъчева експозиция, може да бъде полезно използването на модифициран скор на Wells, самостоятелно или в комбинация с изследване за D-димер,^{411,412} но този подход има нужда от допълнително проучване.

Ако нивото на suspекцията за дълбока венозна тромбоза остане високо, трябва да се приложи компресионен ултразвук и ако той е патологичен, може да се приеме, че са налице показания за антикоагулация. При негативна компресионна ултрасонография, има нужда от допълнително изследване и трябва да се направи ЯМР. Когато има suspекция за БЕ и всички други изследвания са нормални, трябва да се предприеме нискодозова КТ.

11.4.1.3. Лечение

НМХ: НМХ са утвърдени като лекарство на избор за лечение на ВТЕ през бременността и пуерпериума. При suspекция за дълбока венозна тромбоза или БЕ трябва да бъде приложен терапевтичен НМХ до изключване на диагнозата чрез обективни методи.

Дозиране: Препоръчаната терапевтична доза се калкулира въз основа на телесното тегло в ранна бременност (напр. еноксапарин 1 mg/kg телесно тегло два пъти дневно, далтепарин 100 IU/kg телесно тегло два пъти дневно или тинзапарин 175 IU/kg) с цел постигане след 4–6 ч. на пикови анти-Ха стойности 0.6–1.2 IU/mL.⁴¹³ Относно мониторирането, вижте раздел 12.

НФХ: НФХ е класически медикамент за остро лечение при масивен белодробен емболизъм. За подробности относно подхода, вижте раздел 12.

Тромболиза: Тромболиза трябва да се прилага само при пациентки с тежка хипотония или шок⁴⁰⁵ (вижте раздел 12). Когато е направена тромболиза, натоварващата доза НФХ трябва да се пропусне и да се започне инфузия в доза 18 U/kg/h. След стабилизирание на пациентката, НФХ може да бъде заменен с НМХ.

Фондапаринукс: Фондапаринукс (7.5 mg веднъж дневно при бременни жени с нормално телесно тегло) може да се вземе предвид при алергия или нежелана реакция към НМХ (вижте раздел 12).

Вена кава филтри: Показанията за вена кава филтри са същите, както при небременни пациенти. Съществуващият опит върху употребата им обаче е ограничен и рискът свързан с процедурата може да бъде по-висок.^{405,414}

Подход постпартум: При пациенти с пресен БЕ, 6 ч. след вагинално раждане и 12 ч. след цезарово сечение, ако не е имало съществена хеморагия, трябва да бъде възобновено предпарталното лечение с хепарин с последващо застъпване с витамин К антагонисти за най-малко 5 дни. Витамин К антагонисти могат да бъдат стартирани на втория ден след раждане и продължени най-малко 3 месеца или 6 месеца, ако БЕ е настъпил в късна бременност. INR трябва да бъде между 2 и 3 и се нужда от редовно контролиране, в идеалния случай веднъж на 1–2 седмици. витамин К антагонисти не преминават в майчиното мляко в активна форма и са безопасни за кърмещи майки.

11.4.2. Остра дълбока венозна тромбоза

11.4.2.1. Клинична картина

Отокът на долните крайници, който е честа находка при бременност, поражда suspекция за дълбока венозна тромбоза. Тъй като дълбоката венозна тромбоза е левостранна в >85% от случаите, поради компресия на лявата илиачна вена от лявата илиачна артерия и бременната матка, подуването на левия крак е по-suspектно. Тромбозата на илиачната вена може да се манифестира с изолирана болка в седалището, слабината, хълбока или корема. Три клинични показателя –

локализация в левия долен крайник, >2 cm разлика в обиколката на прасеца и първи триместър – дават негативна предсказваща стойност 100% (95% CI 95.8–100%), когато не е налице нито един от тях, а ултразвуковото изследване на долните крайници е негативно.⁴¹⁵ Това правило за вземане на решение обаче се нуждае от валидизация в проспективни проучвания.

11.4.2.2. Диагноза

D-димер: Вижте раздел 11.4.1.2.

Компресионна ултразвукова образна диагностика на вените на долните крайници: Компресионният ултразвук е образната диагностична процедура на избор при бременни със suspectна дълбока венозна тромбоза при висока чувствителност и специфичност за проксималната дълбока венозна тромбоза, но при по-ниска за дистални и тазови дълбоки венозни тромбози. Серийните компресионни ултразвукови преценки при бременност в ден 0, 3 и 7 дават високо негативна предсказваща стойност 99.5% (95% CI 97–99%).⁴¹⁶ Жени със suspectна дълбока венозна тромбоза през бременността могат да бъдат преценени чрез изследване на D-димер (вижте по-горе) и компресионна ултрасонография. Ако се установи проксимална дълбока венозна тромбоза, лечението трябва да бъде продължено. Ако началният компресионен ултразвук е негативен, трябва да се вземе предвид магнитно-резонансна венография с цел изключване на тазова дълбока венозна тромбоза. Ако клиничната suspectия е висока, а началната компресионна ултрасонография

негативна, антикоагулацията трябва да бъде продължена, а компресионната ултрасонография повторена на 3-и и 7-и ден. Ако началната клинична suspectия е ниска, антикоагулацията може да бъде спряна, а компресионната ултрасонография повторена на 3-и и 7-и ден. Ако компресионната ултрасонография е постоянно негативна, може да се изключи дълбока венозна тромбоза.

11.4.2.3. Лечение

При остра дълбока венозна тромбоза лечението с НМХ в терапевтични дози съобразени с телесното тегло, трябва да се прилага два пъти дневно (вижте лечение на БЕ).

11.5. Препоръки

11.5.1. Подход по време на раждане

При жени на лечение с терапевтичен НМХ раждането трябва да бъде планирано за около 39-та седмица с цел избягване на риска от спонтанна родова дейност на фона на пълна антикоагулация, тъй като НМХ може да бъде само отчасти неутрализиран с протамин сулфат.

При високорискови жени на лечение с терапевтичен НМХ, той трябва да бъде сменен с НФХ най-малко 36 ч. преди раждане, а инфузията на последния да бъде спряна 4–6 ч. преди очакваното раждане. Приложението на регионална анестезия трябва да се ръководи от нормализацията на aPTT. При нискорискови жени на лечение с терапевтичен НМХ или жени на високодозова профилактика, при условие

Препоръки за превенция и лечение на венозен тромбоемболизъм

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
За превенция и лечение на ВТЕ при бременни пациентки се препоръчва НМХ. ¹³	I	B
При високорискови жени се препоръчва прилагане на съобразена с телесното тегло профилактична доза НМХ (напр. еноксапарин 0.5 mg/kg веднъж дневно). ¹³	I	B
При всички жени се препоръчва документирана оценка на рисковите фактори за ВТЕ преди бременността или в ранната бременност. ⁴¹⁷	I	C
Препоръчва се терапевтичната доза на НМХ да се базира на телесното тегло. ¹⁴	I	C
Тромболитици за овладяване на пациенти с белодробен емболизъм се препоръчва само при пациентки с тежка хипотония или шок. ²¹	I	C
При високорискови жени се препоръчва преминаване от НМХ към НФХ най-малко 36 ч. преди раждане и спиране на инфузията с НФХ 4–6 ч. преди очакваното раждане. Преди регионална анестезия aPTT трябва да бъде нормално. ²²	I	C
При нискорискови жени на терапевтичен НМХ се препоръчва индукция на цезарово сечение да бъде извършен 24 ч. след последната доза НМХ. ²²	I	C
При жени след in vitro фертилизация, усложнена от синдром на овариална хиперстимулация, през първия триместър се препоръчва тромбопрофилактика с НМХ. ⁴¹⁸	I	C
При жени, които са на антенатална антикоагулация, трябва да се вземе предвид активен подход с окситоцин към третия стадий на родовата дейност. ¹⁰⁵	IIa	C
Ако компресионният ултразвук е негативен, трябва да се вземе предвид приложение на магнитна резонансна венография с цел диагностика на пелвикална тромбоза, преди прилагането на компютърна томографска пулмонална ангиография или вентилационно-перфузионна скintiграфия. ¹⁸	IIa	C
При жени на терапевтичен НМХ трябва да се вземе предвид планово раждане около 39-та седмица с цел избягване на риска от спонтанна родова дейност на фона на пълна антикоагулация (НМХ се неутрализира само частично от протамин). ⁴¹⁹	IIa	C
При бременност не се препоръчват директни перорални антикоагуланти. ⁴²⁰	III	C

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

aPTT = активирано парциално тромбoplastиново време; НМХ = нискомолекулен хепарин; НФХ = нефракциониран хепарин; ВТЕ = венозен тромбоемболизъм.

че се прилага типичен режим два пъти дневно, вечерната доза НМХ трябва да бъде пропусната, а индукцията на цезарово сечение да бъде извършена на следващата сутрин, като регионалната анестезия трябва да бъде стартирана над 24 ч. след последната доза НМХ и при условие че не са използвани други лекарства, влияещи върху коагулацията.

Терапевтичната антикоагулация е свързана с повишен риск от постпартална хеморагия, така че третият стадий на родовата дейност трябва винаги да бъде повлияван активно с модифицирана доза окситоцин. Напоследък, беше направен анализ на ефекта от добавяне на 2 IU окситоцин за 5 min към стандартното лечение с нискодозова инфузия за 4 ч. [10 U окситоцин в 500 mL физиологичен серум приложени i.v. със скорост 36 mL/h за 4 ч. (12 mU/min)]. Добавянето на 2 IU окситоцин не е било свързано с по-голяма промяна на сърдечносъдовите показатели, но обемът на кръвозагубата е бил значително по-малък.¹⁰⁵ Ние препоръчваме да се използва именно на този режим.

12. Лекарства по време на бременност и кърмене

12.1. Общи принципи

В този раздел се обобщават всички подходящи лекарствени средства и потенциалната им употреба по време на бременност и кърмене. Все още няма категорични препоръки за лечение при бременни жени. Това се отнася за избора на подходящ момент за инициране на лечението и за избора на медикаментите. Трябва да се прави справка с информацията за предписване на лекарства в специфични бази данни, посветени на бременността и кърменето (за базите данни в интернет, вижте раздел 12.3). Тъй като лекарственото лечение през бременността засяга майката и плода, оптималната цел трябва да бъде съобразена и с двете страни. Дали е необходимо дадено лекарствено лечение зависи от неотложността на показанията.

В спешни случаи, майката не трябва да бъде лишавана от лекарства, които не се препоръчват от международни агенции за употреба по време на бременност и кърмене. Трябва да бъдат съпоставени потенциалният риск от дадено лекарство и евентуалната полза от терапията с него.

12.1.1. Фармакокинетика по време на бременността

По време на бременност настъпват дълбоки физиологични промени, които потенциално променят абсорбцията, разпределението, метаболизма и екскрецията на лекарствата.³⁶ Следващият списък резюмира тези промени:

Сърдечносъдова система, бели дробове и кръв:

- увеличение на плазмения обем, СД, ударния обем и сърдечната честота
- понижена концентрация на серумния албумин и серумното колоидно осмотично налягане
- повишаване на коагулационните фактори и фибриногена
- компресия на долната празна вена от матката
- повишаване на приливния обем и минутната вентилация.

Черен дроб, стомах и черва:

- промени в оксидативните чернодробни ензими, например повишена активност на цитохром P450 ензими, напр. CYP2D6 и CYP3A4, гадене и повръщане

- забавено изпразване на стомаха
- удължено време на преминаване през тънките черва
- гастроинтестинален рефлукс.

Бъбреци:

- повишение на бъбречния кръвоток и скоростта на гломерулна филтрация.

Могат да се използват различни източници на доказателства за целите на рисковата класификация на лекарствата използвана през бременността.

12.1.2. Лекарствени класове използвани по време на бременността

12.1.2.1. Антикоагуланти

Витамин К антагонистите и НМХ имат предимства и недостатъци по време на бременност, които са обсъдени и в разделите отнасящи се за специфични показания. Сравнението между проучванията е възпрепятствано от различните регистрации, а заключенията относно безопасността на ниската доза витамин К антагонист (варфарин <5 mg дневно) в текущата литература са противоречиви.^{5,196,217,219,223,227} Витамин К антагонистите преминават през плацентата и употребата им през първия триместър могат да доведат до ембриопатия (дефекти на крайниците и назална хипоплазия) при 0.6–10% от случаите.^{216,218,219,228} Заместването на витамин К антагонистите с НФХ или НМХ в седмици 6–12 почти елиминира риска от ембриопатия. Има данни, че рискът от ембриопатия с витамин К антагонистите е и дозо-зависим. Според две скорошни систематични проучвания се установява, че рискът е 0.45–0.9% при бременности с ниска доза варфарин.^{217,219} В допълнение към риска от ембриопатия, който е ограничен до първия триместър, когато се използват витамин К антагонисти, във втория и третия триместър има риск и от развитие на фетопатия в 0.7–2% от случаите (напр. аномалии на очите и централната нервна система и интракраниална хеморагия).^{216,219,223,228–230} Фетопатия се описва и при лечение с НФХ, но не и при НМХ за целия период на бременността.^{219,223} Вагинално раждане, докато майката е на витамин К антагонисти, е противопоказано, поради риска от интракраниална фетална хеморагия.²²⁸ За майката настъпват хеморагични усложнения при всички режими.²¹⁹

Ефикасността и безопасността на различните НМХ са показани в обзор с 2777 бременни жени лекувани за дълбока венозна тромбоза или БЕ. Рискът от рекурентен ВТЕ при използване на терапевтични дози НМХ е 1.15%. Наблюдаваната честота на големите хеморагии е 1.98%. Хепарин-индуцирана тромбоцитопения е значително по-рядка с НМХ, отколкото с НФХ, което се отнася и за хепарин-индуцираната остеопороза (0.04%).¹³ При клинична suspекция за дълбока венозна тромбоза или БЕ, трябва да се приложи НМХ в терапевтични дози до изключване на диагнозата с обективни методи.

Мониторирането има основно значение при пациенти носещи механични клапи лекувани с НМХ (вижте раздел 6), но доказателствата са по-неясни при пациенти с ВТЕ. Предвид необходимостта от повишаване на дозата с напредване на бременността с цел поддържане на определено терапевтично анти-Ха ниво (пик: 0.7–1.2 U/mL),^{224,421} изглежда разумно определяне на пикови анти-Ха нива през бременността и при пациенти с ВТЕ. Това се оказва особено оправдано, предвид факта че при жени получаващи профилактични дози НМХ е настъпвал БЕ.³⁹⁶ Както при употребата на НМХ от жени с механични клапи, може да е необходимо използване

на минимални нива и съобразяване на честотата на приложение с цел постигане на достатъчна антикоагулация.²²⁵

НФХ не преминава през плацентата, но в сравнение с НМХ е свързан с по-честа тромбocyтопения (тромбocyтите трябва да бъдат изследвани на всеки 2–3 дни), остеопороза и по-чести апликации при подкожно приложение. НФХ се използва типично при остро лечение на масивен белодробен емболизъм. Използва се и около момента на раждане, ако поддържането на антикоагулация има решаващо значение и ако възможността за неотложно неутрализиране на антикоагулацията с помощта на протамин е предимство. В тези условия НМХ трябва да бъде заменен с i.v. НФХ не по-малко от 36 ч. преди предизвикване на родова дейност или преди планирано цезарово раждане. НФХ трябва да бъде спрял 4–6 ч. преди очакваното раждане и рестартиран 6 ч. след раждането, ако липсват хеморагични усложнения.

12.1.2.2. Тромболитици

Тромболитиците се считат за относително противопоказани през бременността и перипартума и трябва да се използват единствено при високорискови пациентки с тежка хипотония или шок.⁴⁰⁵ Рискът от хеморагия, най-вече от гениталния тракт, е около 8%.⁴²² Има над 200 описани пациентки, при които е използвана предимно стрептокиназа, а напоследък рекомбинантен тъканен плазминоген активатор (алтеплаза). Нито един от тези тромболитици не преминава през плацентата в значими количества. Съобщава се за 6% фетална загуба и преждевременно раждане при 6% от случаите.⁴¹⁴ Когато се прилага тромболиза, насищащата доза НФХ трябва да бъде пропусната и да се започне инфузия със скорост 18 U/kg/h, която да се коригира внимателно според нивото на аРТТ. След стабилизиране на пациентката може да се премине от НФХ към НМХ.

12.1.2.3. Инхибитори на фактор Ха и тромбин

Липсват подходящи, добре контролирани проучвания при бременни жени.

Фондапаринукс инхибира индиректно активността на фактор Ха чрез свързване на АТIII. Има няколко обсервационни проучвания върху използването на фондапаринукс през бременността, като най-голямото съобщава за добри резултати при 65 бременни, лекувани с фондапаринукс.⁴²³ Употребата му може да се има предвид, ако има алергия или неблагоприятен отговор към НМХ. Едно проучване е показвало незначително трансплацентарно преминаване на фондапаринукс,⁴²⁴ но са необходими повече данни за оценка на риска от вродени малформации.

Ривароксабан, директен фактор Ха инхибитор, преминава през плацентарната бариера и следователно не се препоръчва през бременността. Систематичен обзор на 137 бременности с данни за клиничния изход от бременността разкриват честота на помятане 23% (n = 31), планово прекъсване в 29% (n = 39) от случаите и възможна ембриопатия в 2.2% (n = 3) от случаите.⁴²⁵

Повечето бременни са били на лечение с ривароксабан и преобладават случаите, в които периодът на употреба е бил ограничен до първия триместър. Ривароксабан не се препоръчва сега при бременни пациентки. Други директни фактор Ха инхибитори – като аликсабан, едоксабан и директният пепторален тромбинов инхибитор дабигатран – също не трябва да се използват при бременни пациентки.

12.1.2.4. Бета-адренергични блокиращи средства

Бета-адренергичните блокиращи средства са по принцип безопасни при бременност, но могат да бъдат свързани с по-голяма честота на ограничен фетален растеж и с хипогликемия. Предпочитат се бета-1-селективни лекарства,⁴²⁶ освен при torsade de pointe (вижте раздел 9), тъй като с тях има по-малка вероятност за засягане на маточната контракция и периферна вазодилатация, а те водят по-рядко и до забавяне на феталния растеж.⁴²⁷ Примери са метопролол и биспролол. Неселективните бета-блокери, например атенолол, се свързват с по-често забавяне на нарастването на плода.^{427,428} Сред алфа/бета-блокерите, лабеталол е лекарство на избор при хипертония през бременността,^{380,381} а карведилол, който се използва при терапия за СН, в наскоро публикувано малко проучване с 13 пациентки, получавали това лекарство, не се доказва влияние върху растежа на плода.⁴²⁷

12.1.2.5. Инхибитори на ренин–ангиотензин–алдостероновата система: АКЕ-инхибитори, АРБ, АРНИ и алдостеронов антагонисти

АКЕ-инхибиторите и АРБ са тератогенни и противопоказани през бременността.³⁶ Описани са бъбречна или тубулна дисплазия, бъбречна недостатъчност, олигохидрамнион, забавен растеж, нарушена черепна осификация, белодробна хипоплазия, контрактури на големи стави, анемия и вътрематочна смърт на плода. В систематичен обзор 48% от 118 фетуса изложени на АКЕ-инхибитори и 87% от фетусите изложени на АРБ са имали усложнения свързани с употребата на тези медикаменти.³⁶ Тези препоръки и данни се отнасят и за АРНИ (сакубитрил/валсартан), тъй като съдържат АРБ.

Спиринолактон не е препоръчителен при жени по време на бременността.³⁶ Еплеренон се свързва с постимплантационни загуби в най-високата приложена доза при зайци и трябва да се използва през бременността само при доказана необходимост.

12.1.2.6. Калциеви антагонисти

КА изглежда не са свързани с повишена честота на вродени аномалии при деца на майки, лекувани с тях.³⁶ В едно проучване със 721 бременни, които са получавали КА през третия триместър, се съобщава за повишен риск (относителен риск 3.6, 95% CI 1.3–10.4) за неонатални припадъци.^{36,429} Дилтиазем е тератогенен при животни, а при хора има само ограничени данни; поради това, употребата му през бременността се препоръчва само ако потенциалната полза надхвърля потенциалния риск за плода.³⁶ Верапамил се счита за доста безопасен по време на бременност и се препоръчва като лекарство на втори избор за контрол на честотата при ПМ и за лечение на идиопатична продължителна КТ при бременни жени.³⁶

12.1.2.7. Статини

Статини не трябва да се предписват за лечение на хиперлипидемия през бременността или в периода на кърмене, тъй като безопасността им не е доказана. Все пак, в обзор публикуван през 2012 г. не са открити доказателства за тератогенност на статините, но вреден ефект не може да бъде отхвърлен, поради малки размери на извадките.^{36,430} В проспективно контролирано проучване на 249 фетуси изложени на статини честотата на дефектите при раждане не са се различавали сигнификантно между случаите и контролите.^{36,431}

12.2. Класификация на US Food and Drug Administration

На 30 юни 2015 г. US Food and Drug Administration (FDA) промени използваната преди това класификационна система за консултиране на бременни жени и кърмещи майки нуждаещи се от лекарствена терапия.⁴³² Предишните категории от А до Х бяха заменени от PLLR (Pregnancy and Lactation Labelling Rule, Правило за етикетирание при бременност и кърмене), което осигурява описателно обобщение на риска и подробна информация за клинични данни и данни при животни. PLLR се прилага незабавно за предписвани лекарства одобрени след 30 юни 2015 г., а предишните FDA категории е трябвало да бъдат премахнати при всички други лекарства до 29 юни 2018 г. Предишните FDA категории ще присъстват обаче в литературата за по-дълъг период от време и по тази причина в Таблица 7 е дадена информация по двете системи. За подробна актуална информация върху лекарствените средства, използвани по време на бременност и кърмене, моля вижте Допълнителни данни/Уеб версия на препоръките. Подробна информация може да бъде намерена и на www.ema.europa.eu/, www.accessdata.fda.gov, <http://www.embryotox.de> или в етикета за предписване предоставен от производителите.

В предишната класификация са включени категории от А (най-безопасни) до Х (установена опасност: да не се използва!). Използвани са следните категории на лекарствата по време на бременност и кърмене, както са дадени в препоръките от 2011 г.⁹

Категория А: достатъчни и добре контролирани проучвания не са успели да демонстрират фетален риск през първия триместър (и няма доказателства за риск в следващите триместри).

Категория В: репродуктивни проучвания при животни не са демонстрирали фетален риск, но няма контролирани проучвания при бременни жени, или репродуктивни проучвания при животни са показали нежелан ефект, който не е бил потвърден в контролирани проучвания при жени.

Категория С: проучвания при животни са разкрили нежелани ефекти върху плода, но няма контролирани проучвания при жени, или липсват проучвания при жени и животни. Лекарствата трябва да се използват, само ако потенциалните ползи надхвърлят потенциалния риск за плода.

Категория D: има данни за фетален риск при човека, но ползите от употребата при бременна жена могат да бъдат приемливи, въпреки риска (напр. лечение на животозастрашаващи състояния).

Категория Х: проучвания при животни или хора са демонстрирали фетални аномалии, има данни за фетален риск на базата на опита при хора, или и двете, а рискът от използване на лекарството при бременни жени отчетливо надхвърля всяка възможна полза. Лекарството е противопоказано при жени, които са бременни или могат да забременеят.

12.3. База данни в интернет

Авторите на базата данни www.embryotox.de на Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie към Berliner Betrieb für Zentrale Gesundheitliche Aufgabe основават препоръките си на комбинация от научни източници, експертно мнение на базата на обсервационни данни и личен опит при жени по време на бременност и кърмене. Англий-

ската база данни www.safefetus.com е структурирана подобно на германската база данни.

12.4. Фармацевтична индустрия

Указанията на производителите се базират главно на факта, че лекарствата не са достатъчно тествани по време на бременност и кърмене. Поради това и поради законови причини, лекарствата се считат често за забранени по време на бременност и кърмене.

12.5. Препоръки

Препоръки за употреба на лекарства по време на бременност

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Преди започване на фармакологично лечение по време на бременност се препоръчва да бъде направена проверка на данните за клинична безопасност в Таблица 7.	I	C
При липса на клинични данни за безопасност се препоръчва проверка в електронната таблица на лекарствата (www.safefetus.com) за предклинични данни за безопасност.	I	C
При липса на задоволителни данни за безопасност при човека вземането на решение трябва да се базира на профилите за лекарствена ефикасност и безопасност на отделните лекарства и на наличните данни при животни, а решението трябва да се вземе заедно с пациентката.	IIa	C
Вече не се препоръчва вземане на решение само на базата на предишните категории на FDA. ¹¹	III	C

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

FDA = US Food and Drug Administration (Администрация по храните и лекарствата на САЩ).

Таблица 7: Лекарства и данни за безопасност

Лекарства	Класификация (Vaughan Williams за антиаритмичните лекарства)	Преишна FDA категория	Плацентарна пропусковост	Преминаване в майчиното мляко (фетална доза)	Предклинични/клинични данни за безопасност
Абциксимаб	Моноклонално антитяло с антитромбоцитни ефекти	C	Неизвестна	Неизвестно	Недостатъчно данни при хора • използвайте само ако потенциалната полза надвишава потенциалния риск Данни при животни: • няма репродуктивни проучвания при животни
АКЕ-инхибитори ^a	АКЕ-инхибитор	D	Да	Да ^b (максимум 1.6%)	Противопоказани • бъбречна или тубуларна дисплазия, олигохидрамнион, забавен растеж, нарушения в осификацията на черепа, белодробна хипоплазия, контрактири на големи стави, анемия, вътрематочна смърт на фетуса
Аценокумарол	Витамин К антагонист	D	Да	Да (не се съобщава за нежелани ефекти)	Ембриопатия (главно в първия триместър), хеморагии вижте обсъждането в раздел 5)
Ацетилсалицилова киселина (ниска доза)	Антитромбоцитно лекарство	B	Да	Добра поносимост	Няма тератогенни ефекти • липсва достатъчен клиничен опит с използване на дози между 100–500 mg/ден
Аденозинс	Антиаритмик	C	Не	Не	Липсват съобщения за неблагоприятен ефект върху фетуса (ограничени данни при хора)
Алирокумаб	Липидопонижаващо лекарство (моноклонално антитяло)	-	Да	Неизвестно	Липсват данни при хора: не се препоръчва Данни при животни: • липсват неблагоприятни ефекти върху растежа или развитието на фетуса при плъхове и маймуни • майчина токсичност при плъхове • по-слаб вторичен отговор към антигенна провокация при поколенията на маймуните
Алискирен	Ренинов инхибитор	D	Неизвестна	Да (секреция в млякото при плъхове)	Не е използван през първия триместър; противопоказан във втория и третия триместър • вижте другите RAAS блокери Данни при животни: • липсват доказателства за ембриофетална токсичност или тератогенност в дози ≥ 600 mg/kg/ден при плъхове или 100 mg/kg/ден при зайци • фертилитетът, пренаталното развитие и постнаталното развитие не са били засегнати при плъхове в дози ≥ 250 mg/kg/ден. Дозите при плъхове и зайци са довели до системна експозиция от 1–4 и 5x MRHD

Продължава

Продължение

Амбризентан	Ендотелин рецепторен антагонист	X	Неизвестна	Неизвестно (противопоказан при кърмене)	Противопоказан
					- липсват данни при хора Данни при животни: - тератогенен при плъхове (≥ 15 mg/kg/ден) и зайци (≥ 7 mg/kg/ден). И при двата вида, аномалии на долната челюст, твърдото/мекото небце, сърдечни и съдови малформации, аномалии на тимуса и щитовидната жлеза, осификация на базисфеноидната кост, изместване на умбиликалната артерия
Амилорид	Диуретик (калий-спестяващ)	B	Да	Да (секреция в млякото при плъхове)	Недостатъчно данни при хора
Амiodарон	Антиаритмик (Клас III)	D	Да	Да	Данни при животни: - няма вреда за фетуса в проучвания за тератогенност при зайци (20x RHD) и мишки (25x RHD) - липсва нарушение на фертилитета при плъхове (20x RHD) - забавен растеж и преживяемост на поколенията при плъхове ($\geq 5x$ RHD) Тиреоидна инсуфициенция (9%) хипертиреозидизъм, гушавост, брадикардия, забавен растеж, преждевременно раждане
ARB (сартани)	ARB	D	Неизвестна	Неизвестно	Противопоказани бъбречна или тубуларна дисплазия, олигохидрамнион, забавен растеж, нарушения в осификацията на черепа, белодробна хипоплазия, контрактури на големи стави, анемия, вътрематочна смърт на фетуса
Пеницилин, ампицилин, амоксицилин, еритромицин, мезлоцилин, цефалоспорици	Антибиотици	B	Да	Да	Не се съобщава за нежелани ефекти върху фетуса
Ванкомицин, имипенем, рифампицин, тейкопланин	Антибиотици	C	Неизвестна	Неизвестно	Данните са оскъдни
Аминогликозиди, квинолони, тетрациклини	Антибиотици	D	Неизвестна	Неизвестно	Риск за фетуса: да се използват, само когато ползата надвишава риска
Аликсабан	Антикоагулант	-	Трансплациентарно преминаване в ex vivo проучвания върху плацентарния трансфер	Екстензивна секреция в млякото при плъхове, като началният продукт е главен компонент	Липсват данни при хора: не се препоръчва
					Данни при животни: - в животински проучвания не се установява пряка/непряка репродуктивна токсичност - без малформации на фетуса при гризачи - по-чести случаи на майчина хеморагия при гризачи
Атенолол ^d	Бета-блокери (Клас II)	D	Да	Да	Хипоспадия (първи триместър), родови дефекти, ниско телло при раждане, брадикардия и хипогликемия на фетуса (втори и трети триместър)

Продължава

Продължение

Берапрост	Простациклинов аналог	-	Неизвестна	Неизвестно	Липсват данни при хора
Бендрофлуметиазид	Диуретик (тиазиден)	C	Да	Да	Данни при животни: • липса на летален или тератогенни ефекти при плъхове (<2.0 mg/kg/ден) или зайци (<1 mg/kg/ден)
Бизопролол	Бета-блокер (Клас II)	C	Да	Да	Недостатъчни данни при хора Брадикардия и хипогликемия при фетуса
Бозентан	Ендотелин рецепторен антагонист	X	Неизвестна	Неизвестно	Противопоказан • липсват данни при хора Данни при животни: • тератогенен при плъхове (≥60 mg/kg/ден; 2x MRHD), малформации на главата, устата, лицето и големите кръвоносни съдове; по-чести мъртви раждания и повишена смъртност сред поколенията (60/300 mg/kg/ден; 2x и 10x MRHD) • без родови дефекти при зайци (<1500 mg/kg/ден)
Буметанид	Диуретик (бримков)	C	Неизвестна	Неизвестно	Недостатъчно данни при хора Данни при животни: • при гризачи, липсва тератогенност при перорално приложение • липсват тератогенни ефекти при i.v. приложение (плъхове/мишки: 140x MRHD) • умерено забавяне на растежа и повишена честота на забавена осификация на стерналните кости при плъхове (при 3400x перорална MRHD; не се наблюдава при 1000x перорална MRHD)
Кангрелор	Антитромбоцитно лекарство	C	Неизвестна	Неизвестно	Няма данни при хора Данни при животни: • без малформации при плъхове или зайци, без тератогенност • забавен растеж на фетуса при плъхове (при 5x по-малка доза от MRHD) • повишена честота на абортите и интраутеринните загуби и забавен растеж на фетуса при зайци (12x MRHD)

Продължава

Продължение

Карведилол	Алфа/бета-блокери	C	Да (данни при плъхове; няма налич- ни данни при хора)	Да (данни при плъхове, повишено няма данни при хора) • (п о в и ш е н а с мъртност 1 сед- мица <i>post partum</i> • при новородени плъхове тре- тирани с $\geq 10 \times$ MRHD от по- следния тримес- тър до 22-ия ден на кърменето)	Недостатъчно данни при хора • брадикардия и хипогликемия при фетуса • използвайте само ако потенциалната полза надвишава потенциалния риск Данни при животни: • повишена постимплантационна загуба, намаляване на телесното тегло на фетуса и забавено развитие на скелета при плъхове (50x MRHD). Без токсичност върху растежа при плъхове при 10x MRHD • повишена постимплантационна загуба при зайци (25x MRHD). Липса на токсичност по отношение на развитието при зайци на фона на 5x MRHD
Клопидогрел	Антитромбоцитно лекарство	B	Неизвестна	Да (секреция в мля- кото при плъхове)	Няма достатъчно данни при хора Данни при животни: • няма нарушена фертилност или фетотоксичност при плъхове (65x MRHD) и зайци (78x MRHD)
Колестипол, холестирамин	Липидопонижаващи лекарства	C	Неизвестна	Да (понижаване на мастноразтвори- мите витамини)	Могат да нарушат абсорбцията на мастноразтворимите витамини, напр. витамин K $\rightarrow$ мозъчна хеморагия (неонатална)
Дабигатран	Антикоагулант	-	Транспла- центарно преминава- не в ex vivo проучвания върху пла- центарния трансфер	Неизвестно	Няма данни при хора • не се препоръчва употреба по време на бременността, освен при отчет- лива нужда Данни при животни: • женска фертилност: намаляване на имплантациите/повишаване на пред- имплантационната загуба (плазмена експозиция пет пъти по-голяма от тази при пациентки) • намаляване на телесното тегло на фетуса и ембрио-феталната жизнеспо- собност при гризачи (плазмена експозиция 5 до 10 пъти по висока от тази при пациентки) • повишено майчино кървене (вагинално/маточно) при гризачи
Данапароид	Антикоагулант	B	Не	Не	Недостатъчно данни при хора Данни при животни: • липса на нарушена фертилност или фетотоксичност при плъхове (8.7x RHD) и зайци (6x RHD)
Дигоксин ^e	Сърдечен гликозид	C	Да	Да ^b	Непредвидими серумни нива, безопасни
Дихидралазин	Вазодилатор	-	Неизвестна	Да	Нежелани ефекти при майката: рефлексна тахикардия, главоболие, тахифилиаксия • подобни на лупус симптоми (майчини/фетални)

Продължава

Продължение

Дилтиазем	Калциев антагонист (Клас IV)	C	Не	Да ^b	- възможни тератогенни ефекти - да се използва, само когато ползата превишава риска Данни при животни: - ембрионален и фетален леталитет при мишки, плъхове и зайци (4–6х RHD) и аномалии засягащи скелета, сърцето, ретината и езика - мишки, плъхове или зайци: редукция на телото на отделни новородени и преживяемостта на поколенията, удължено раждане и по-често мъртвораждаване
Дизопирамид	Антиаритмик (Клас IА)	C	Да	Да ^b	Маточни контракции - да се използва, само когато ползата превишава риска Данни при животни: - липсва тератогенност - намален брой имплантационни места, намален растеж и преживяемост на поколенията (20х RHD)
Дронедарон	Антиаритмик (Клас III)	-	Да (данни при животни; не са налични данни при хора)	Да (данни при животни; не са налични данни при хора)	Не се препоръчва: оскъдни данни при хора Данни при животни: репродуктивна токсичност (постимплантационни загуби, намалено телото на фетуса и плацентата и външни, висцерални и скелетни малформации)
Едоксабан	Антикоагулант	-	Неизвестна	Проучвания при животни показват екскреция в млякото; противопоказан при кърмене	Противопоказан: - данни при хора: студия Nohkai-VTE (VTE): 10 случая с експозиция през първия триместър и до 6 седмици. Резултати: шест живородени (четири при пълен срок и два преждевременно), един спонтанен аборт през първия триместър и три планови прекъсвания на бременността Данни при животни: - репродуктивна токсичност (промени на жлъчния мехур, повишен брой постимплантационни загуби (49–65х MRHD) - вагинални хеморагии с по-високи дози при плъхове/зайци
Еноксимон	Фосфодиестеразен инхибитор	-	Неизвестна	Неизвестно	Недостатъчно проучвания при хора да се използва само при нужда
Еплеренон	Алдостеронов антагонист	B	Неизвестна	Да (данни при животни; не са налични данни при хора)	Недостатъчно данни при хора - трябва да се използва по време на бременност само при категорични нужди Данни при животни: - няма тератогенни ефекти при плъхове или зайци (експозиции 32 и съответно 31 пъти по-големи от AUC при човека); - намалено телесно тегло при зайци майки - повишен брой фетусни резорбции при зайци и следимплантационна загуба при най-високите приложени дози

Продължава

Продължение

Епопростенол	Простациклинов аналог	B	Неизвестна	Неизвестно	Недостатъчно данни при хора
					Данни при животни: • липсва нарушена фертилност или вреда за фетуса при плъхове (2.5x RHD) и зайци (4.8x RHD)
Еволокумаб	Липидопонижаващо лекарство (моноклонално антитяло)	-	Да (данни при маймуни; не са налични данни при хора)	Неизвестно	Недостатъчно данни при хора • не се препоръчва
					Данни при животни: • без нежелани ефекти върху растежа или развитието на фетуса при маймуни • намален антитялов T-клетъчно зависим отговор при маймуни имунизирани с KLN
Езетимиб	Липидопонижаващо лекарство	-	Да (данни при плъхове и зайци; не са налични данни при хора)	Неизвестно (повишена плазмена концентрация при кърмене на плъхчета)	Недостатъчно данни при хора • да се използва, само когато ползата надвишава риска
					Данни при животни: • няма доказателства за ембриолетални ефекти при плъхове и зайци • по-голяма честота на общите фетални скелетни находки при плъхове (при експозиция ~10x експозицията при човека от 10 mg/ден) • по-голяма честота на извънторакалните ребра при зайци (при 150x експозицията при човека от 10 mg/ден) • комбинирането със татини при плъхове и зайци по време на органогенезата води до по-голяма експозиция с езетимиб и статини
					Недостатъчно данни при хора • да се използва, само когато ползата превишава риска
Фенофибрат	Липидопонижаващо лекарство	C	Да	Да	Данни при животни: • ембрициден и тератогенен при плъхове (7–10x MRHD) и ембрицидни при зайци (9x MRHD) • при плъхове (x9 MRHD преди и по време на гестацията): забавено раждане, увеличена следимплантационна загуба, намален размер на котилото, намалено телло при раждането, 40% преживяемост на малките при раждане, 4% преживяемост на малките като новородени, 0% преживяемост на малките до отбиване, по-честа спина бифида • увеличени фетални макроскопски висцерални и скелетни промени при плъхове (10x MRHD на 6–15 ден на бременността) • закъсняло раждане, 40% намаление на живородените, 75% намаление на неонаталната преживяемост, намалено телло на малките при плъхове (7 MRHDx от ден 15 на бременността до отбиване) • аборт при 10–25% от майките (9–18x MRHD), смърт на 7% от фетусите (18x MRHD).

Продължава

Продължение

Флекаинид	Антиаритмик (Клас IС)	С	Да	Да ^b	Недостатъчно данни при хора
					Данни при животни: • тератогенни ефекти (е.г. срастнали лапи, стернални и вертебрални аномалии, бели сърца с контрахиращи камерни прегради) и ембриотоксичен ефект (напр. повишена резорбция) при една порода зайци (New Zealand White), но не и при друга (Dutch Belted) (4x MRHD) • няма тератогенни ефекти при плъхове или мишки (съответно при 50 и 80 mg/kg/ден), но се среща забавена стернална и вертебрална осификация с високи дози при плъхове
Фондапаринукс	Антикоагулант	-	Да (максимум 10%)	Да (екскреция в млякото при плъхове)	Недостатъчно данни при хора • да се използва, само когато ползата превишава риска
					Данни при животни: • проучвания при плъхове/зайци: подкожни дози до 10 mg/kg/ден при плъхове (около 32x RHD въз основа на телесната повърхност) и в подкожни дози до 10 mg/kg/ден при зайци (около 65x RHD въз основа на телесната повърхност) не са разкрили доказателства за нарушена фертилност или вреда за фетуса • не трябва да се предписва на бременни жени, освен при отчетлива нужда (вижте и обсъждането в раздел 11)
Фуросемид	Диуретик (бримков)	С	Да	Добра поносимост; млечната продукция може да бъде намалена	Олигохидрамнион • недостатъчно данни при хора • да се използва, само когато ползата превишава риска • препоръчва се мониториране на растежа на фетуса
					Данни при животни: • необяснима смърт на майки и аборти при зайци (2, 4 и 8x MRHD) • повишена честота и тежест на хидронефрозата при мишки и зайци
Гемфиброзил	Липидопонижаващо лекарство	С	Да	Неизвестно	Недостатъчно данни при хора
					Данни при животни: • плъхове: повишен брой мъртвораждания, леко намаление на телото на малките, по-чести скелетни промени и, рядко, аномалии (0.6 и 2x RHD) • зайци: намален размер на котилото (1 и 3x RHD) и повишена честота на костните промени (3x RHD)
Глицерил тринитрат	Нитрат	С	Неизвестна	Неизвестно	Брадикардия, токолитик
					Данни при животни: • плъхове и зайци (с нитроглицеринов мехлем): няма тератогенни ефекти

Продължава

Продължение

Хепарин (нискомолекулен)	Антикоагулант	B	He	He	- Дългосрочно приложение: по-рядко остеопороза и тромбозипопения, отколкото при НФХ, повишен хеморагичен риск при майката (вижте обсъждането в раздел 3 относно употребата по време на бременност) - Данни при хора: ретроспективно кохортно проучване с 693 живи раждания: няма повишен риск от големи аномалии на развитието
Хепарин (нефракциониран)	Антикоагулант	B	He	He	Данни при животни: плъхове/зайци: няма доказателства за тератогенни ефекти или фетотоксичност
Хидралазин	Вазодилатор	C	Да	Да (1%) ^b	- Дългосрочно приложение: по-рядко остеопороза и тромбозипопения, отколкото при НФХ, повишен хеморагичен риск при майката (вижте допълнителното обсъждане в раздел 3 относно употребата по време на бременност) - нежелани ефекти при майката: симптоматика подобна на лупус, фетална тахикардия - вижте и раздел 10 за хипертонични нарушения Данни при животни: - тертогенен при мишки (20–30х MRHD) и зайци (10–15х MRHD): цепковидно небце, малформации на лицевите и черепните кости - липсва тератогенност при плъхове
Хидрохлоротиазид	Диуретик (тиазиден)	B	Да	Да: продукцията на мляко може да бъде намалена	Олигохидрамнион нарушена фетално–плацентарна перфузия, фетални и неонатални ефекти, като иктер, нарушен електролитен баланс и тромбозипопения
Илопрост	Простаглицлинов аналог	C	Неизвестна	Неизвестно	Недостатъчно данни при хора Да се използва, само когато ползата превишава риска Данни при животни:- плъхове: скъсени пръсти на предните крайници на фетуса и малките с дозировка 0.01 mg/kg/ден при Han-Wistar плъхове (тези промени се считат за хемодинамични нарушения засягащи фетоплацентарната единица, а не за тератогенни) Липсват подобни аномалии на пръстите или други големи структурни аномалии при Sprague-Dawley плъхове или маймуни. При Sprague-Dawley плъхове илопрост клатрат (13% илопрост) повишава сигнификантно броя на нежизнеспособните фетуси в токсична за майката перорална дозировка 250 mg/kg/ден, а при Han-Wistar плъхове се установява, че тя е ембриолетална при 15 от 44 малки в i.v. дозировка 1 mg/kg/ден
Индапамид	Диуретик (тиазиден)	B	Да	Неизвестно	Недостатъчно данни при хора - Да се използва, само когато ползата превишава риска Данни при животни: - няма доказателства за нарушен фертилитет или за фетална вреда при плъхове, мишки, или зайци (6.25х RHD), и неповлияване на пост-наталното развитие при плъхове и мишки

Продължава

Продължение

Изосорбид динитрат	Нитрат		B	Неизвестна	Неизвестно	Брадикардия Данни при животни: • дозо-зависимо нарастване на ембриотоксичността (по-голям брой мумифицирани малки) при зайци със 70 mg/kg (12x MRHD)
Израдин	Калциев антагонист		C	Да	Неизвестно	Недостатъчно данни при хора • потенциалният синергизъм с магнезиев сулфат може да индуцира хипотония Данни при животни: • при плъхове и зайци, сигнификантна редукция на нарастване на майчиното тегло; липсва тератогенност (с до 150x MRHD)
Ивабрадин	If-канален блокер		-	Да (трансфер до плацентата при плъхове)	Да (проучвания при животни показват екскреция в майчиното мляко; противопоказан при кърмене)	Недостатъчно данни при хора • противопоказан Данни при животни: • експозицията при близки до терапевтичните дози е показала по-висока честота на фетални сърдечни дефекти при плъхове и малък брой фетуси с ектродактилия при зайци – лекарство на избор при хипертония • Втрематочно забавяне на растежа (втори и трети триместър), неонатална брадикардия и хипотония (използван близо до термина), хипогликемия
Лабеталол	α/β -блокер		C	Да	Да ^b	Данни при животни: • плъхове и зайци (4x или 6x MRHD): липсват фетални малформации Недостатъчно данни при хора
Левосимендан	Калциев сензитизатор		-	Неизвестна	Да (проучвания при животни показват екскреция в майчиното мляко)	Данни при животни: • генерализирана редукция на степента на осификация при фетусите на плъхове и зайци с аномално развитие на супраокципиталната кост при зайци • приложението преди и по време на ранната бременност намалява броя на сограга lutea, имплантациите и броя на малките в котилото и увеличава броя на ранните резорбции и пост-имплантационните загуби при женския плъх ефектите са наблюдавани при нивата на клинична експозиция)
Лидокаин	Антиаритмик (Клас IB)		C	Да	Да ^b	Брадикардия на фетуса, ацидоза, токсичност на централната нервна система Данни при животни: • репродуктивни проучвания при плъхове (6x RHD): няма доказателства за вреда за фетуса

Продължава

Продължение

Мацитентан	Ендотелин рецепторен антагонист	X	Неизвестна	Да (проучвания при животни показват екскреция в май- чиното мляко)	Противопоказан - няма данни при хора Данни при животни: - тератогенен при зайци и плъхове във всички тестувани дози, аномалии на сливането на сърдечносъдовата и мандибуларната арка - намалена преживяемост на малките и нарушение на репродуктивните способности на поколенията (6x RHD по време на късна бременност/лак- тация
Метилдопа	Централен алфа-агонист	B	Да	Да ^b	Лека неонатална хипотония - липсват тератогенни ефекти в наскоро публикувано проспективно об- сервационно кохортно проучване (експозиция през първия триместър, n = 261), но по-висок риск от преждевременно раждане³⁸⁹ Данни при животни - мишки (16.6x MRHD), плъхове (1.7x MRHD), и зайци (3.3x MRHD): няма данни за вреда при фетуса
Метолазон	Диуретик (тиазиден)	B	Да	Да	Недостатъчно данни при хора - да се използва само при категорична нужда Данни при животни: - лечение на мъжки плъхове преди чифтосване с нетретирани женски: те- глото при раждане на потомството е било понижено, а честотата на заб- ременяване е намаляла при женски чифтосани с мъжки от групите с 10 и 50 mg/kg
Метопролол	Бета-блокер (Клас II)	C	Да	Да ^b	Брадикардия и хиполикемия при фетуса Данни при животни: плъхове: няма данни за тератогенност
Мексилетин	Антиаритмик (Клас IB)	C	Да	Да ^b	Недостатъчно данни при хора - фетална брадикардия - да се използва, само когато ползата превишава риска Данни при животни: - плъхове, мишки, и зайци (4x MRHD): няма данни за тератогенност или на- рушен фертилитет, но увеличена честота на фетална резорбция
Милринон	Фосфодиестеразен инхибитор	C	Неизвестна	Неизвестно	Недостатъчно данни при хора Данни при животни при плъхове/зайци, липсва тератогенностслед перорално или i.v. приложе- ние

Продължава

Продължение

Надолол	Бета-блокери (Клас II)	C	Неизвестна	Да	Фетална брадикардия и хипогликемия Данни при животни: • данни за ембрио- и фетотоксичност са установени при зайци, но не при плъхове или хамстери, с дози 5–10x MRHD; при нито едни от горните видове не е бил наблюдаван тератогенен потенциал
Несиритид	Рекомбинантен B-тип натриуретичен пептид	C	Неизвестна	Неизвестно	Недостатъчно данни при хора • да се използва, само когато ползата превишава риска Данни при животни: • зайци (70x RHD): липса на нежелани ефекти върху живородените или феталното развитие
Нифедипин	Калциев антагонист	C	Да	Да ^b (максимум 1.8%)	Токолитик; сублингално приложение и потенциален синергизъм с магнезиев сулфат могат на индуцират хипотония (при майката) и фетална хипоксия • клинични проучвания: първи триместър: (n = 34 и n = 76): липсва тератогенен ефект ^{433,434} • все пак, по-често перинатална асфиксия, цезарово сечение, преждевременно раждане и вътрематочно забавяне на растежа Данни при животни: • гризачи, зайци, и маймуни: ембриотоксични, плацентотоксични, тератогенни и фетотоксични ефекти: недоразвити фетуси (плъхове, мишки и зайци), аномалии на пръстите (плъхове и зайци), деформации на ребрата (мишки), разцепено небце (мишки), малки плаценти и недоразвити хорионни вили (маймуни), ембрионна и фетална смърт (плъхове, мишки, и зайци), удължена бременност (плъхове; няма оценки при други видове) и понижена неонатална преживяемост (плъхове; няма оценки при други видове)
Нитропрусид	Вазодилатор	C	Да (животински проучвания при бременни овце, преминава плацентарната бариера)	Неизвестно	Недостатъчно данни при хора • да се използва само при необходимост Данни при животни: • липсват подходящи, добре контролирани проучвания • има данни, че феталните цианидни нива са дозо-зависими на майчините нива на нитропрусид • при бременни овце метаболитната трансформация е довела до фатални нива на цианид във фетусите; инфузия на 25 mg/kg/min за 1 ч. при бременни овце е довела до смъртта на всички фетуси, инфузираните с 1 mg/kg/min за 1 ч. са родили нормални агнета • ефектите от приложение на натриев тиосулфат по време на бременност, самостоятелно или в комбинация с натриев нитропрусид са неизвестни
Фенпрокумон	Витамин K антагонист	D	Да	Да (максимум 10%), понася се добре като неактивен метаболит	Кумаринова ембриопатия, хеморагии (вижте обсъждането в раздели 3 и 5)

Продължава

Продължение

Прасугрел	Антиромбоцитно лекарство	-	Неизвестна	Да (проучвания при плъхове са пока- зали екскреция в майчиното мляко)	Недостатъчно данни при хора	
					Данни при животни: • няма малформации при плъхове и зайци • в много висока доза (>240x MRHD), документирани са ефекти върху телесното тегло на майката и/или консумацията на храна и леко понижение на теглото на малките (спрямо контролите) • в пре- и постнатални проучвания при плъхове (240x MRHD), третирането на майката не е имало ефект върху поведението и репродуктивното развитие на малките	
Прокаинамид	Антиаритмик (Клас IА)	С	Да	Да	- Неизвестно (ограничен опит) - Няма данни при животни	
Пропафенон	Антиаритмик (Клас IС)	С	Да	Неизвестно	Неизвестно (ограничен опит)	
					Данни при животни: • зайци (3x MRHD) и плъхове (6x MRHD): ембриотоксичен (намалена преживяемост) • плъхове (1x MRHD): повишена майчина смъртност и понижение на неонаталната преживяемост, нарастването на телесното тегло и физиологичното развитие с 4x MRHD	
Пропранолол	Бета-блокър (Клас II)	С	Да	Да ^b	Брадикардия и хипогликемия при фетуса	
					Данни при животни: • плъхове (1x MRHD): ембриотоксичност (намален размер на котилото, повишена честота на резорбция) и токсичност (смърт) • зайци (5x MRHD): липсва ембрио- и неонатална токсичност	
Хинидин	Антиаритмик (Клас IА)	С	Да	Да ^b	Тромбоцитопения, преждевременно раждане, токсичност за осмия нерв	
Ранолазин	I _{Na} -канален блокър	-	Неизвестна	Неизвестно	Недостатъчно данни при хора	
					Данни при животни: • признаци на ембрионална и майчина токсичност в дози <400 mg/kg/ден (2–2.7x MRHD) при плъхове и 150 mg/kg/ден (1.5–2x MRHD) при зайци, недооформен стернум и намалена осификация при поколението; тези дози при плъхове и зайци са били придружени от повишена майчина смъртност.	
Риоцигуат	Гуанилат циклазен стимулатор	-	Неизвестна	Да (открива се в млякото на плъхове)	Противопоказан	
					Данни при животни: • плъхове: тератогенен и ембриотоксичен, повишена честота на сърдечни дефекти на камерната преграда с 8x MRHD, повишена имплантационна загуба с 2x MRHD; • зайци: по-чести аборт (4x MRHD) и фетална токсичност (13x MRHD)	

Продължава

Продължение

Ривароксабан	Антикоагулант	-	Да	Да (данни при животни показват секреция в млякото)	Недостатъчно данни при хора - противопоказан Данни при животни: - при плъхове: ембриофетална токсичност, пост-имплантационни загуби, забавена/прекалена осификация и множество светли чернодробни петна), повишена честота на обичайни малформации и плацентарни промени са наблюдавани в клинични концентрации, майчини хеморагични усложнения - при зайци: повишена честота на пост-имплантационни загуби на бременност, намален брой живи фетуси и намалено телесно тегло на фетуса (доза: 4x експозицията при хора на несвързано лекарство) - в пре-/постнатални проучвания при плъхове, документирана е намалена жизнеспособност на малките в дози токсични за майките - съществен хеморагичен риск
Сакубитрил/валсартан	Ангитензин рецепторен неприлизин инхибитор	-	Неизвестна	Да (екскреция в млякото на кърмещи плъхове)	Противопоказан - може да причини вреди на фетуса - сакубитрил: недостатъчно данни при хора Данни при животни: - зайци: намалено телесно тегло на фетуса и скелетни малформации (5.7x MRHD) - плъхове: липсва ембриофетална токсичност или тератогенност с 2.2x MRHD - валсартан: бъбречна или тубуларна дисплазия, олигохидрамнион, забавен растеж, осификационни нарушения на черепа, белодробна хипоплазия, контрактури на големи стави, анемия и вътрематочна смърт на фетуса - сакубитрил/валсартан: плъхове/зайци: повишена ембриофетална токсичност, ниска честота на фетална хидроцефалия при токсични майчини дози, кардиомиегалия (зайци) с нетоксични майчини дози, скелетни вариации при фетуса (зайци) - неблагоприятните ембриофетални ефекти се приписват на ARBs Недостатъчно данни при хора
Селексилаг	IP-рецепторен агонист	-	Неизвестна	Неизвестно	Данни при животни: - плъхове: липсват нежелани ефекти върху развитието при фетуса при дози до 47x MRHD, лека редукция на феталното и майчиното телесно тегло с високата доза - зайци: липсват неблагоприятни ефекти върху развитието на фетуса в дози до 50x MRHD Недостатъчно данни при хора
Силденафил	Фосфодиестераза тип 5 инхибитор	В	Неизвестна	Неизвестно	Недостатъчно данни при хора Данни при животни: липсва тератогенност, ембриотоксичност или фетотоксичност при плъхове (20x MRHD) и зайци (40x MRHD) по време на органогенезата

Продължава

Продължение

Соталол	Антиаритмик (Клас III)	B	Да	Да ^b	Брадикардия и хипогликемия Данни при животни: • липсва тератогенен потенциал при плъхове (9x MRHD) и зайци (7x MRHD) • зайци: висока доза соталол хидрохлорид (6x MRHD) води до леко повишение на феталната смърт, вероятно поради майчина токсичност • плъхове (18x MRHD): повишен брой ранни резорбции
Спиронолактон	Алдостеронов антагонист	D	Да	Да (1.2%); производството на мляко може да бъде намалено	Антиандрогенни ефекти, усънна цепка (първи триместър) • недостатъчно данни при хора
					Данни при животни: • мишки (доза под MRHD): липсва тератогенен или други ембриотоксични ефекти • зайци (доза приблизително равна на MRHD): повишена честота на резорбция и намален брой живи фетуси • плъхове (200 mg/kg/ден): феминизация на мъжките фетуси; експозиция през късната бременност (50/100 mg/kg/ден) е довела до дозо-зависими намаления на вентралната простата и на телото на семенната торбичка при мъжкото поколение и увеличени яйчници и матки при женското поколение
Статини ^f	Липидопонижаващи лекарства	X	Да	Неизвестно	Вродени аномалии
Тадалафил	Фосфодиестераза тип 5 инхибитор	B	Да (при плъхове)	Да (при плъхове)	Недостатъчно данни при хора
					Данни при животни: • плъхове и мишки (до 11x MRHD): липсва тератогенност, ембриотоксичност или фетотоксичност. Едно от двете проучвания при плъхове е показало намалена следродова преживяемост на малките (с дози >10x MRHD)
Тикагрелор	Антитромбоцитно лекарство	-	Неизвестна	Да (показана екскреция в млякото при плъхове)	Недостатъчно данни при хора • не се препоръчва по време на бременност
					Данни при животни: • плъхове: незначителни аномалии на развитието в токсични за майката дози; зайци: леко забавяне в хепаталното узряване и развитието на скелета с нетоксични за майката дози • плъхове/зайци: леко намалено телесно тегло на майката, намалена неонатална жизнеспособност и тегло при раждане със забавен растеж
Тиклопидин	Антитромбоцитно	C	Неизвестна	Да (при плъхове)	Недостатъчно данни при хора
					Данни при животни: • мишки (200 mg/kg/ден), плъхове (400 mg/kg/ден) и зайци (до 100 mg/kg/ден): липсва тератогенен потенциал

Продължава

Продължение

Тораземид	Диуретик (бримков)	B	Неизвестна	Неизвестно	Недостатъчно данни при хора • противопоказан Данни при животни: • липса на фетотоксичност или тератогенност при плъхове (в 15x дозата при хора от 20 mg/ден) или зайци (в 5x дозата при хора от 20 mg/ден); намаляване на средното телесно тегло, нарастване на феталната резорбция, забавена фетална осификация с 4x (зайци) и 5x (плъхове) по-високи дози
Трепростинил	Простаглицлинов аналог	B	Неизвестна	Неизвестно	Недостатъчно данни при хора • да се използва само при нужда Данни при животни: • зайци (подкожно) в доза по-висока от RHD: повишена честота на фетални скелетни вариации
Триамтерен	Диуретик (калий-спестяващ)	C	Да	Да (показана е екскреция в млякото при животни)	Недостатъчно данни при хора Данни при животни • липсва вреда за фетуса при плъхове (с 6x MRHD)
Урапидил	алфа-1-блокатор/5-HT1A агонист	-	Неизвестна	Неизвестно	Недостатъчно данни при хора Недостатъчно данни при хора
Варденафил	Фосфодиестераза тип 5 инхибитор	B	Неизвестна	Да (при плъхове)	Данни при животни: • плъхове (100x MRHD) и зайци (20x MRHD): липсва тератогенност, ембриотоксичност или фетотоксичност; забавено физическо развитие на малките при плъхове с 1 (= MRHD) и 8 mg/kg/ден
Верапамил перорален	Калциев антагонист (Клас IV)	C	Да	Да ^b	Добра поносимост Данни при животни:- зайци (перорално, 1.5x RHD): липсва тератогенност; плъхове (перорално, 6x RHD): липсва тератогенност, но има ембриоцидност, забавен растеж и развитие на фетуса и хипотония
Верапамил i.v.	Калциев антагонист (Клас IV)	C	Да	Да ^b	i.v. употреба е свързана с по-голям риск от хипотония и последваща фетална хипоперфузия • вижте за пероралния верапамил
Вернакалант	Антиаритмик	-	Неизвестна	Неизвестно	Недостатъчно данни при хора Данни при животни: • плъхове: малформации (деформирани/липсващи/сляти черепни кости, включително и цепковидно небце, огъната радиална кост, огъната/деформирана скапула, констрикция на трахеята, липсваща щитовидна жлеза и неспуснати тестиси) и повишена ембрионална леталност с експозиционни нива по-високи от единичната i.v. доза при хора • зайци: повишен брой сляти и/или допълнителни стернални кости (в най-високите тествани дози)

Продължава

Продължение

	Недостатъчно данни при хора			
	Ворапаксар	Антитромбоцитно лекарство	-	Неизвестна
Варфарин	Витамин К антагонист	D	Да	Да

Ворапаксар	Данни при животни: • плъхове/зайци: липсват дефекти в ембриофеталното развитие (плъхове: 56x RHD; зайци 26x RHD) • преходни ефекти върху сензорната функция и невроповеденческото развитие при малките с 67x RHD • понижена памет при женски малки с 31x RHD • пре- и постнатални проучвания: малките плъхове са били с понижена преживяемост и забавено нарастване на телесното тегло (със 67x RHD)
Варфарин	Кумаринова ембриопатия, хеморагии (вижте обсъждането в раздели 3 и 5 относно употребата по време на бременност)

За по-старите лекарства е дадена, ако е налична, предишната класификация на FDA; за по-нови субстанции пуснати на пазара след 30 юни 2015 г. класификацията на FDA е заместена от подробна информация, взета от www.eur.ema.europa.eu/, www.accessdata.fda.gov, <http://www.embryo.tox.de> или от указанията за предписване осигурени от от производителите.

^aНаличните данни за употреба през първия триместър не дава сигурно потвърждение за тератогенен потенциал.435,436 Тъй като AKE-инхибиторите, ARBs, алдостеронови антагонисти и ренинови инхибитори трябва да се избягват по време на бременност и кърмене, рисковата категория е D. Описани са положителни резултати с AKE-инхибитори и бременността не трябва да се прекъсва, ако пациентката е била изложена на този вид лекарства, но е необходимо внимателно проследяване.

^bДопустимо е майката да кърми, ако е била лекувана с лекарството.437

^cАденозин: Повече опит с това лекарство има във втория и третия триместър. Краткият му полуживот вероятно предотвратява достигането му до фетуса.

^dАтенолол е класифициран с D от FDA.438 макар че някои автори го причисляват към клас C.439

^eДигоксин: Има голям опит с дигоксин, счита се за най-безопасното антиаритмично лекарство по време на бременност. Никога не е била демонстрирана профилатична антиаритмична ефикасност.

^fСтатини: Те не трябва да се предписват през бременността и кърменето, тъй като не е доказана безопасност. Няма предвидени неблагоприятни резултати за майката от временно спиране на тази терапия по време на бременност.

AKE = ангиотензин-конвертиращ ензим; ARB = ангиотензин рецепторен блокер; AUC = площ под кривата; FDA = US Food and Drug Administration; 5-HT1A = 5-хидрокситриптамин (серотонин); iv. = венозен/a/o/i; KLN = „keyhole limpet“ (вид мида) хемоцианин; MRHD = максимална препоръчвана доза при човека; RAAS = система ренин-ангиотензин-алдостерон; RHD = препоръчвана доза при човека; HOFX = нефракциониран хепарин; VTE = венозен тромбоемболизъм.

13. Липсващи доказателства

Епидемиологични данни

Европейските епидемиологични данни (напр. от регистри като ROPAC) за жени със ССЗ и изхода при тях, феталният риск по време на бременност и в пuerпeралния период са важни източници на информация. Има обаче и очевидна нужда от рандомизирани контролирани изпитвания. При жени със специфични заболявания изходът не е добре проучен, а отражението от лечението с бета-блокери през бременността липсва.

Отражението на бременността при жени с вродени или аортни заболявания върху дългосрочните майчини и фетални резултати не е добре проучено.

Отражението на лечението за фертилитет върху усложненията при бременност и изхода при майката остава неизвестно.

Механични клапни протези

При жени с механични клапни протези липсват проспективни проучвания, които сравняват различни антикоагулационни режими. Има нерешени въпроси относно НМХ, включително оптимално анти-Ха нива, значение на пиковите спрямо предапликационните нива, най-добрите интервали за мониториране на анти-Ха и обхват на употребата (първи триместър или през цялата бременност).

Коронарна артериална болест

При жени с КАБ е неизвестно необходимото време за последваща бременност след МИ. Освен това, оптималният подход и проследяването при пациенти със P-SCAD е горещ клиничен проблем. Това включва решението за интервенционална терапия, както и консултациите относно риска от рецидивирание при следващи бременности.

Лекарства

Безопасността на антитромбоцитните лекарства използвани след PCI през бременността не е добре установена.

Липсват рандомизирани изпитвания върху употребата на антиаритмични лекарства и интервенции по време на бременност.

Данните базиращи се на проспективни рандомизирани клинични изпитвания при бременни жени за оценка на лекарствената ефикасност и безопасност са силно ограничени. Те ще останат ограничени в някои области, поради приетите етични норми. Могат обаче да бъдат направени по-големи усилия чрез проспективни регистри да бъде отговорено на горещи теми отнасящи се за лечението.

Необходими са проучвания изследващи фармакокинетичните промени по време на бременността, които модифицират клиничната лекарствена ефикасност.

Кардиомиопатии

Все още има нужда от по-подробно изследване на ПКМП. ПКМП включва ЛК дисфункция, дължаща се на няколко различни причини и поради това ПКМП не е добре описана единица. Потенциалът за възстановяване е често неясен, а рисковете при последващи бременности не са добре определени. По отношение на острата СН в контекста на бременността няма почти никакви почиващи на доказателства лечения. Има ясна необходимост от повече изследвания.

Сърдечна трансплантация

Ограничени са и данните за бременности при пациентки след сърдечна трансплантация.

Раждане

Необходими са изпитвания за оценка на нивото на проследяване по време на раждане и необходимото ниво на мониториране след раждане. Освен това, не е ясен оптималният метод на раждане при високорискови ситуации.

Хипертония

Все още не е ясно дали лека-умерена хипертония през бременността трябва да бъде лекувана фармакологично. Настоящите препоръки се базират на експертен консенсус относно праговете за инициране на антихипертензивно лечение. Има нужда от проспективни, дори и от обсервационни проучвания в тази област.

Диагностични алгоритми

Необходими са повече данни относно диагностичните алгоритми, по-специално мястото на D-димерите при ВТЕ. Значението на мониторинга на анти-Ха стойностите при пациенти с ВТЕ (лечение) е неизвестно. Има нужда от проучвания за ползата от комбинирано използване на пикови и минимални нива. Липсата на данни относно времетраенето на антикоагулацията след раждане е нерешен въпрос.

14. Ключови послания

- Оценката на риска трябва да бъде индивидуализирана в зависимост от подлежащата диагноза, камерната и клапната функция, функционалния клас, наличието на цианоза, белодробното артериално налягане и други фактори.
- Показанията за интервенция (хирургична или катетърна) при мнозинството от пациентите не се различава при жени планиращи бременност в сравнение с други пациенти. Има няколко изключения, като определена степен на аортна дилатация и тежка безсимптомна МС.
- При жени с умерен или висок риск от усложнения по време на бременността (СЗО II–III, III и IV) консултацията преди бременност и поведението по време на бременност и около раждането трябва да се осъществяват в експертен център от мултидисциплинарен сърдечен екип за бременни.
- На всички жени с вродени или други вероятно генетични сърдечни заболявания трябва да бъде предложена фетална ехокардиография през седмици 19–22 на бременността.
- През 20–30 седмица на бременността трябва да се състави план на раждането с подробности относно индукцията, поведението при родовата дейност, раждането и постпарталното проследяване.
- През 40-та гестационна седмица трябва да се вземе предвид индукция на родовата дейност при всички жени със сърдечно заболяване.
- Вагиналното раждане е първи избор при мнозинството от пациентките.
- Показанията за цезарово сечение са:
 - преждевременна родовата дейност при пациентки на перорални антикоагуланти
 - агресивна аортна патология
 - остра рефрактерна СН

- тежки форми на БХ (включително синдром на Eisenmenger)
- Прекъсване на бременността трябва да бъде обсъдено, ако има висок риск от майчина морбидност или смъртност и/или фетална аномалия.
- Бременност и съответно лечение за фертилитет са противопоказани при жени със СЗО клас IV.
- Всички пациентки с известно сърдечно или аортно заболяване се нуждаят преди гестация или преди асистирана репродуктивна терапия от изследвания и консултиране относно рисковете при бременност.
- Следните пациентки трябва да бъдат съветвани да не забременяват:
 - с операция на Fontan и допълнителни коморбидности (камерна дисфункция, аритмии или клапна регургитация)
 - с БАХ
 - тежка системна камерна дисфункция (ФИ <30% или NYHA клас III–IV)
 - тежка (ре)коарктация
 - системна дясна камера с умерено или тежко понижена камерна функция
 - със съдов Ehlers-Danlos
 - с тежка аортна дилатация или (анамнеза за) аортна дисекция
 - с тежка МС (даже и безсимптомна)
 - пациентки с тежка АС, които са симптомни, или безсимптомни пациентки с нарушена ЛК функция или патологична работна проба
 - ако ЛК ФИ не се нормализира при жени с предшестваща ПКМП.
- Жени с механична клапна протеза са с висок риск от майчина морбидност (особено от клапна тромбоза и хеморагия), а даже и смъртност, и трябва да бъдат обгрижени от сърдечен екип за бременни в експертни центрове.
- НМХ трябва да се използва, само когато има достъп до ежеседмично мониториране на анти-Ха нива с коригиране на дозата.
- Жени със СН по време на бременност трябва да бъдат лекувани в съответствие с актуалните препоръки при небременни пациенти при зачитане на противопоказания-

та за някои лекарства през бременността (вижте таблица „Препоръки за лекарствена употреба през бременността“). Когато е необходимо инотропно или по-модерно лечение, препоръките са за транспортиране до експертен център.

- Препоръчва се жените с ДКМП и СН с намалена ФИ да бъдат информирани относно риска от влошаване на състоянието по време на бременността и перипартално.
- При жени с ПКМП и ДКМП не се препоръчва последваща бременност, ако ЛК не се нормализира.
- При пациенти с вроден дълъг QT синдром и катехоламинергична полиморфна КТ се препоръчват бета-блокери по време на бременността и post partum.
- При всички жени с персистираща елевация на АН $\geq 150/95$ mmHg се препоръчва инициране на антихипертензивна лекарствена терапия, както и при стойности $>140/90$ mmHg, ако жената е с:
 - гестационна хипертония (с или без протеинурия)
 - предшестваща хипертония със суперпониране на гестационна хипертония
 - хипертония със субклинично органно увреждане или симптоматика по всяко време през бременността.
- Жени с висок или умерен риск от прееклампсия трябва да бъдат посъветвани да приемат 100–150 mg ацетилсалицилова киселина ежедневно от 12-та седмица до седмица 36–37 в допълнение към тяхното антихипертензивно лечение.
- За лечение на хипертония при бременност се препоръчват метилдопа, лабеталол, и калциеви антагонисти.
- НМХ е средство на избор за профилактика и лечение на ВТЕ.
- Тромболитици за лечение на тромбоемболизъм трябва да се използват само при пациенти с тежка хипотония или шок.
- В случай на спешност, лекарства, които не се препоръчват от фармацевтичната индустрия по време на бременност и кърмене, не трябва да се спестяват на майката. Потенциалният риск от дадено лекарство и възможната полза от терапията с него трябва да бъдат съпоставени помежду си.

15. Послания „какво да правим“ и „какво да не правим“ от Препоръките

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Общи препоръки		
При всички жени с известни или suspectни вродени или придобити сърдечносъдови и аортни заболявания е показана предгестационна оценка на риска и обсъждане. ³⁹	I	C
Препоръчва се високорискови пациентки да бъдат лекувани в специализирани центрове от мултидисциплинарен екип: сърдечен екип за бременни. ³⁹	I	C
Ехокардиография се препоръчва при всяка бременна пациентка с неизяснени или нови сърдечносъдови признаци или симптоми.	I	C
Като първи избор при повечето пациентки се препоръчва вагинално раждане; вижте по-долу най-важните изключения. ⁹⁶	I	C
По време на раждането не се препоръчва профилактична антибиотична терапия за предпазване от ендокардит. ¹¹²	III	C

(Продължава)

(Продължение)

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръки за бременност при белодробна хипертония или вродени сърдечни заболявания		
Препоръчва се дясна сърдечна катетеризация с цел потвърждаване на диагнозата при БАХ (група 1). Тя може да бъде извършена по време на бременността, но при много строги показания, избор на оптимален момент и защита на плода. ¹⁰	I	C
Не се препоръчва бременност при пациентки с БАХ. ¹¹⁹	III	B
При пациентки след операция на Fontan и всяко придружаващо усложнение не се препоръчва бременност.	III	C
Препоръки за поведение при аортни заболявания		
Всички аортни заболявания		
Препоръчва се образна диагностика на цялата аорта (КТ/ЯМР) преди забременяване при пациентки с генетично доказан аортен синдром или с известно аортно заболяване. ⁵³	I	C
Когато жена с (анамнеза за) дисекция на известна аортна дилатация или генетично предразположение към дисекция забременее, препоръките са за строг контрол на артериалното налягане. ¹⁸⁵	I	C
При пациентки с дилатация на възходящата аорта по време на бременност и 6 месеца post-partum се препоръчва контролна ехокардиографска образна диагностика на всеки 4–12 седмици (в зависимост от диагнозата и тежестта на дилатацията). ¹⁹⁴	I	C
Препоръчва се при всички жени с дилатация на аортата или (анамнеза за) аортна дисекция раждането да става в опитен център със сърдечен екип за бременни, където е налице кардиоторакална хирургия.	I	C
При пациентки с възходяща аорта <40 mm се препоръчва вагинално раждане. ⁹⁶	I	C
Специфични синдроми		
Бременност не се препоръчва при пациентки със съдов Ehlers–Danlos синдром. ²⁶	III	C
Препоръки за поведение при нативни клапни сърдечни заболявания		
Митрална стеноза		
При пациентки със симптоматика или пулмонална хипертония се препоръчва ограничена активност и бета-1-селективни блокери. ^{5,204}	I	B
Диуретици се препоръчват при персистиране на застойна симптоматика въпреки бета-блокери. ⁵	I	B
При пациентки с МС и клапна площ <1.0 cm ² се препоръчва интервенция преди бременността.	I	C
В случай на ПМ, левопредсърдна тромбоза или предшестваш емболизъм се препоръчва терапевтична антикоагулация с хепарини или витамин К антагонисти.	I	C
Аортна стеноза		
Интервенция се препоръчва преди бременност при пациентки с тежка АС, когато при работна проба развият симптоматика.	I	B
Интервенция се препоръчва преди бременност при пациентки с тежка АС, ако е налице ЛК дисфункция (ЛК ФИ <50%) ²⁰⁴	I	C
Интервенция се препоръчва преди бременност при пациентки с тежка АС, когато при работна проба развият симптоматика.	I	C
Хронични регургитационни лезии		
Хирургично лечение преди бременност се препоръчва при пациентки с тежка аортна или митрална регургитация със симптоми на нарушена камерна функция или камерна дилатация. ²⁰⁴	I	C
Медицинска терапия се препоръчва при бременни жени с регургитационни лезии, когато се появи симптоматика.	I	C
Препоръки за поведение при сърдечни клапни протези		
Препоръчва се клапната протеза за жена планираща бременност да бъде избрана чрез обсъждане в сърдечен екип за бременни.	I	C
Препоръчва се обслужването на жени с механични клапни протези да се извършва в център със сърдечен екип за бременни.	I	C
Ако родовата дейност започне на фона на витамин К антагонист или в рамките на по-малко от 2 седмици след спирането му, препоръчва се цезарово сечение.	I	C
В 36-та седмица на бременността се препоръчва спиране на витамин К антагонисти и стартиране на венозен НФХ в съобразена доза (aPTT ≥ 2x контрола) или пригодена доза НМХ (вижте отделни препоръки) в 36-та гестационна седмица.	I	C

(Продължава)

(Продължение)

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се да се предвиди моментът на раждане с цел осигуряване на безопасна и ефективна перипартална антикоагулация.	I	C
Препоръчва се незабавна ехокардиография при жени с механични клапни протези представящи се с диспнея и/или емболично събитие.	I	C
При жени нуждаещи се от ниска доза, през втория и третия триместър до 36-та седмица, се препоръчват витамин К антагонисти. ^c	I	C
Препоръки за поведение при коронарна артериална болест		
ЕКГ и изследване на тропонинови нива се препоръчва, когато бременна жена има гръдна болка. ²³⁸	I	C
Първична коронарна ангиопластика се препоръчва като предпочитан метод на реперфузионна терапия при ОМИ с персистираща ST-елевация по време на бременност. ²³⁷	I	C
При майки, които приемат антитромбоцитни средства различни от ниска доза аспирин, поради липса на данни (вижте раздел 12) не се препоръчва кърмене.	III	C
Препоръки за поведение при кардиомиопатии и сърдечна недостатъчност		
Антикоагулация се препоръчва при пациентки с втресърдечен тромб открит чрез образна диагностика или данни за системен емболизъм. ²⁸⁶	I	A
Препоръчва се лечение при жени със СН по време на бременността в съответствие със сегашните препоръки при небременни пациентки при едновременно зачитане на противопоказанията за някои лекарства при бременност ²⁶³ (вижте Таблица 7).	I	B
Препоръчва се информиране на жените със СН с намалена ФИ за риска от влошаване на състоянието им по време на бременност и перипартум. ²⁹	I	C
При пациентки с ПМ се препоръчва терапевтична антикоагулация с НМХ и витамин К антагонисти в зависимост от стадия на бременността.	I	C
При СН с намалена ФИ се препоръчва продължаване на бета-блокери при жени, които са ги вземали преди бременността, или внимателното им включване при персистиране на симптоматиката.	I	C
При пациентки с ПКМП и ДКМП във всички случаи се препоръчва консултация за риск от рецидивирание при следваща бременност, дори и след възстановяване на ЛК функция.	I	C
ХКМП		
При пациентки с ХКМП със СН и намалена ФИ се препоръчва продължаване на бета-блокери при жените, които са ги използвали преди бременността. ³¹³	I	C
Препоръки за поведение при аритмии		
Остър подход (венозно приложение на лекарства) при надкамерна тахикардия и ПМ		
При всяка тахикардия с хемодинамична нестабилност и при преекситирано ПМ се препоръчва незабавна електрическа кардиоверсия. ^{12,306}	I	C
Дългосрочен подход (перорално приложение на лекарства) при надкамерна тахикардия и ПМ		
За превенция на надкамерна тахикардия при пациентки без преекситация в ЕКГ при покой се препоръчват бета-1-селективни блокери или верапамил. ^{12,327}	I	C
За превенция на надкамерна тахикардия при пациентки с WPW синдром се препоръчват флекаиниде или пропafenон. ^{e 12}	I	C
За контрол на честотата при предсърдна тахикардия или ПМ се препоръчват селективни бета-блокери. ¹²	I	C
Остър подход (венозно приложение на лекарства) при камерни тахиаритмии		
При продължителна нестабилна или стабилна КТ се препоръчва незабавна електрическа кардиоверсия. ⁷²	I	C
Дългосрочен подход (перорално приложение на лекарства) при камерни тахиаритмии		
Бета-блокиращи средства се препоръчват по време на бременност и post-partum при пациентки с дълъг QT синдром или катехоламинергична полиморфна камерна тахикардия. ⁷²	I	C

(Продължава)

(Продължение)

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръки за поведение при хипертония		
При жени с висок или умерен риск от прееклампсия, от седмица 12 до седмици 36–37, се препоръчва ниска доза аспирин (100–150 mg дневно). ^{347,348}	I	A
При жени с гестационна хипертония или предшестваща хипертония с наслоена гестационна хипертония, или с хипертония и субклинично органно увреждане или симптоматика се препоръчва инициране на лекарствено лечение при САН >140 mmHg или ДАН >90 mmHg. ¹⁸⁵ Във всички останали случаи инициране на лекарствено лечение се препоръчва при САН ≥150 mmHg или ДАН ≥95 mmHg. ^{348,375}	I	C
САН ≥170 mmHg или ДАН ≥110 mmHg при бременна жена е спешно състояние и се препоръчва хоспитализация.	I	C
Метилдопа, лабеталол и калциеви антагонисти са лекарствата на избор за лечение на хипертония през бременността. ^{51,379,389}	I	C
При прееклампсия с неблагоприятни състояния, като зрителни нарушения или хемостазни нарушения, се препоръчва ускорено раждане.	I	C
При тежка хипертония се препоръчва лекарствено лечение с венозен лабеталол или перорално с метилдопа или нифедипин. ⁵¹	I	C
Препоръки за поведение при венозен тромбо-емболизъм		
За превенция и лечение на ВТЕ при бременни пациентки се препоръчва НМХ. ¹³	I	B
При високорискови жени се препоръчва прилагане на съобразена с телесното тегло профилактична доза НМХ (напр. еноксапарин 0.5 mg/kg веднъж дневно). ¹³	I	B
Препоръчва се терапевтичната доза на НМХ да се базира на телесното тегло. ¹⁴	I	C
Тромболитици за овладяване на пациенти с белодробен емболизъм се препоръчва само при пациентки с тежка хипотония или шок. ²¹	I	C
При високорискови жени се препоръчва преминаване от НМХ към НФХ най-малко 36 ч преди раждане и спиране на инфузията с НФХ 4–6 ч. преди очакваното раждане. Преди регионална анестезия аРТТ трябва да бъде нормално. ²²	I	C
Препоръки за употреба на лекарства по време на бременност		
Преди започване на фармакологично лечение по време на бременност се препоръчва да бъде направена проверка на данните за клинична безопасност в Таблица 7.	I	C
При липса на клинични данни за безопасност се препоръчва проверка в електронната таблица на лекарствата (www.safefetus.com) за предклинични данни за безопасност.	I	C
Вече не се препоръчва вземане на решение само на базата на предишните категории на FDA.	III	C

^a Клас на препоръките.^b Ниво на доказателственост.

cНиска доза витамин К антагонист: варфарин <5 mg/ден, фенпрокумон <3 mg/ден или аценокумарол <2 mg/ден. Висока доза витамин К антагонист: варфарин >5 mg/ден, фенпрокумон >3 mg/ден или аценокумарол >2 mg/ден.

dСредства блокиращи AV възел не трябва да се използват при пациенти с преексцитация в ЕКГ при покой или при преексцитирано ПМ.

eПри някои предсърдни тахикардии флекаинид и пропафенон трябва да бъдат комбинирани със средства блокиращи AV възел, но трябва да се изключат структурни сърдечни заболявания, понижена левокамерна функция и бедрен блок.

Клас III лекарства не трябва да се използват при удължен QTc. Кардиоверсията на ПМ и предсърдното трептене трябва по принцип да се предшества от антикоагулация (вижте по-долу).¹⁴⁶

ПМ = предсърдно мъждене; аРТТ = активирано парциално тромбoplastиново време; АС = аортна стеноза; КТ = компютърна томография; ДАН = диастолно артериално налягане; ДКМП = дилатативна кардиомиопатия; ЕКГ = електрокардиограма; FDA = US Food and Drug Administration; ХКМП = хипертрофична кардиомиопатия; НМХ = нискомолекулен хепарин; ЛК = левокамерен а/о/и; ЛК ФИ = левокамерна изтласкваща фракция; ЯМР = ядрено-магнитен резонанс; МС = митрална стеноза; БАХ = белодробна артериална хипертония; ПКМП = перипартална кардиомиопатия; САН = систолно артериално налягане; ОМИ с персистираща ST-елевация = остър миокарден инфаркт с персистираща ST-елевация; НФХ = нефракционен хепарин; КТ = камерна тахикардия; ВТЕ = венозен тромбоемболизъм; WPW = Wolff-Parkinson-White.

16. Приложение

Комитет за практически препоръки (CPG) на ESC: Stephan Windecker (Председател) (Швейцария), Victor Aboyans (Франция), Stefan Agewall (Норвегия), Emanuele Barbato (Италия), Héctor Bueno (Испания), Antonio Coca (Испания), Jean-Philippe Collet (Франция), Ioan Mircea Coman (Румъния), Veronica Dean (Франция), Victoria Delgado (Холандия), Donna Fitzsimons (Обединено кралство), Oliver Gaemperli

(Швейцария), Gerhard Hindricks (Германия), Bernard Iung (Франция), Peter Jüni (Канада), Hugo A. Katus (Германия), Juhani Knuuti (Финландия), Patrizio Lancellotti (Белгия), Christophe Leclercq (Франция), Theresa A. McDonagh (Обединено кралство), Massimo Francesco Piepoli (Италия), Piotr Ponikowski (Полша), Dimitrios J. Richter (Гърция), Marco Roffi (Швейцария), Evgeny Shlyakhto (Русия), Iain A. Simpson (Обединено кралство), Miguel Sousa-Uva (Португалия), Jose Luis Zamorano (Испания).

Национални кардиологични дружество към ESC участвали активно в процеса на ревизия на „2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy“: **Алжир:** Algerian Society of Cardiology, Naima Hammoudi; **Армения:** Armenian Cardiologists Association, Armen Piruzyan; **Австрия:** Austrian Society of Cardiology, Julia Mascherbauer; **Азербайджан:** Azerbaijan Society of Cardiology, Fuad Samadov; **Беларус:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Andrei Prystrom; **Белгия:** Belgian Society of Cardiology, Agnes Pasquet; **Босна и Херцеговина:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Jasmin Caluk; **България:** Bulgarian Society of Cardiology, Nina Gotcheva; **Хърватия:** Croatian Cardiac Society, Bosko Skorik; **Кипър:** Cyprus Society of Cardiology, Hera Heracleous; **Дания:** Danish Society of Cardiology, Niels Vejlsturp; **Естония:** Estonian Society of Cardiology, Maarja Maser; **Финландия:** Finnish Cardiac Society, Risto Juhani Kaaja; **Република Северна Македония:** Macedonian FYR Society of Cardiology, Elizabeta Srbinovska-Kostovska; **Франция:** French Society of Cardiology, Claire Mounier-Vehier; **Грузия:** Georgian Society of Cardiology, Tamar Vakhtangadze; **Германия:** German Cardiac Society, Karin Rybak; **Гърция:** Hellenic Society of Cardiology, George Giannakoulas; **Унгария:** Hungarian Society of Cardiology, Robert Gabor Kiss; **Исландия:** Icelandic Society of Cardiology, Inga S. Thrafnisdottir; **Ирландия:** Irish Cardiac Society, R John Erwin; **Израел:** Israel Heart Society, Avital Porter; **Италия:** Italian Federation of Cardiology, Giovanna Geraci; **Косово:** Kosovo Society of Cardiology, Pranvera Ibrahim; **Киргизстан:** Kyrgyz Society of Cardiology, Olga Lunegova; **Латвия:** Latvian Society of Cardiology, Iveta Mintale; **Ливан:** Lebanese Society of Cardiology, Zeina Kadri; **Либия:** Libyan Cardiac Society, Hisham Benlamin; **Литва:** Lithuanian Society of Cardiology, Jurate Barysiene; **Люксембург:** Luxembourg Society of Cardiology, Cristiana A. Banu; **Малта:** Maltese Cardiac Society, Maryanne Caruana; **Молдова:** Moldavian Society of Cardiology, Cristina Grati; **Мароко:** Moroccan Society of Cardiology, Laila Haddour; **Холандия:** Netherlands Society of Cardiology, Berto J. Bouma; **Норвегия:** Norwegian Society of Cardiology, Mette-Elise Estensen; **Полша:** Polish Cardiac Society, Piotr Hoffman; **Румъния:** Romanian Society of Cardiology, Antoniu Octavian Petris; **Руска федерация:** Russian Society of Cardiology, Olga Moiseeva; **Сан Марино:** San Marino Society of Cardiology, Luca Bertelli; **Сърбия:** Cardiology Society of Serbia, Bosiljka Vujisic Tesic; **Словакия:** Slovak Society of Cardiology, Juraj Dubrava; **Словения:** Slovenian Society of Cardiology, Mirta Kozelj; **Испания:** Spanish Society of Cardiology, Raquel Prieto-Arévalo; **Швеция:** Swedish Society of Cardiology, Eva Furenäs; **Швейцария:** Swiss Society of Cardiology, Markus Schwerzmann; **Тунис:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Mohamed Sami Murali; **Турция:** Turkish Society of Cardiology, Necla Ozer; **Украйна:** Ukrainian Association of Cardiology, Olena Mitchenko; **Обединено кралство:** British Cardiovascular Society, Catherine Nelson-Piercy.

17. Източници

- Bouvier-Colle MH, Mohangoo AD, Gissler M, Novak-Antolic Z, Vutuc C, Szamatulska K, Zeitlin J. What about the mothers? An analysis of maternal mortality and morbidity in perinatal health surveillance systems in Europe. *BJOG* 2012;**119**:880–889; discussion 890.
- Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Dawson A, Drife J, Garrod D, Harper A, Hulbert D, Lucas S, McClure J, Millward-Sadler H, Neilson J, Nelson-Piercy C, Norman J, O'Herlihy C, Oates M, Shakespeare J, de Swiet M, Williamson C, Beale V, Knight M, Lennox C, Miller A, Parmar D, Rogers J, Springett A. Saving mothers' lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–2008. The eighth report of the confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. *BJOG* 2011;**118**:1–203.
- Knight M, Nair M, Tuffnell D, Kenyon S, Shakespeare J, Brocklehurst P, Kurinczuk JJ, (Eds.) on behalf of MBRRACE-UK. *Saving lives, improving mothers' care - surveillance of maternal deaths in the UK 2012–14 and lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland confidential enquiries into maternal deaths and morbidity 2009–14*. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford; 2016.
- van Hagen IM, Boersma E, Johnson MR, Thorne SA, Parsonage WA, Escribano Subias P, Lesniak-Sobelga A, Irtyuga O, Sorour KA, Taha N, Maggioni AP, Hall R, Roos-Hesselink JW. Global cardiac risk assessment in the registry of pregnancy and cardiac disease: Results of a registry from the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016;**18**:523–533.
- Elkayam U, Goland S, Pieper PG, Silverside CK. High-risk cardiac disease in pregnancy: Part I. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:396–410.
- Farr A, Lenz-Gebhart A, Einig S, Ortner C, Holzer I, Elhenicky M, Husslein PW, Lehner R. Outcomes and trends of peripartum maternal admission to the intensive care unit. *Wien Klin Wochenschr* 2017;**129**:605–611.
- Hermus MA, Wiegers TA, Hitzert MF, Boesveld IC, van den Akker-van Marle ME, Akkermans HA, Bruijnzeels MA, Franx A, de Graaf JP, Rijnders ME, Steegers EA, van der Pal-de Bruin KM. The Dutch Birth Centre Study: Study design of a programmatic evaluation of the effect of birth centre care in the Netherlands. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015;**15**:148.
- de Jonge L, Garne E, Gini R, Jordan SE, Klungsoyr K, Loane M, Neville AJ, Pierini A, Puccini A, Thayer DS, Tucker D, Vinkel Hansen A, Bakker MK. Improving information on maternal medication use by linking prescription data to congenital anomaly registers: A EUROmedCAT study. *Drug Saf* 2015;**38**:1083–1093.
- Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, Gibbs JS, Gohlke-Baerwolf C, Gorenek B, Iung B, Kirby M, Maas AH, Morais J, Nihoyannopoulos P, Pieper PG, Presbitero P, Roos-Hesselink JW, Schaufelberger M, Seeland U, Torracca L. ESC guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2011;**32**:3147–3197.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP III, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM III, Thomas JD. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:e57–e185.
- Pijuan-Domenech A, Galian L, Goya M, Casellas M, Merced C, Ferreira-Gonzalez I, Marsal-Mora JR, Dos-Subira L, Subirana-Domenech MT, Pedrosa V, Baro-Marine F, Manrique S, Casaldaliga-Ferrer J, Tornos P, Cabero L, Garcia-Dorado D. Cardiac complications during pregnancy are better predicted with the modified WHO risk score. *Int J Cardiol* 2015;**195**:149–154.
- Katritsis DG, Boriani G, Cosio FG, Hindricks G, Jais P, Josephson ME, Keegan R, Kim YH, Knight BP, Kuck KH, Lane DA, Lip GY, Malmberg H, Oral H, Pappone C, Themistoclakis S, Wood KA, Blomstrom-Lundqvist C. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on the management of supra-ventricular arrhythmias, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLAECE). *Europace* 2017;**19**:465–511.
- 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.
- McDonnell BP, Glennon K, McTiernan A, O'Connor HD, Kirkham C, Kevane B, Donnelly JC, Ni Ainle F. Adjustment of therapeutic LMWH to achieve specific target anti-FXa activity does not affect outcomes in pregnant patients with venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2017;**43**:105–111.
- Driver K, Chisholm CA, Darby AE, Malhotra R, Dimarco JP, Ferguson JD. Catheter ablation of arrhythmia during pregnancy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;**26**:698–702.
- Chen G, Sun G, Xu R, Chen X, Yang L, Bai Y, Yang S, Guo P, Zhang Y, Zhao C, Wang DW, Wang Y. Zero-fluoroscopy catheter ablation of severe drug-resistant arrhythmia guided by Ensite NavX system during pregnancy: Two case reports and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2016;**95**:e4487.
- 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.
18. Dronkers CE, Sramek A, Huisman MV, Klok FA. Accurate diagnosis of iliac vein thrombosis in pregnancy with magnetic resonance direct thrombus imaging (MRDTI). *BMJ Case Rep* 2016;**2016**:bcr201618091.
19. Curry RA, Gelson E, Swan L, Dob D, Babu-Narayan SV, Gatzoulis MA, Steer PJ, Johnson MR. Marfan syndrome and pregnancy: Maternal and neonatal outcomes. *BJOG* 2014;**121**:610–617.
20. Carlson M, Airhart N, Lopez L, Silberbach M. Moderate aortic enlargement and bicuspid aortic valve are associated with aortic dissection in Turner syndrome: Report of the international Turner syndrome aortic dissection registry. *Circulation* 2012;**126**:2220–2226.
21. Heavner MS, Zhang M, Bast CE, Parker L, Eyler RF. Thrombolysis for massive pulmonary embolism in pregnancy. *Pharmacotherapy* 2017;**37**:1449–1457.
22. Leffert L, Butwick A, Carvalho B, Arendt K, Bates SM, Friedman A, Horlocker T, Houle T, Landau R, Dubois H, Fernando R, Houle T, Kopp S, Montgomery D, Pellegrini J, Smiley R, Toledo P. The society for obstetric anesthesia and perinatology consensus statement on the anesthetic management of pregnant and postpartum women receiving thromboprophylaxis or higher dose anticoagulants. *Anesth Analg* 2018;**126**:928–944.
23. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M, Aboyans V, Vaz Carneiro A, Achenbach S, Agewall S, Allanore Y, Asteggiano R, Paolo Badano L, Albert Barbera J, Bouvaist H, Bueno H, Byrne RA, Carerj S, Castro G, Erol C, Falk V, Funck-Brentano C, Gorenflo M, Granton J, Jung B, Kiely DG, Kirchhof P, Kjellstrom B, Landmesser U, Lekakis J, Lionis C, Lip GY, Orfanos SE, Park MH, Piepoli MF, Ponikowski P, Revel MP, Rigau D, Rosenkranz S, Voller H, Luis Zamorano J. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016;**37**:67–119.
24. Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, Libhaber E, Smedema JP, Becker A, McMurray J, Yamac H, Labidi S, Struman 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.
25. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Berliner D, Vogel-Claussen J, Schwab J, Franke A, Schwarzkopf M, Ehlermann P, Pfister R, Michels G, Westenfeld R, Stangl V, Kindermann I, Kuhl U, Angermann CE, Schlitt A, Fischer D, Podewski E, Bohm M, Sliwa K, Bauersachs J. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: A multicentre randomized study. *Eur Heart J* 2017;**38**:2671–2679.
26. 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.
27. Worldatlas. Countries with the oldest average mother's age at first birth. <https://www.worldatlas.com/articles/countries-with-the-highest-mother-s-mean-age-atfirst-birth.html> (25 April 2017).
28. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: A systematic review. *Lancet* 2006;**367**:1066–1074.
29. 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.
30. Swan L. Congenital heart disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014;**28**:495–506.
31. Rutherford JD. Heart failure in pregnancy. *Curr Heart Fail Rep* 2012;**9**:277–281.
32. Hilfiker-Kleiner D, Sliwa K. Pathophysiology and epidemiology of peripartum cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol* 2014;**11**:364–370.
33. Kampman MA, Valente MA, van Melle JP, Balci A, Roos-Hesselink JW, Mulder BJ, van Dijk AP, Oudijk MA, Jongbloed MR, van Veldhuisen DJ, Pieper PG. Cardiac adaptation during pregnancy in women with congenital heart disease and healthy women. *Heart* 2016;**102**:1302–1308.
34. Cornette J, Ruys TP, Rossi A, Rizopoulos D, Takkenberg JJ, Karamermer Y, Opic P, Van den Bosch AE, Geleijnse ML, Duvekot JJ, Steegers EA, Roos-Hesselink JW. Hemodynamic adaptation to pregnancy in women with structural heart disease. *Int J Cardiol* 2013;**168**:825–831.
35. Wald RM, Silversides CK, Kingdom J, Toi A, Lau CS, Mason J, Colman JM, Sermer M, Siu SC. Maternal cardiac output and fetal doppler predict adverse neonatal outcomes in pregnant women with heart disease. *J Am Heart Assoc* 2015;**4**:e002414.
36. Pieper PG. Use of medication for cardiovascular disease during pregnancy. *Nat Rev Cardiol* 2015;**12**:718–729.
37. Pieper PG, Balci A, Aarnoudse JG, Kampman MA, Sollie KM, Groen H, Mulder BJ, Oudijk MA, Roos-Hesselink JW, Cornette J, van Dijk AP, Spaanderman ME, Drenthen W, van Veldhuisen DJ. Uteroplacental blood flow, cardiac function, and pregnancy outcome in women with congenital heart disease. *Circulation* 2013;**128**:2478–2487.
38. Anderson GD. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: A mechanistic-based approach. *Clin Pharmacokinet* 2005;**44**:989–1008.
39. Roos-Hesselink JW, Budts W, Walker F, De Backer JFA, Swan L, Stones W, Kranke P, Sliwa-Hahnle K, Johnson MR. Organisation of care for pregnancy in patients with congenital heart disease. *Heart* 2017;**103**:1854–1859.
40. Ohuchi H, Tanabe Y, Kamiya C, Noritake K, Yasuda K, Miyazaki A, Ikeda T, Yamada O. Cardiopulmonary variables during exercise predict pregnancy outcome in women with congenital heart disease. *Circ J* 2013;**77**:470–476.
41. 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.
42. 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.
43. Ruys TP, Roos-Hesselink JW, Hall R, Subirana-Domenech MT, Grando-Ting J, Estensen M, Crepaz R, Fesslova V, Gurvitz M, De Backer J, Johnson MR, Pieper PG. Heart failure in pregnant women with cardiac disease: Data from the ropac. *Heart* 2014;**100**:231–238.
44. Balci A, Sollie-Szarynska KM, van der Bijl AG, Ruys TP, Mulder BJ, Roos-Hesselink JW, van Dijk AP, Wajon EM, Vliegen HW, Drenthen W, Hillege HL, Aarnoudse JG, van Veldhuisen DJ, Pieper PG. Prospective validation and assessment of cardiovascular and offspring risk models for pregnant women with congenital heart disease. *Heart* 2014;**100**:1373–1381.
45. Cauldwell M, Patel RR, Steer PJ, Swan L, Norman-Taylor J, Gatzoulis M, Johnson MR. Managing subfertility in patients with heart disease: What are the choices? *Am Heart J* 2017;**187**:29–36.
46. Tanous D, Siu SC, Mason J, Greutmann M, Wald RM, Parker JD, Sermer M, Colman JM, Silversides CK. B-type natriuretic peptide in pregnant women with heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;**56**:1247–1253.
47. Kampman MA, Balci A, van Veldhuisen DJ, van Dijk AP, Roos-Hesselink JW, Sollie-Szarynska KM, Ludwig-Ruitenberg M, van Melle JP, Mulder BJ, Pieper PG. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predicts cardiovascular complications in pregnant women with congenital heart disease. *Eur Heart J* 2014;**35**:708–715.
48. Song YB, Park SW, Kim JH, Shin DH, Cho SW, Choi JO, Lee SC, Moon JR, Huh J, Kang IS, Lee HJ. Outcomes of pregnancy in women with congenital heart disease: A single center experience in Korea. *J Korean Med Sci* 2008;**23**:808–813.
49. Liu H, Huang TT, Lin JH. Risk factors and risk index of cardiac events in pregnant women with heart disease. *Chin Med J (Engl)* 2012;**125**:3410–3415.
50. 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.
51. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. ASH position paper: Hypertension in pregnancy. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009;**11**:214–225.
52. Cornette J, Ruys TP, Roos-Hesselink JW. Assessment of the right ventricle in pregnant women with and without structural heart disease. *Int J Cardiol* 2013;**168**:3087.
53. American College of Obstetricians Gynecologists' Committee on Obstetric Practice. Committee opinion no. 656: Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol* 2016;**127**:e75–e80.
54. Buys R, Cornelissen V, Van De Bruaene A, Stevens A, Coeckelberghs E, Onkelinx S, Thomaes T, Delecluse C, Budts W, Vanhees L. Measures of exercise capacity in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2011;**153**:26–30.

55. Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, Montanera WJ, Park AL. Association between MRI exposure during pregnancy and fetal and childhood outcomes. *JAMA* 2016;**316**:952–961.
56. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG committee opinion. Number 299, September 2004 (replaces no. 158, September 1995). Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;**104**:647–651.
57. International Commission on Radiological Protection. Pregnancy and medical radiation. ICRP publication 84. *Ann ICRP* 2000;**30**:iii–viii, 1–43.
58. Yang B, Ren BX, Tang FR. Prenatal irradiation-induced brain neuropathology and cognitive impairment. *Brain Dev* 2017;**39**:10–22.
59. Boice JD Jr, Miller RW. Childhood and adult cancer after intrauterine exposure to ionizing radiation. *Teratology* 1999;**59**:227–233.
60. Kelaranta A, Kaasalainen T, Seuri R, Toroi P, Kortensniemi M. Fetal radiation dose in computed tomography. *Radiat Prot Dosimetry* 2015;**165**:226–230.
61. Schrale RG, Ormerod J, Ormerod OJ. Percutaneous device closure of the patent foramen ovale during pregnancy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;**69**:579–583.
62. Sachs HC. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: An update on selected topics. *Pediatrics* 2013;**132**:e796–e809.
63. van der Linde D, Konings EE, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJ, Roos-Hesselink JW. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:2241–2247.
64. Gill HK, Splitt M, Sharland GK, Simpson JM. Patterns of recurrence of congenital heart disease: An analysis of 6,640 consecutive pregnancies evaluated by detailed fetal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:923–929.
65. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, McKenna WJ, Mogensen J, Nihoyannopoulos P, Nistri S, Pieper PG, Pieske B, Rapezzi C, Rutten FH, Tillmanns C, Watkins H. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2014;**35**:2733–2779.
66. Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P, Helio T, Keren A, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Perrot A, Rapezzi C, Ristic A, Seggewiss H, van Langen I, Tavazzi L. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2010;**31**:2715–2726.
67. De Stefano V, Rossi E. Testing for inherited thrombophilia and consequences for antithrombotic prophylaxis in patients with venous thromboembolism and their relatives. *Thromb Haemost* 2013;**110**:697–705.
68. 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. *Circulation* 2007;**115**:3015–3038.
69. Burchill L, Greenway S, Silversides CK, Mital S. Genetic counseling in the adult with congenital heart disease: What is the role? *Curr Cardiol Rep* 2011;**13**:347–355.
70. Cowan JR, Ware SM. Genetics and genetic testing in congenital heart disease. *Clin Perinatol* 2015;**42**:373–393, ix.
71. Girerd B, Lau E, Montani D, Humbert M. Genetics of pulmonary hypertension in the clinic. *Curr Opin Pulm Med* 2017;**23**:386–391.
72. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen S, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekval TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ. 2015 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2015;**36**:2793–2867.
73. Skirton H, Goldsmith L, Jackson L, Lewis C, Chitty L. Offering prenatal diagnostic tests: European guidelines for clinical practice [corrected]. *Eur J Hum Genet* 2014;**22**:580–586.
74. Alanen J, Leskinen M, Sairanen M, Korpimäki T, Kouru H, Gissler M, Ryyanen M, Nevalainen J. Fetal nuchal translucency in severe congenital heart defects: Experiences in Northern Finland. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017:1–7.
75. 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.
76. Rasiah 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.
77. Eleftheriades M, Tsapakis E, Sotiriadis A, Manolakis E, Hassiakos D, Botsis D. Detection of congenital heart defects throughout pregnancy; impact of first trimester ultrasound screening for cardiac abnormalities. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;**25**:2546–2550.
78. Thaman R, Varnava A, Hamid MS, Firooz 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.
79. 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.
80. Fetal Echocardiography Task Force, American Institute of Ultrasound in Medicine Clinical Standards Committee, American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine. AIUM practice guideline for the performance of fetal echocardiography. *J Ultrasound Med* 2011;**30**:127–136.
81. Neilson JP, Alfirevic Z. Doppler ultrasound for fetal assessment in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;**2**:CD000073.
82. Manning FA. Fetal biophysical profile. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1999;**26**:557–577.
83. Lees CC, Marlow N, van Wassenae-Leemhuis A, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Calvert S, Derks JB, Diemert A, Duvekot JJ, Ferrazzi E, Frusca T, Ganzevoort W, Hecher K, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorgiou AT, Schlembach D, Schneider KT, Thilaganathan B, Todros T, Valcamonica A, Visser GH, Wolf H. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): A randomised trial. *Lancet* 2015;**385**:2162–2172.
84. Wieseler KM, Bhargava P, Kanal KM, Vaidya S, Stewart BK, Dighe MK. Imaging in pregnant patients: Examination appropriateness. *Radiographics* 2010;**30**:1215–1229; discussion 1230–1213.
85. Ntusi NA, Samuels P, Moosa S, Mocumbi AO. Diagnosing cardiac disease during pregnancy: Imaging modalities. *Cardiovasc J Afr* 2016;**27**:95–103.
86. Kapoor MC. Cardiopulmonary bypass in pregnancy. *Ann Card Anaesth* 2014;**17**:33–39.
87. 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.
88. John AS, Gurley F, Schaff HV, Warnes CA, Phillips SD, Arendt KW, Abel MD, Rose CH, Connolly HM. Cardiopulmonary bypass during pregnancy. *Ann Thorac Surg* 2011;**91**:1191–1196.
89. Chandrasekhar S, Cook CR, Collard CD. Cardiac surgery in the parturient. *Anesth Analg* 2009;**108**:777–785.
90. Hosseini S, Kashfi F, Samiei N, Khamoushi A, Ghavidel AA, Yazdani F, Mirmesdagh Y, Mestres CA. Feto-maternal outcomes of urgent open-heart surgery during pregnancy. *J Heart Valve Dis* 2015;**24**:253–259.
91. Mishanina E, Rogozinska E, Thatthi T, Uddin-Khan R, Khan KS, Meads C. Use of labour induction and risk of cesarean delivery: A systematic review and metaanalysis. *CMAJ* 2014;**186**:665–673.
92. Roos-Hesselink JW, Ruys TP, Stein JI, Thilen U, Webb GD, Niwa K, Kaemmerer H, Baumgartner H, Budts W, Maggioni AP, Tavazzi L, Taha N, Johnson MR, Hall R. Outcome of pregnancy in patients with structural or ischaemic heart disease: Results of a registry of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;**34**:657–665.
93. Ramsey PS, Hogg BB, Savage KG, Winkler DD, Owen J. Cardiovascular effects of intravaginal misoprostol in the mid trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;**183**:1100–1102.
94. Kilpatrick AW, Thorburn J. Severe hypotension due to intramyometrial injection of prostaglandin E2. *Anaesthesia* 1990;**45**:848–849.
95. Perloff JK, Child J. Congenital heart disease in adults. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998.

96. Ruys TP, Roos-Hesselink JW, Pijuan-Domenech A, Vasario E, Gaisin IR, Iung B, Freeman LJ, Gordon EP, Pieper PG, Hall R, Boersma E, Johnson MR. Is a planned caesarean section in women with cardiac disease beneficial? *Heart* 2015;**101**:530–536.
97. van Veen JJ, Maclean RM, Hampton KK, Laidlaw S, Kitchen S, Toth P, Makris M. Protamine reversal of low molecular weight heparin: Clinically effective? *Blood Coagul Fibrinolysis* 2011;**22**:565–570.
98. van Aart L, Eijkhout HW, Kamphuis JS, Dam M, Schattenkerk ME, Schouten TJ, Ploeger B, Strengers PF. Individualized dosing regimen for prothrombin complex concentrate more effective than standard treatment in the reversal of oral anticoagulant therapy: An open, prospective randomized controlled trial. *Thromb Res* 2006;**118**:313–320.
99. Chai-Adisaksotha C, Hillis C, Siegal DM, Movilla R, Hedde N, Iorio A, Crowther M. Prothrombin complex concentrates versus fresh frozen plasma for warfarin reversal. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2016;**116**:879–890.
100. Devitt JH, Noble WH, Byrick RJ. A Swan-Ganz catheter related complication in a patient with Eisenmenger's syndrome. *Anesthesiology* 1982;**57**:335–337.
101. Dob DP, Yentis SM. Practical management of the parturient with congenital heart disease. *Int J Obstet Anesth* 2006;**15**:137–144.
102. Rossi A, Cornette J, Johnson MR, Karamermer Y, Springeling T, Opic P, Moelker A, Krestin GP, Steegers E, Roos-Hesselink J, van Geuns RJ. Quantitative cardiovascular magnetic resonance in pregnant women: Cross-sectional analysis of physiological parameters throughout pregnancy and the impact of the supine position. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011;**13**:31.
103. 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.
104. Foley M, Lockwood C, Gersh B, Barss V. Maternal cardiovascular and hemodynamic adaptation to pregnancy. <https://www.scribd.com/document/269648347/Maternal-Cardiovascular-and-Hemodynamic-Adaptations-to-Pregnancy> 2010.
105. Cauldwell M, Steer PJ, Swan L, Uebing A, Gatzoulis MA, Johnson MR. The management of the third stage of labour in women with heart disease. *Heart* 2017;**103**:945–951.
106. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM, Novikova N, Linder V, Ferreira S, Piaggio G. Misoprostol to prevent and treat postpartum haemorrhage: A systematic review and meta-analysis of maternal deaths and dose-related effects. *Bull World Health Organ* 2009;**87**:666–677.
107. de Labriolle A, Genee O, Heggs LM, Fauchier L. Acute myocardial infarction following oral methyl-ergometrine intake. *Cardiovasc Toxicol* 2009;**9**:46–48.
108. 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.
109. Bateman BT, Paterno E, Desai RJ, Seely EW, Mogun H, Maeda A, Fischer MA, Hernandez-Diaz S, Huybrechts KF. Late pregnancy b blocker exposure and risks of neonatal hypoglycemia and bradycardia. *Pediatrics* 2016;**138**:e20160731.
110. Kuijpers JM, Koolbergen DR, Groenink M, Peels KCH, Reichert CLA, Post MC, Bosker HA, Wajon E, Zwinderman AH, Mulder BJM, Bouma BJ. Incidence, risk factors, and predictors of infective endocarditis in adult congenital heart disease: Focus on the use of prosthetic material. *Eur Heart J* 2017;**38**: 2048–2056.
111. Kebed KY, Bishu K, Al Adham RI, Baddour LM, Connolly HM, Sohail MR, Steckelberg JM, Wilson WR, Murad MH, Anavekar NS. Pregnancy and postpartum infective endocarditis: A systematic review. *Mayo Clin Proc* 2014;**89**:1143–1152.
112. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, Dulgheru R, El Khoury G, Erba PA, Iung B, Miro JM, Mulder BJ, Plonska-Gosciniak E, Price S, Roos-Hesselink J, Snygg-Martin U, Thuny F, Tornos Mas P, Vilacosta I, Zamorano JL. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J* 2015;**36**:3075–3128.
113. Montoya ME, Karnath BM, Ahmad M. Endocarditis during pregnancy. *South Med J* 2003;**96**:1156–1157.
114. Campuzano K, Roque H, Bolnick A, Leo MV, Campbell WA. Bacterial endocarditis complicating pregnancy: Case report and systematic review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2003;**268**:251–255.
115. Drugs.com. FDA Pregnancy Categories. <https://www.drugs.com/pregnancy/>.
116. Thorne S, Nelson-Piercy C, MacGregor A, Gibbs S, Crowhurst J, Panay N, Rosenthal E, Walker F, Williams D, de Swiet M, Guillebaud J. Pregnancy and contraception in heart disease and pulmonary arterial hypertension. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2006;**32**:75–81.
117. World Health Organization. *Medical eligibility criteria for contraceptive use*. 5th ed. Geneva: WHO Press; 2015. p.267.
118. Mercer CH, Tanton C, Prah P, Erens B, Sonnenberg P, Clifton S, Macdowall W, Lewis R, Field N, Datta J, Copas AJ, Phelps A, Wellings K, Johnson AM. Changes in sexual attitudes and lifestyles in Britain through the life course and over time: Findings from the National Surveys of Sexual Attitudes and Lifestyles (NATSAL). *Lancet* 2013;**382**:1781–1794.
119. Vigl M, Kaemmerer M, Niggemeyer E, Nagdyman N, Seifert-Klauss V, Trigass V, Bauer U, Schneider KT, Berger F, Hess J, Kaemmerer H. Sexuality and reproductive health in women with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2010;**105**:538–541.
120. Roos-Hesselink JW, Cornette J, Sliwa K, Pieper PG, Veldtman GR, Johnson MR. Contraception and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2015;**36**:1728–1734, 1734a–1734b.
121. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: National follow-up study. *BMJ* 2009;**339**:b2890.
122. Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012;**366**:2257–2266.
123. Vieira CS, Ferriani RA, Garcia AA, Pintao MC, Azevedo GD, Gomes MK, Silveira-Sa MF. Use of the etonogestrel-releasing implant is associated with hypoactivation of the coagulation cascade. *Hum Reprod* 2007;**22**:2196–2201.
124. Cheng L, Che Y, Gulmezoglu AM. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;**8**:CD001324.
125. Vasilakis C, Jick SS, Jick H. The risk of venous thromboembolism in users of postcoital contraceptive pills. *Contraception* 1999;**59**:79–83.
126. Gemzell-Danielsson K, Rabe T, Cheng L. Emergency contraception. *Gynecol Endocrinol* 2013;**29**:1–14.
127. Jesam C, Cochon L, Salvatierra AM, Williams A, Kapp N, Levy-Gompel D, Brache V. A prospective, open-label, multicenter study to assess the pharmacodynamics and safety of repeated use of 30 mg ulipristal acetate. *Contraception* 2016;**93**:310–316.
128. Valle RF, Carignan CS, Wright TC. Tissue response to the stop microcoil trans-cervical permanent contraceptive device: Results from a hysterectomy study. *Fertil Steril* 2001;**76**:974–980.
129. Ireland LD, Gatter M, Chen AY. Medical compared with surgical abortion for effective pregnancy termination in the first trimester. *Obstet Gynecol* 2015;**126**:22–28.
130. Dhalwani NN, Fiaschi L, West J, Tata LJ. Occurrence of fertility problems presenting to primary care: Population-level estimates of clinical burden and socioeconomic inequalities across the UK. *Hum Reprod* 2013;**28**:960–968.
131. Humaidan P, Nelson SM, Devroey P, Coddington CC, Schwartz LB, Gordon K, Frattarelli JL, Tarlatzis BC, Fatemi HM, Lutjen P, Stegmann BJ. Ovarian hyperstimulation syndrome: Review and new classification criteria for reporting in clinical trials. *Hum Reprod* 2016;**31**:1997–2004.
132. Kametas NA, McAuliffe F, Krampl E, Chambers J, Nicolaides KH. Maternal cardiac function in twin pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;**102**:806–815.
133. Ombelet W, Martens G, De Sutter P, Gerris J, Bosmans E, Ruysinck G, Defoort P, Molenberghs G, Gyselaers W. Perinatal outcome of 12,021 singleton and 3108 twin births after non-IVF-assisted reproduction: A cohort study. *Hum Reprod* 2006;**21**:1025–1032.
134. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Green-Top Guideline No. 7. October 2010*. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2015.
135. Lees C, Marlow N, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Derks JB, Duvekot J, Frusca T, Diemert A, Ferrazzi E, Ganzevoort W, Hecher K, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorgiou AT, Schlembach D, Schneider KT, Thilaganathan B, Todros T, van Wassenae-Leemhuis A, Valcamonica A, Visser GH, Wolf H. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: Cohort

- outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;**42**:400–408.
136. Marelli AJ, Ionescu-Iltu R, Mackie AS, Guo L, Dendukuri N, Kaouache M. Lifetime prevalence of congenital heart disease in the general population from 2000 to 2010. *Circulation* 2014;**130**:749–756.
 137. Mandalenakis Z, Rosengren A, Skoglund K, Lappas G, Eriksson P, Dellborg M. Survivorship in children and young adults with congenital heart disease in Sweden. *JAMA Intern Med* 2017;**177**:224–230.
 138. Sliwa K, van Hagen IM, Budts W, Swan L, Sinagra G, Caruana M, Blanco MV, Wagenaar LJ, Johnson MR, Webb G, Hall R, Roos-Hesselink JW. Pulmonary hypertension and pregnancy outcomes: Data from the Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC) of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016;**18**:1119–1128.
 139. 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.
 140. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;**30**:104–109.
 141. Bendayan D, Hod M, Oron G, Sagie A, Eidelman L, Shitrit D, Kramer MR. Pregnancy outcome in patients with pulmonary arterial hypertension receiving prostacyclin therapy. *Obstet Gynecol* 2005;**106**:1206–1210.
 142. Jais X, Olsson KM, Barbera JA, Blanco I, Torbicki A, Peacock A, Vizza CD, Macdonald P, Humbert M, Hoeper MM. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J* 2012;**40**:881–885.
 143. Duarte AG, Thomas S, Safdar Z, Torres F, Pacheco LD, Feldman J, DeBoisblanc B. Management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy: A retrospective, multicenter experience. *Chest* 2013;**143**:1330–1336.
 144. 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.
 145. Hemnes AR, Kiely DG, Cockrill BA, Safdar Z, Wilson VJ, Al Hazmi M, Preston IR, MacLean MR, Lahm T. Statement on pregnancy in pulmonary hypertension from the pulmonary vascular research institute. *Pulm Circ* 2015;**5**:435–465.
 146. Duan R, Xu X, Wang X, Yu H, You Y, Liu X, Xing A, Zhou R, Xi M. Pregnancy outcome in women with Eisenmenger's syndrome: A case series from west china. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016;**16**:356.
 147. Cha KS, Cho KI, Seo JS, Choi JH, Park YH, Yang DH, Hong GR, Kim DS. Effects of inhaled iloprost on exercise capacity, quality of life, and cardiac function in patients with pulmonary arterial hypertension secondary to congenital heart disease (the Eisenmenger syndrome) (from the EIGER Study). *Am J Cardiol* 2013;**112**:1834–1839.
 148. Ladouceur M, Benoit L, Basquin A, Radojevic J, Hauet Q, Hascoet S, Mocerri P, Le Gloan L, Amedro P, Lucron H, Richard A, Gouton M, Nizard J. How pregnancy impacts adult cyanotic congenital heart disease: A multicenter observational study. *Circulation* 2017;**135**:2444–2447.
 149. Presbitero P, Somerville J, Stone S, Aruta E, Spiegelhalter D, Rabajoli F. Pregnancy in cyanotic congenital heart disease. Outcome of mother and fetus. *Circulation* 1994;**89**:2673–2676.
 150. 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.
 151. Balci A, Drenthen W, Mulder BJ, Roos-Hesselink JW, Voors AA, Vliegen HW, Moons P, Sollie KM, van Dijk AP, van Veldhuisen DJ, Pieper PG. Pregnancy in women with corrected tetralogy of fallot: Occurrence and predictors of adverse events. *Am Heart J* 2011;**161**:307–313.
 152. Kampman MA, Siegmund AS, Bilardo CM, van Veldhuisen DJ, Balci A, Oudijk MA, Groen H, Mulder BJ, Roos-Hesselink JW, Sieswerda G, de Laat MW, Sollie-Szarynska KM, Pieper PG. Uteroplacental doppler flow and pregnancy outcome in women with tetralogy of fallot. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;**49**:231–239.
 153. Lima FV, Koutrolou-Sotiropoulou P, Yen TY, Stergiopoulos K. Clinical characteristics and outcomes in pregnant women with Ebstein anomaly at the time of delivery in the USA: 2003–2012. *Arch Cardiovasc Dis* 2016;**109**:390–398.
 154. Bowater SE, Selman TJ, Hudsmith LE, Clift PF, Thompson PJ, Thorne SA. Long-term outcome following pregnancy in women with a systemic right ventricle: Is the deterioration due to pregnancy or a consequence of time? *Congenit Heart Dis* 2013;**8**:302–307.
 155. Cataldo S, Doohan M, Rice K, Trinder J, Stuart AG, Curtis SL. Pregnancy following Mustard or Senning correction of transposition of the great arteries: A retrospective study. *BJOG* 2016;**123**:807–813.
 156. 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.
 157. Gouton M, Nizard J, Patel M, Sassolas F, Jimenez M, Radojevic J, Mathiron A, Amedro P, Barre E, Labombarda F, Vaksman G, Chantepie A, Le Gloan L, Ladouceur M. Maternal and fetal outcomes of pregnancy with Fontan circulation: A multicentric observational study. *Int J Cardiol* 2015;**187**:84–89.
 158. Cauldwell M, Von Klemperer K, Uebing A, Swan L, Steer PJ, Gatzoulis M, Johnson MR. Why is post-partum haemorrhage more common in women with congenital heart disease? *Int J Cardiol* 2016;**218**:285–290.
 159. Zentner D, Kotevski A, King I, Grigg L, d'Udekem Y. Fertility and pregnancy in the Fontan population. *Int J Cardiol* 2016;**208**:97–101.
 160. Niwa K, Siu SC, Webb GD, Gatzoulis MA. Progressive aortic root dilatation in adults late after repair of tetralogy of fallot. *Circulation* 2002;**106**:1374–1378.
 161. Sawlani N, Shroff A, Vidovich MI. Aortic dissection and mortality associated with pregnancy in the United States. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:1600–1601.
 162. Thalmann M, Sodeck GH, Domanovits H, Grassberger M, Loewe C, Grimm M, Czerny M. Acute type a aortic dissection and pregnancy: A population-based study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;**39**:e159–e163.
 163. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE Jr, Eagle KA, Hermann LK, Isselbacher EM, Kazerooni EA, Kouchoukos NT, Lytle BW, Milewicz DM, Reich DL, Sen S, Shinn JA, Svensson LG, Williams DM; 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; Society for Vascular Medicine. 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* 2010;**121**:e266–e369.
 164. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, Evangelista A, Falk V, Frank H, Gaemperli O, Grabenwoger M, Haverich A, Iung B, Manolis AJ, Meijboom F, Nienaber CA, Roffi M, Rousseau H, Sechtem U, Sirnes PA, Allmen RS, Vrints CJ. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *Eur Heart J* 2014;**35**:2873–2926.
 165. Manalo-Estrella P, Barker AE. Histopathologic findings in human aortic media associated with pregnancy. *Arch Pathol* 1967;**83**:336–341.
 166. Gutin LS, Merz AE, Bakalov VK, Gharib AM, Bondy CA. Parity and aortic dimensions in healthy women. *Int J Cardiol* 2013;**165**:383–384.
 167. Meijboom LJ, Vos FE, Timmermans J, Boers GH, Zwiderman AH, Mulder BJ. Pregnancy and aortic root growth in the Marfan syndrome: A prospective study. *Eur Heart J* 2005;**26**:914–920.
 168. Donnelly RT, Pinto NM, Kocolas I, Yetman AT. The immediate and long-term impact of pregnancy on aortic growth rate and mortality in women with Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2012;**60**:224–229.
 169. 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.
 170. Smith K, Gros B. Pregnancy-related acute aortic dissection in Marfan syndrome: A review of the literature. *Congenit Heart Dis* 2017;**12**:251–260.
 171. Pyeritz RE. Maternal and fetal complications of pregnancy in the Marfan syndrome. *Am J Med* 1981;**71**:784–790.
 172. Sayama S, Takeda N, Iriyama T, Inuzuka R, Maemura S, Fujita D, Yamauchi H, Nawata K, Bougaki M, Hyodo H, Shitara R, Nakayama T, Komatsu A, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T. Peripartum type B aortic dissection in patients

- with Marfan syndrome who underwent aortic root replacement: A case series study. *BJOG* 2017;**125**:487–493.
173. Rossiter JP, Repke JT, Morales AJ, Murphy EA, Pyeritz RE. A prospective longitudinal evaluation of pregnancy in the Marfan syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995;**173**:1599–1606.
 174. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, Hilhorst-Hofstee Y, Jondeau G, Faivre L, Milewicz DM, Pyeritz RE, Sponseller PD, Wordworth P, De Paepe AM. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010;**47**:476–485.
 175. Golland S, Elkayam U. Cardiovascular problems in pregnant women with Marfan syndrome. *Circulation* 2009;**119**:619–623.
 176. McKellar SH, MacDonald RJ, Michelena HI, Connolly HM, Sundt TM III. Frequency of cardiovascular events in women with a congenitally bicuspid aortic valve in a single community and effect of pregnancy on events. *Am J Cardiol* 2011;**107**:96–99.
 177. Murray ML, Pepin M, Peterson S, Byers PH. Pregnancy-related deaths and complications in women with vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Genet Med* 2014;**16**:874–880.
 178. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, Lin AE, Mauras N, Quigley CA, Rubin K, Sandberg DE, Sas TCJ, Silberbach M, Soderstrom-Anttila V, Stochholm K, van Alfen-van der Velden JA, Woelfle J, Backeljauw PF. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: Proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol* 2017;**177**:G1–G70.
 179. Carlson M, Silberbach M. Dissection of the aorta in Turner syndrome: Two cases and review of 85 cases in the literature. *J Med Genet* 2007;**44**:745–749.
 180. Gravholt CH, Landin-Wilhelmsen K, Stochholm K, Hjerrild BE, Ledet T, Djurhuus CB, Sylven L, Baandrup U, Kristensen BO, Christiansen JS. Clinical and epidemiological description of aortic dissection in Turner's syndrome. *Cardiol Young* 2006;**16**:430–436.
 181. Regalado ES, Guo DC, Estrera AL, Buja LM, Milewicz DM. Acute aortic dissections with pregnancy in women with ACTA2 mutations. *Am J Med Genet A* 2014;**164A**:106–112.
 182. van Hagen IM, van der Linde D, van de Laar IM, Muino Mosquera L, De Backer J, Roos-Hesselink JW. Pregnancy in women with SMAD3 mutation. *J Am Coll Cardiol* 2017;**69**:1356–1358.
 183. Braverman AC, Moon MR, Geraghty P, Willing M, Bach C, Kouchoukos NT. Pregnancy after aortic root replacement in Loeys-Dietz syndrome: High risk of aortic dissection. *Am J Med Genet A* 2016;**170**:2177–2180.
 184. Jondeau G, Ropers J, Regalado E, Braverman A, Evangelista A, Teixedo G, De Backer J, Muino-Mosquera L, Naudion S, Zordan C, Morisaki T, Morisaki H, Von Kodolitsch Y, Dupuis-Girod S, Morris SA, Jeremy R, Odent S, Ades LC, Bakshi M, Holman K, LeMaire S, Milleron O, Langeois M, Spentchian M, Aubart M, Boileau C, Pyeritz R, Milewicz DM, Montalcino Aortic C. International registry of patients carrying TGFBR1 or TGFBR2 mutations: Results of the MAC (Montalcino Aortic Consortium). *Circ Cardiovasc Genet* 2016;**9**:548–558.
 185. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbigele B, Smith SC, Jr., Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA, Sr., Williamson JD, Wright JT Jr. 2017 ACC/AHA/ AHA/ ABC/ACPM/AGS/APHA/aASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018;**71**:e13–e115.
 186. 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.
 187. Yates MT, Soppa G, Smelt J, Fletcher N, van Besouw JP, Thilaganathan B, Jahangiri M. Perioperative management and outcomes of aortic surgery during pregnancy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;**149**:607–610.
 188. Suzuki T, Isselbacher EM, Nienaber CA, Pyeritz RE, Eagle KA, Tsai TT, Cooper JV, Januzzi Jr, Braverman AC, Montgomery DG, Fattori R, Pape L, Harris KM, Booher A, Oh JK, Peterson M, Ramanath VS, Froehlich JB. Type-selective benefits of medications in treatment of acute aortic dissection (from the international registry of acute aortic dissection [IRAD]). *Am J Cardiol* 2012;**109**(1):122–127.
 189. Fattori R, Montgomery D, Lovato L, Kische S, Di Eusanio M, Ince H, Eagle KA, Isselbacher EM, Nienaber CA. Survival after endovascular therapy in patients with type b aortic dissection: A report from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *JACC Cardiovasc Interv* 2013;**6**:876–882.
 190. Brenner MI, Keramati AR. Type B dissection in a pregnant woman managed with peripartum thoracic endovascular aortic repair. *Circulation* 2016;**133**:e369–e373.
 191. De Martino RR, Johnstone J, Baldwin EA, Brost BC, Connolly HM, Pochettino A. Endograft as bridge to open repair for ruptured thoracic aneurysm in a pregnant Marfan patient. *Ann Thorac Surg* 2015;**100**:304–307.
 192. Liu H, Shu C, Li X, Wang T, Li M, Li QM, Fang K, Wang S. Endovascular aortic repair combined with chimney technique in the treatment of Stanford type B aortic dissection involving aortic arch. *Ann Vasc Surg* 2015;**29**:758–763.
 193. Chahwala V, Tashiro J, Baqai A, Gologorsky E, Rey J, Robinson HR. Endovascular repair of a thoracic aortic aneurysm in pregnancy at 22 weeks of gestation. *J Vasc Surg* 2015;**62**:1323–1325.
 194. Lesniak-Sobelga A, Tracz W, 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.
 195. Zuhke L, Engel ME, Karthikeyan G, Rangarajan S, Mackie P, Cupido B, Mauff K, Islam S, Joachim A, Daniels R, Francis V, Ogendo S, Gitura B, Mondo C, Okello E, Lwabi P, Al-Kebisi MM, Hugo-Hamman C, Sheta SS, Haileamlak A, Daniel W, Goshu DY, Abdissa SG, Desta AG, Shasho BA, Begna DM, ElSayed A, Ibrahim AS, Musuku J, Bode-Thomas F, Okeahialam BN, Ige O, Sutton C, Misra R, Abul Fadl A, Kennedy N, Damasceno A, Sani M, Ogah OS, Olunuga T, Elhassan HH, Mocumbi AO, Adeoye AM, Mntla P, Ojji D, Mucumbitsi J, Teo K, Yusuf S, Mayosi BM. Characteristics, complications, and gaps in evidence-based interventions in rheumatic heart disease: The Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY study). *Eur Heart J* 2015;**36**:1115–1122a.
 196. van Hagen IM, Roos-Hesselink JW, Ruys TP, Merz WM, Golland S, Gabriel H, Lelonek M, Trojarska O, Al Mahmeed WA, Balint HO, Ashour Z, Baumgartner H, Boersma E, Johnson MR, Hall R. Pregnancy in women with a mechanical heart valve: Data of the European Society of Cardiology Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC). *Circulation* 2015;**132**:132–142.
 197. Samiei N, Amirsardari M, Rezaei Y, Parsaee M, Kashfi F, Hantoosh Zadeh S, Beikmohamadi S, Fouladi M, Hosseini S, Peighambari MM, Mohebbi A. Echocardiographic evaluation of hemodynamic changes in left-sided heart valves in pregnant women with valvular heart disease. *Am J Cardiol* 2016;**118**:1046–1052.
 198. 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.
 199. van Hagen IM, Thorne SA, Taha N, Youssef G, Elnagar A, Gabriel H, ElRakshy Y, Iung B, Johnson MR, Hall R, Roos-Hesselink JW; ROPAC Investigators and EORP Team. Pregnancy outcomes in women with rheumatic mitral valve disease: Results from the Registry of Pregnancy and Cardiac Disease. *Circulation* 2018;**137**:806–816.
 200. Silversides CK, Colman JM, Sermer M, Siu SC. Cardiac risk in pregnant women with rheumatic mitral stenosis. *Am J Cardiol* 2003;**91**:1382–1385.
 201. Avila WS, Rossi EG, Ramirez 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.
 202. Diao M, Kane A, Ndiaye MB, Mbaye A, Bodian M, Dia MM, Sarr M, Kane A, Monsuez JJ, Ba SA. Pregnancy in women with heart disease in sub-Saharan Africa. *Arch Cardiovasc Dis* 2011;**104**:370–374.
 203. Ahmed N, Kausar H, Ali L, Rakhshinda. Fetomaternal outcome of pregnancy with mitral stenosis. *Pak J Med Sci* 2015;**31**:643–647.
 204. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Munoz D, Rosenhek R, Sjogren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL. 2017 ESC/ EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;**38**:2739–2791.
 205. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, Iung 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.

206. Elassy SM, Elmidany AA, Elbawab HY. Urgent cardiac surgery during pregnancy: A continuous challenge. *Ann Thorac Surg* 2014;**97**:1624–1629.
207. Orwat S, Diller GP, van Hagen IM, Schmidt R, Tobler D, Greutmann M, Jonkaitiene R, Elnagar A, Johnson MR, Hall R, Roos-Hesselink JW, Baumgartner H. Risk of pregnancy in moderate and severe aortic stenosis: From the multinational ROPAC registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:1727–1737.
208. 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.
209. Yap SC, Drenthen W, Pieper PG, Moons P, Mulder BJ, Mostert B, Vliegen HW, van Dijk AP, Meijboom FJ, Steegers EA, Roos-Hesselink JW. Risk of complications during pregnancy in women with congenital aortic stenosis. *Int J Cardiol* 2008;**126**:240–246.
210. Tzemos N, Silversides CK, Colman JM, Therrien J, Webb GD, Mason J, Cocora E, Sermer M, Siu SC. Late cardiac outcomes after pregnancy in women with congenital aortic stenosis. *Am Heart J* 2009;**157**:474–480.
211. Heuvelman HJ, Arabkhan B, Cornette JM, Pieper PG, Bogers AJ, Takkenberg JJ, Roos-Hesselink JW. Pregnancy outcomes in women with aortic valve substitutes. *Am J Cardiol* 2013;**111**:382–387.
212. Lawley CM, Lain SJ, Algert CS, Ford JB, Figtree GA, Roberts CL. Prosthetic heart valves in pregnancy, outcomes for women and their babies: A systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2015;**122**:1446–1455.
213. 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.
214. Vause S, Clarke B, Tower CL, Hay C, Knight M. Pregnancy outcomes in women with mechanical prosthetic heart valves: A prospective descriptive population based study using the United Kingdom Obstetric Surveillance System (UKOSS) data collection system. *BJOG* 2017;**124**:1411–1419.
215. 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.
216. Sillesen M, Hjortdal V, Vejstrup N, Sorensen K. Pregnancy with prosthetic heart valves -30 years' nationwide experience in Denmark. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;**40**:448–454.
217. Hassouna A, Allam H. Limited dose warfarin throughout pregnancy in patients with mechanical heart valve prosthesis: A meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;**18**:797–806.
218. 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.
219. Xu Z, Fan J, Luo X, Zhang WB, Ma J, Lin YB, Ma SH, Chen X, Wang ZP, Ou JS, Zhang X. Anticoagulation regimens during pregnancy in patients with mechanical heart valves: A systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol* 2016;**32**:1248.e1–1248.e9.
220. 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.
221. 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.
222. Basude S, Hein C, Curtis SL, Clark A, Trinder J. Low-molecular-weight heparin or warfarin for anticoagulation in pregnant women with mechanical heart valves: What are the risks? A retrospective observational study. *BJOG* 2012;**119**:1008–1013; discussion 1012–1003.
223. D'Souza R, Ostro J, Shah PS, Silversides CK, Malinowski A, Murphy KE, Sermer M, Shehata N. Anticoagulation for pregnant women with mechanical heart valves: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2017;**38**:5351–5351.
224. 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.
225. Goland S, Schwartzberg S, Fan J, Kozak N, Khatri N, Elkayam U. Monitoring of anti-Xa in pregnant patients with mechanical prosthetic valves receiving lowmolecular-weight heparin: Peak or trough levels? *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2014;**19**:451–456.
226. Vijayan V, Rachel T. Pregnancy outcomes compared in women with mechanical heart valve replacements anticoagulated with warfarin and enoxaparin in pregnancy. *Med J Malaysia* 2012;**67**:591–594.
227. McLintock C. Thromboembolism in pregnancy: Challenges and controversies in the prevention of pregnancy-associated venous thromboembolism and management of anticoagulation in women with mechanical prosthetic heart valves. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014;**28**:519–536.
228. 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.
229. Wesseling J, Van Driel D, Heymans HS, Rosendaal FR, Geven-Boere LM, Smrkovsky M, Touwen BC, Sauer PJ, Van der Veer E. Coumarins during pregnancy: Long-term effects on growth and development of school-age children. *Thromb Haemost* 2001;**85**:609–613.
230. van Driel D, Wesseling J, Sauer PJ, van Der Veer E, Touwen BC, Smrkovsky M. In utero exposure to coumarins and cognition at 8 to 14 years old. *Pediatrics* 2001;**107**:123–129.
231. Ozkan M, Cakal B, Karakoyun S, Gursoy OM, Cevik C, Kalcik M, Oguz AE, Gunduz S, Astarcioglu MA, Aykan AC, Bayram Z, Biteker M, Kaynak E, Kahveci G, Duran NE, Yildiz M. Thrombolytic therapy for the treatment of prosthetic heart valve thrombosis in pregnancy with low-dose, slow infusion of tissue-type plasminogen activator. *Circulation* 2013;**128**:532–540.
232. Petitti DB, Sidney S, Quesenberry CP Jr, Bernstein A. Incidence of stroke and myocardial infarction in women of reproductive age. *Stroke* 1997;**28**:280–283.
233. Ladner HE, Danielsen B, Gilbert WM. Acute myocardial infarction in pregnancy and the puerperium: A population-based study. *Obstet Gynecol* 2005;**105**:480–484.
234. 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.
235. Bush N, Nelson-Piercy C, Spark P, Kurinczuk JJ, Brocklehurst P, Knight M. Myocardial infarction in pregnancy and postpartum in the UK. *Eur J Prev Cardiol* 2013;**20**:12–20.
236. Berg CJ, Callaghan WM, Syverson C, Henderson Z. Pregnancy-related mortality in the United States, 1998 to 2005. *Obstet Gynecol* 2010;**116**:1302–1309.
237. Roth A, Elkayam U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**:171–180.
238. Lameijer H, Kampman MA, Oudijk MA, Pieper PG. Ischaemic heart disease during pregnancy or post-partum: Systematic review and case series. *Neth Heart J* 2015;**23**:249–257.
239. Elkayam U, Jalnapurkar S, Barakkat MN, Khatri N, Kealey AJ, Mehra A, Roth A. Pregnancy-associated acute myocardial infarction: A review of contemporary experience in 150 cases between 2006 and 2011. *Circulation* 2014;**129**:1695–1702.
240. Roos-Hesselink JW, Duvekot JJ, Thorne SA. Pregnancy in high-risk cardiac conditions. *Heart* 2009;**95**:680–686.
241. Tweet MS, Hayes SN, Codsi E, Gulati R, Rose CH, Best PJM. Spontaneous coronary artery dissection associated with pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:426–435.
242. Vijayaraghavan R, Verma S, Gupta N, Saw J. Pregnancy-related spontaneous coronary artery dissection. *Circulation* 2014;**130**:1915–1920.
243. Saw J, Ricci D, Starovoytov A, Fox R, Buller CE. Spontaneous coronary artery dissection: Prevalence of predisposing conditions including fibromuscular dysplasia in a tertiary center cohort. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;**6**:44–52.
244. Saw J, Aymong E, Sedlak T, Buller CE, Starovoytov A, Ricci D, Robinson S, Vuurmans T, Gao M, Humphries K, Mancini GB. Spontaneous coronary artery dissection: Association with predisposing arteriopathies and precipitating stressors and cardiovascular outcomes. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;**7**:645–655.
245. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Gaforio AL, De Caterina R, Zimarino M, Roffi M, Kjeldsen K, Atar D, Kaski JC, Sechtem U, Tornvall P. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J* 2017;**38**:143–153.

246. Alfonso F, Paulo M, Lennie V, Dutary J, Bernardo E, Jimenez-Quevedo P, Gonzalo N, Escaned J, Banuelos C, Perez-Vizcayno MJ, Hernandez R, Macaya C. Spontaneous coronary artery dissection: Long-term follow-up of a large series of patients prospectively managed with a „conservative“ therapeutic strategy. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;**5**:1062–1070.
247. Tweet MS, Gulati R, Williamson EE, Vrtiska TJ, Hayes SN. Multimodality imaging for spontaneous coronary artery dissection in women. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;**9**:436–450.
248. Goland S, Elkayam U. Anticoagulation in pregnancy. *Cardiol Clin* 2012;**30**:395–405.
249. Gordon CT, Jimenez-Fernandez S, Daniels LB, Kahn AM, Tarsa M, Matsubara T, Shimizu C, Burns JC, Gordon JB. Pregnancy in women with a history of Kawasaki disease: Management and outcomes. *BJOG* 2014;**121**:1431–1438.
250. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;**33**:2551–2567.
251. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;**39**:119–177.
252. Shade GH Jr, Ross G, Bever FN, Uddin Z, Devireddy L, Gardin JM. Troponin I in the diagnosis of acute myocardial infarction in pregnancy, labor, and post partum. *Am J Obstet Gynecol* 2002;**187**:1719–1720.
253. Joyal D, Leya F, Koh M, Besinger R, Ramana R, Kahn S, Jeske W, Lewis B, Steen L, Mestrlir R, Arab D. Troponin I levels in patients with preeclampsia. *Am J Med* 2007;**120**:819.e13–819.e14.
254. Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, Cosyns B, Neskovic AN, Dulgheru R, Flachskampf FA, Hassager C, Pasquet A, Gargani L, Galderisi M, Cardim N, Haugaa KH, Ancion A, Zamorano JL, Donal E, Bueno H, Habib G. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: Recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015;**4**:3–5.
255. Mahmoud AN, Taduru SS, Mentias A, Mahtta D, Barakat AF, Saad M, Elgendy AY, Mojadidi MK, Omer M, Abuzaid A, Agarwal N, Elgendy IY, Anderson RD, Saw J. Trends of incidence, clinical presentation, and in-hospital mortality among women with acute myocardial infarction with or without spontaneous coronary artery dissection: A population-based analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;**11**:80–90.
256. Jeejeebhoy FM, Zelop CM, Lipman S, Carvalho B, Joglar J, Mhyre JM, Katz VL, Lapinsky SE, Einav S, Warnes CA, Page RL, Griffin RE, Jain A, Dainty KN, Arafeh J, Windrim R, Koren G, Callaway CW. Cardiac arrest in pregnancy: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015;**132**:1747–1773.
257. Frishman WH, Elkayam U, Aronow WS. Cardiovascular drugs in pregnancy. *Cardiol Clin* 2012;**30**:463–491.
258. Tweet MS, Hayes SN, Gulati R, Rose CH, Best PJ. Pregnancy after spontaneous coronary artery dissection: A case series. *Ann Intern Med* 2015;**162**:598–600.
259. Colletti PM, Lee KH, Elkayam U. Cardiovascular imaging of the pregnant patient. *AJR Am J Roentgenol* 2013;**200**:515–521.
260. Burchill LJ, Lameijer H, Roos-Hesselink JW, Grewal J, Ruys TP, Kulikowski JD, Burchill LA, Oudijk MA, Wald RM, Colman JM, Siu SC, Pieper PG, Silversides CK. Pregnancy risks in women with pre-existing coronary artery disease, or following acute coronary syndrome. *Heart* 2015;**101**:525–529.
261. Dufour PH, Occelli B, Puech F. Pregnancy after myocardial infarction. *Int J Gynaecol Obstet* 1997;**59**:251–253.
262. Bagg W, Henley PG, Macpherson P, Cundy TF. Pregnancy in women with diabetes and ischaemic heart disease. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1999;**39**:99–102.
263. 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. *Eur J Heart Fail* 2010;**12**:767–778.
264. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Nonhoff J, Bauersachs J. Peripartum cardiomyopathy: Current management and future perspectives. *Eur Heart J* 2015;**36**:1090–1097.
265. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Mebazaa A, Petrie MC, Maggioni AP, Regitz-Zagrosek V, Schaufelberger M, Tavazzi L, van Veldhuisen DJ, Roos-Hesselink JW, Shah AJ, Seferovic PM, Elkayam U, van Spaendonck-Zwarts K, Bachelier-Walenta K, Mouquet F, Kraigher-Krainer E, Hall R, Ponikowski P, McMurray JJ, Pieske B. EURObservational Research Programme: A worldwide registry on peripartum cardiomyopathy (PPCM) in conjunction with the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on PPCM. *Eur J Heart Fail* 2014;**16**:583–591.
266. Sliwa K, Mebazaa A, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, Maggioni AP, Laroche C, Regitz-Zagrosek V, Schaufelberger M, Tavazzi L, van der Meer P, Roos-Hesselink JW, Seferovic P, van Spaendonck-Zwarts K, Mbakwem A, Bohm M, Mouquet F, Pieske B, Hall R, Ponikowski P, Bauersachs J. Clinical characteristics of patients from the worldwide registry on peripartum cardiomyopathy (PPCM): EURObservational Research Programme in conjunction with the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on PPCM. *Eur J Heart Fail* 2017;**19**:1131–1141.
267. 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.
268. Halkein J, Tabruyn SP, Ricke-Hoch M, Haghikia A, Nguyen NQ, Scherr M, Castermans K, Malvaux L, Lambert V, Thiry M, Sliwa K, Noel A, Martial JA, Hilfiker-Kleiner D, Struman I. MicroRNA-146a is a therapeutic target and biomarker for peripartum cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2013;**123**:2143–2154.
269. Patten IS, Rana S, Shahul S, Rowe GC, Jang C, Liu L, Hacker MR, Rhee JS, Mitchell J, Mahmood F, Hess P, Farrell C, Koulisis N, Khankin EV, Burke SD, Tudorache I, Bauersachs J, del Monte F, Hilfiker-Kleiner D, Karumanchi SA, Arany Z. Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. *Nature* 2012;**485**:333–338.
270. Haghikia A, Kaya Z, Schwab J, Westenfeld R, Ehlermann P, Bachelier K, Oettl R, von Kaisenberg CS, Katus HA, Bauersachs J, Hilfiker-Kleiner D. Evidence of autoantibodies against cardiac troponin I and sarcomeric myosin in peripartum cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol* 2015;**110**:60.
271. 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.
272. Walenta K, Schwarz V, Schirmer SH, Kindermann I, Friedrich EB, Solomayer EF, Sliwa K, Labidi S, Hilfiker-Kleiner D, Bohm M. Circulating microparticles as indicators of peripartum cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2012;**33**:1469–1479.
273. 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.
274. van Spaendonck-Zwarts KY, van Tintelen JP, van Veldhuisen DJ, van der Werf R, Jongbloed JD, Paulus WJ, Doijes D, van den Berg MP. Peripartum cardiomyopathy as a part of familial dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2010;**121**:2169–2175.
275. van Spaendonck-Zwarts KY, Posafalvi A, van den Berg MP, Hilfiker-Kleiner D, Bollen IA, Sliwa K, Alders M, Almomani R, van Langen IM, van der Meer P, Sinke RJ, van der Velden J, van Veldhuisen DJ, van Tintelen JP, Jongbloed JD. Titin gene mutations are common in families with both peripartum cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2014;**35**:2165–2173.
276. Ware JS, Li J, Mazaika E, Yasso CM, DeSouza T, Cappola TP, Tsai EJ, Hilfiker-Kleiner D, Kamiya CA, Mazzarotto F, Cook SA, Halder I, Prasad SK, Pisarcik J, Hanley-Yanez K, Alharethi R, Damp J, Hsieh E, Elkayam U, Sheppard R, Kealey A, Alexis J, Ramani G, Safirstein J, Boehmer J, Pauly DF, Wittstein IS, Thohan V, Zucker MJ, Liu P, Gorcsan J III, McNamara DM, Seidman CE, Seidman JG, Arany Z. Shared genetic predisposition in peripartum and dilated cardiomyopathies. *N Engl J Med* 2016;**374**:233–241.
277. Haghikia A, Podewski E, Libhaber E, Labidi S, Fischer D, Roentgen P, Tsikas D, Jordan J, Lichtinghagen R, von Kaisenberg CS, Struman I, Bovy N, Sliwa K, Bauersachs J, Hilfiker-Kleiner D. Phenotyping and outcome on contemporary management in a German cohort of patients with peripartum cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol* 2013;**108**:366.
278. McNamara DM, Elkayam U, Alharethi R, Damp J, Hsieh E, Ewald G, Modi K, Alexis JD, Ramani GV, Semigran MJ, Haythe J, Markham DW, Marek J, Gorcsan J III, Wu WC, Lin Y, Halder I, Pisarcik J, Cooper LT, Fett JD. Clinical outcomes for peripartum cardiomyopathy in North America: Results of the IPAC study

- (Investigations of Pregnancy-Associated Cardiomyopathy). *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:905–914.
279. Bauersachs J, Arrigo M, Hilfiker-Kleiner D, Veltmann C, Coats AJ, Crespo-Leiro MG, De Boer RA, van der Meer P, Maack C, Mouquet F, Petrie MC, Piepoli MF, Regitz-Zagrosek V, Schaufelberger M, Seferovic P, Tavazzi L, Ruschitzka F, Mebazaa A, Sliwa K. Current management of patients with severe acute peripartum cardiomyopathy: Practical guidance from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2016;**18**:1096–1105.
 280. Honigberg MC, Givertz MM. Arrhythmias in peripartum cardiomyopathy. *Card Electrophysiol Clin* 2015;**7**:309–317.
 281. Haghighi A, Rontgen P, Vogel-Claussen J, Schwab J, Westenfeld R, Ehlermann P, Berliner D, Podewski E, Hilfiker-Kleiner D, Bauersachs J. Prognostic implication of right ventricular involvement in peripartum cardiomyopathy: A cardiovascular magnetic resonance study. *ESC Heart Fail* 2015;**2**:139–149.
 282. Blauwet LA, Delgado-Montero A, Ryo K, Marek JJ, Alharethi R, Mather PJ, Modi K, Sheppard R, Thohan V, Pisarcik J, McNamara DM, Gorgsan J, III. Right ventricular function in peripartum cardiomyopathy at presentation is associated with subsequent left ventricular recovery and clinical outcomes. *Circ Heart Fail* 2016;**9**:e002756.
 283. Libhaber E, Sliwa K, Bachelier K, Lamont K, Bohm M. Low systolic blood pressure and high resting heart rate as predictors of outcome in patients with peripartum cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2015;**190**:376–382.
 284. Biteker M, Ilhan E, Biteker G, Duman D, Bozkurt B. Delayed recovery in peripartum cardiomyopathy: An indication for long-term follow-up and sustained therapy. *Eur J Heart Fail* 2012;**14**:895–901.
 285. Hilfiker-Kleiner D, Haghighi A, Masuko D, Nonhoff J, Held D, Libhaber E, Petrie MC, Walker NL, Podewski E, Berliner D, Bauersachs J, Sliwa K. Outcome of subsequent pregnancies in patients with a history of peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2017;**19**:1723–1728.
 286. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016;**37**:2129–2200.
 287. Hersberger RE, Hedges DJ, Morales A. Dilated cardiomyopathy: The complexity of a diverse genetic architecture. *Nat Rev Cardiol* 2013;**10**:531–547.
 288. 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.
 289. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S, Ristic AD, Lambrinou E, Masip J, Riley JP, McDonagh T, Mueller C, deFilippi C, Harjola VP, Thiele H, Piepoli MF, Metra M, Maggioni A, McMurray J, Dickstein K, Damman K, Seferovic PM, Ruschitzka F, Leite-Moreira AF, Bellou A, Anker SD, Filippatos G. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: A consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur J Heart Fail* 2015;**17**:544–558.
 290. Hilfiker-Kleiner D, Westhoff-Bleck M, Gunter HH, von Kaisenberg CS, Bohnhorst B, Hoeltje M, Kuehn C. A management algorithm for acute heart failure in pregnancy. The Hannover experience. *Eur Heart J* 2015;**36**:769–770.
 291. Stapel B, Kohlhaas M, Ricke-Hoch M, Haghighi A, Erschow S, Knuuti J, Silvola JM, Roivainen A, Saraste A, Nickel AG, Saar JA, Sieve I, Pietzsch S, Muller M, Bogeski I, Kappl R, Jauhainen M, Thackeray JT, Scherr M, Bengel FM, Hagl C, Tudorache I, Bauersachs J, Maack C, Hilfiker-Kleiner D. Low STAT3 expression sensitizes to toxic effects of β -adrenergic receptor stimulation in peripartum cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2017;**38**:349–361.
 292. Labbene I, Arrigo M, Tavares M, Hajjaj Z, Brandao JL, Tolppanen H, Feliot E, Gayat E, Ferjani M, Mebazaa A. Decongestive effects of levosimendan in cardiogenic shock induced by postpartum cardiomyopathy. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2017;**36**:39–42.
 293. Haghighi A, Tongers J, Berliner D, Konig T, Schafer A, Brehm M, Bohm M, Hilfiker-Kleiner D, Bauersachs J. Early ivabradine treatment in patients with acute peripartum cardiomyopathy: Subanalysis of the German PPCM registry. *Int J Cardiol* 2016;**216**:165–167.
 294. Haghighi A, Podewski E, Berliner D, Sonnenschein K, Fischer D, Angermann CE, Bohm M, Rontgen P, Bauersachs J, Hilfiker-Kleiner D. Rationale and design of a randomized, controlled multicentre clinical trial to evaluate the effect of bromocriptine on left ventricular function in women with peripartum cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol* 2015;**104**:911–917.
 295. Desplante O, Tremblay-Gravel M, Avram R, Marquis-Gravel G, Ducharme A, Jolicoeur EM. The medical treatment of new-onset peripartum cardiomyopathy: A systematic review of prospective studies. *Can J Cardiol* 2015;**31**:1421–1426.
 296. Arrigo M, Blet A, Mebazaa A. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: Welcome on board. *Eur Heart J* 2017;**38**:2680–2682.
 297. Duncker D, Haghighi A, Konig T, Hohmann S, Gutleben KJ, Westenfeld R, Oswald H, Klein H, Bauersachs J, Hilfiker-Kleiner D, Veltmann C. Risk for ventricular fibrillation in peripartum cardiomyopathy with severely reduced left ventricular function-value of the wearable cardioverter/defibrillator. *Eur J Heart Fail* 2014;**16**:1331–1336.
 298. Duncker D, Konig T, Hohmann S, Bauersachs J, Veltmann C. Avoiding untimely implantable cardioverter/defibrillator implantation by intensified heart failure therapy optimization supported by the wearable cardioverter/defibrillator-the PROLONG study. *J Am Heart Assoc* 2017;**6**:e004512.
 299. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarlo J, Videbaek L, Korup E, Jensen G, Hildebrandt P, Steffensen FH, Bruun NE, Eiskjaer H, Brandes A, Thogersen AM, Gustafsson F, Egstrup K, Videbaek R, Hassager C, Svendsen JH, Hofsten DE, Torp-Pedersen C, Pehrson S. Defibrillator implantation in patients with non-ischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016;**375**:1221–1230.
 300. Rasmusson K, Brunisholz K, Budge D, Horne BD, Alharethi R, Folsom J, Connolly JJ, Stehlik J, Kfoury A. Peripartum cardiomyopathy: Post-transplant outcomes from the United Network for Organ Sharing Database. *J Heart Lung Transplant* 2012;**31**:180–186.
 301. Abdalla M, Mancini DM. Management of pregnancy in the post-cardiac transplant patient. *Semin Perinatol* 2014;**38**:318–325.
 302. O'Boyle PJ, Smith JD, Danskin AJ, Lyster HS, Burke MM, Banner NR. De novo HLA sensitization and antibody mediated rejection following pregnancy in a heart transplant recipient. *Am J Transplant* 2010;**10**(1):180–183.
 303. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, Fedson S, Fisher P, Gonzales-Stawinski G, Martinelli L, McGiffin D, Smith J, Taylor D, Meiser B, Webber S, Baran D, Carboni M, Dengler T, Feldman D, Frigerio M, Kfoury A, Kim D, Kobashigawa J, Shullo M, Stehlik J, Teuteberg J, Uber P, Zuckermann A, Hunt S, Burch M, Bhat G, Canter C, Chinnock R, Crespo-Leiro M, Delgado R, Dobbels F, Grady K, Kao W, Lamour J, Parry G, Patel J, Pini D, Towbin J, Wolfel G, Delgado D, Eisen H, Goldberg L, Hosenpud J, Johnson M, Keogh A, Lewis C, O'Connell J, Rogers J, Ross H, Russell S, Vanhaeck J. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2010;**29**:914–956.
 304. McKay DB, Josephson MA, Armenti VT, August P, Coscia LA, Davis CL, Davison JM, Easterling T, Friedman JE, Hou S, Karlx J, Lake KD, Lindheimer M, Matas AJ, Moritz MJ, Riely CA, Ross LF, Scott JR, Wagoner LE, Wrenshall L, Adams PL, Bumgardner GL, Fine RN, Goral S, Krams SM, Martinez OM, Tolkooff-Rubin N, Pavlakis M, Scantlebury V. Reproduction and transplantation: Report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation. *Am J Transplant* 2005;**5**:1592–1599.
 305. Bhagra CJ, Bhagra SK, Donado A, Butt T, Forrest L, MacGowan GA, Parry G. Pregnancy in cardiac transplant recipients. *Clin Transplant* 2016;**30**:1059–1065.
 306. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendricks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;**37**:2893–2962.
 307. Metra M. September 2016 at a glance: Pregnancy, hypertrophic cardiomyopathy, epidemiology, medical treatment. *Eur J Heart Fail* 2016;**18**:1091–1092.
 308. Schinkel AF. Pregnancy in women with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiol Rev* 2014;**22**:217–222.
 309. Van Tintelen JP, Pieper PG, Van Spaendonck-Zwarts KY, Van Den Berg MP. Pregnancy, cardiomyopathies, and genetics. *Cardiovasc Res* 2014;**101**:571–578.
 310. Spirito P, Autore C. Management of hypertrophic cardiomyopathy. *BMJ* 2006;**332**:1251–1255.
 311. 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.

312. Tanaka H, Kamiya C, Katsuragi S, Tanaka K, Miyoshi T, Tsuritani M, Yoshida M, Iwanaga N, Neki R, Yoshimatsu J, Ikeda T. Cardiovascular events in pregnancy with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J* 2014;**78**:2501–2506.
313. Pieper PG, Walker F. Pregnancy in women with hypertrophic cardiomyopathy. *Neth Heart J* 2013;**21**:14–18.
314. Kirchhoff P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;**37**:2893–2962.
315. Sideris S, Kasiakogias A, Aggeli C, Manakos K, Trantalis G, Gatzoulis K, Tousoulis D, Kalikazaros I. Implantation of a defibrillator in a pregnant woman with hypertrophic cardiomyopathy under echocardiographic guidance: A case report. *Int J Cardiol* 2015;**179**:323–324.
316. Luscher TF. Device therapy in cardiac disease: A success story. *Eur Heart J* 2015;**36**:2473–2475.
317. Ashikhmina E, Farber MK, Mizuguchi KA. Parturients with hypertrophic cardiomyopathy: Case series and review of pregnancy outcomes and anesthetic management of labor and delivery. *Int J Obstet Anesth* 2015;**24**:344–355.
318. Vaidya VR, Arora S, Patel N, Badheka AO, Patel N, Agnihotri K, Billimoria Z, Turakhia MP, Friedman PA, Madhavan M, Kapa S, Noseworthy PA, Cha YM, Gersh B, Asirvatham SJ, Deshmukh AJ. Burden of arrhythmia in pregnancy. *Circulation* 2017;**135**:619–621.
319. Li JM, Nguyen C, Joglar JA, Hamdan MH, Page RL. Frequency and outcome of arrhythmias complicating admission during pregnancy: Experience from a high-volume and ethnically-diverse obstetric service. *Clin Cardiol* 2008;**31**:538–541.
320. Lee MS, Chen W, Zhang Z, Duan L, Ng A, Spencer HT, Kwan DM, Shen AY. Atrial fibrillation and atrial flutter in pregnant women—a population-based study. *J Am Heart Assoc* 2016;**5**:e003182.
321. Opatowsky AR, Siddiqi OK, D'Souza B, Webb GD, Fernandes SM, Landzberg MJ. Maternal cardiovascular events during childbirth among women with congenital heart disease. *Heart* 2012;**98**:145–151.
322. 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**:1206–1212.
323. 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.
324. Hodes AR, Tichnell C, Te Riele AS, Murray B, Groeneweg JA, Sawant AC, Russell SD, van Spaendonck-Zwarts KY, van den Berg MP, Wilde AA, Tandri H, Judge DP, Hauer RN, Calkins H, van Tintelen JP, James CA. Pregnancy course and outcomes in women with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart* 2016;**102**:303–312.
325. Chang SH, Kuo CF, Chou IJ, See LC, Yu KH, Luo SF, Chiou MJ, Zhang W, Doherty M, Wen MS, Chen WJ, Yeh YH. Outcomes associated with paroxysmal supraventricular tachycardia during pregnancy. *Circulation* 2017;**135**:616–618.
326. Elkayam U, Goodwin TM. Adenosine therapy for supraventricular tachycardia during pregnancy. *Am J Cardiol* 1995;**75**:521–523.
327. 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; European Society of Cardiology Committee, NASPE-Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supra-ventricular 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 supra-ventricular arrhythmias) developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:1493–1531.
328. Page RL, Joglar JA, Caldwell MA, Calkins H, Conti JB, Deal BJ, Estes NAM III, Field ME, Goldberger ZD, Hammill SC, Indik JH, Lindsay BD, Olshansky B, Russo AM, Shen WK, Tracy CM, Al-Khatib SM. 2015 ACC/AHA/HRS guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2016;**67**:1575–1623.
329. Kockova R, Kocka V, Kiernan T, Fahy GJ. Ibutilide-induced cardioversion of atrial fibrillation during pregnancy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;**18**:545–547.
330. Miyoshi T, Kamiya CA, Katsuragi S, Ueda H, Kobayashi Y, Horiuchi C, Yamanaka K, Neki R, Yoshimatsu J, Ikeda T, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Shimizu W. Safety and efficacy of implantable cardioverter-defibrillator during pregnancy and after delivery. *Circ J* 2013;**77**:1166–1170.
331. 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.
332. Ishibashi K, Aiba T, Kamiya C, Miyazaki A, Sakaguchi H, Wada M, Nakajima I, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Yamauchi T, Itoh H, Ohno S, Motomura H, Ogawa Y, Goto H, Minami T, Yagihara N, Watanabe H, Hasegawa K, Terasawa A, Mikami H, Ogino K, Nakano Y, Imashiro S, Fukushima Y, Tsuzuki Y, Asakura K, Yoshimatsu J, Shiraishi I, Kamakura S, Miyamoto Y, Yasuda S, Akasaka T, Horie M, Shimizu W, Kusano K. Arrhythmia risk and b-blocker therapy in pregnant women with long QT syndrome. *Heart* 2017;**103**:1374–1379.
333. Friday KP, Moak JP, Fries MH, Iqbal SN. Catecholaminergic ventricular tachycardia, pregnancy and teenager: Are they compatible? *Pediatr Cardiol* 2015;**36**:1542–1547.
334. Hidaka N, Chiba Y, Fukushima K, Wake N. Pregnant women with complete atrioventricular block: Perinatal risks and review of management. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;**34**:1161–1176.
335. 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.
336. Wang YC, Chen CH, Su HY, Yu MH. The impact of maternal cardioversion on fetal haemodynamics. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;**126**:268–269.
337. Page RL. Treatment of arrhythmias during pregnancy. *Am Heart J* 1995;**130**:871–876.
338. Moore JS, Teefey P, Rao K, Berlowitz MS, Chae SH, Yankowitz J. Maternal arrhythmia: A case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2012;**67**:298–312.
339. Barnes EJ, Eben F, Patterson D. Direct current cardioversion during pregnancy should be performed with facilities available for fetal monitoring and emergency caesarean section. *BJOG* 2002;**109**:1406–1407.
340. Natale A, Davidson T, Geiger MJ, Newby K. Implantable cardioverter-defibrillators and pregnancy: A safe combination? *Circulation* 1997;**96**:2808–2812.
341. Burke MC, Gold MR, Knight BP, Barr CS, Theuns DA, Boersma LV, Knops RE, Weiss R, Leon AR, Herre JM, Husby M, Stein KM, Lambiase PD. Safety and efficacy of the totally subcutaneous implantable defibrillator: 2-year results from a pooled analysis of the ide study and effortless registry. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:1605–1615.
342. Stewe C, Fichtner S. [completely subcutaneous implantable cardioverter defibrillator: Care of S-ICD wearers during childbirth]. *Anaesthesist* 2015;**64**:843–845.
343. Saltzberg MT, Szymkiewicz S, Bianco NR. Characteristics and outcomes of peripartum versus nonperipartum cardiomyopathy in women using a wearable cardiac defibrillator. *J Card Fail* 2012;**18**:21–27.
344. Hartz J, Clark BC, Ito S, Sherwin ED, Berul CI. Transvenous nonfluoroscopic pacemaker implantation during pregnancy guided by 3-dimensional electroanatomic mapping. *Heart Rhythm Case Rep* 2017;**3**:490–492.
345. Villar J, Carroli G, Wojdyla D, Abalos E, Giordano D, Ba'aqeel H, Farnot U, Bergsjö P, Bakkeiteig L, Lumbiganon P, Campodonico L, Al-Mazrou Y, Lindheimer M, Kramer M. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? *Am J Obstet Gynecol* 2006;**194**:921–931.
346. National high blood pressure education program working group report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;**163**:1691–1712.
347. 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 ≥ 15 mm Hg to a level < 90 mm Hg in association with proteinuria? *Am J Obstet Gynecol* 2000;**183**:787–792.
348. Mancía G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology. *J Hypertens* 2013;**31**:1281–1357.
 349. dabl®Educational Trust. www.dablededucation.org.
 350. Blood Pressure UK. <http://www.bloodpressureuk.org>.
 351. Penny JA, Halligan AW, Shennan AH, Lambert PC, Jones DR, de Swiet M, Taylor DJ. Automated, ambulatory, or conventional blood pressure measurement in pregnancy: Which is the better predictor of severe hypertension? *Am J Obstet Gynecol* 1998;**178**:521–526.
 352. Magee LA, Ramsay G, von Dadelszen P. What is the role of out-of-office BP measurement in hypertensive pregnancy? *Hypertens Pregnancy* 2008;**27**:95–101.
 353. Schmella MJ, Clifton RG, Althouse AD, Roberts JM. Uric acid determination in gestational hypertension: Is it as effective a delineator of risk as proteinuria in high-risk women? *Reprod Sci* 2015;**22**:1212–1219.
 354. Cade TJ, de Crespigny PC, Nguyen T, Cade JR, Umstad MP. Should the spot albumin-to-creatinine ratio replace the spot protein-to-creatinine ratio as the primary screening tool for proteinuria in pregnancy? *Pregnancy Hypertens* 2015;**5**:298–302.
 355. Chappell LC, Shennan AH. Assessment of proteinuria in pregnancy. *BMJ* 2008;**336**:968–969.
 356. Cote AM, Firoz T, Mattman A, Lam EM, von Dadelszen P, Magee LA. The 24-hour urine collection: Gold standard or historical practice? *Am J Obstet Gynecol* 2008;**199**:625 e621–626.
 357. Nossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, Zwiderman 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.
 358. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennstrom M, Olovsson M, Brennecke SP, Stepan H, Allegranza D, Dilba P, Schoedl M, Hund M, Verloren S. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med* 2016;**374**:13–22.
 359. Leanos-Miranda A, Campos-Galicia I, Isordia-Salas I, Rivera-Leanos R, Romero-Arauz JF, Ayala-Mendez JA, Ulloa-Aguirre A. Changes in circulating concentrations of soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor measured by automated electrochemiluminescence immunoassays methods are predictors of preeclampsia. *J Hypertens* 2012;**30**:2173–2181.
 360. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;**122**:1122–1131.
 361. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens* 2014;**4**:105–145.
 362. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, McMahon LP, Morton MR, North RA, Paech MJ, Said JM. The somanz guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2015;**55**:11–16.
 363. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG; High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: Systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ* 2016;**353**:i1753.
 364. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Hypertension in pregnancy: *The management of hypertensive disorders during pregnancy*. London: RCOG Press; 2010.
 365. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Meiri H, Gizurarson S, MacLagan K, Nicolaides KH. Aspirin versus placebo in pregnancies at high-risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* 2017;**377**:613–622.
 366. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;**6**:CD001059.
 367. Xu H, Perez-Cuevas R, Xiong X, Reyes H, Roy C, Julien P, Smith G, von Dadelszen P, Leduc L, Audibert F, Moutquin JM, Piedboeuf B, Shatenstein B, Parra-Cabrera S, Choquette P, Winsor S, Wood S, Benjamin A, Walker M, Helewa M, Dube J, Tawagi G, Seaward G, Ohlsson A, Magee LA, Olatunbosun F, Gratton R, Shear R, Demianczuk N, Collet JP, Wei S, Fraser WD. An international trial of antioxidants in the prevention of preeclampsia (INTAPP). *Am J Obstet Gynecol* 2010;**202**:239.e1–239.e10.
 368. Villar J, Purwar M, Merialdi M, Zavaleta N, Thi Nhu Ngoc N, Anthony J, De Greeff A, Poston L, Shennan A. World Health Organisation multicentre randomised trial of supplementation with vitamins C and E among pregnant women at high-risk for pre-eclampsia in populations of low nutritional status from developing countries. *BJOG* 2009;**116**:780–788.
 369. Spinnato JA II, Freire S, Pinto, ESJL, Cunha Rudge MV, Martins-Costa S, Koch MA, Goco N, Santos Cde B, Cecatti JG, Costa R, Ramos JG, Moss N, Sibai BM. Antioxidant therapy to prevent preeclampsia: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;**110**:1311–1318.
 370. Poston L, Briley AL, Seed PT, Kelly FJ, Shennan AH. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): Randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2006;**367**:1145–1154.
 371. Redman CW. Fetal outcome in trial of antihypertensive treatment in pregnancy. *Lancet* 1976;**2**:753–756.
 372. 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.
 373. Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy KE, Menzies J, Sanchez J, Singer J, Gafni A, Gruslin A, Helewa M, Hutton E, Lee SK, Logan AG, Ganzevoort W, Welch R, Thornton JG, Moutquin JM. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 2015;**372**:407–417.
 374. Magee LA, von Dadelszen P, Singer J, Lee T, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy KE, Menzies J, Sanchez J, Gafni A, Helewa M, Hutton E, Koren G, Lee SK, Logan AG, Ganzevoort W, Welch R, Thornton JG, Moutquin JM. The CHIPS randomized controlled trial (Control of Hypertension in Pregnancy Study): Is severe hypertension just an elevated blood pressure? *Hypertension* 2016;**68**:1153–1159.
 375. Abalos E, Duley L, Steyn DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;**2**:CD002252.
 376. Dodd JM, Turnbull D, McPhee AJ, Deussen AR, Grivell RM, Yelland LN, Crowther CA, Wittert G, Owens JA, Robinson JS. Antenatal lifestyle advice for women who are overweight or obese: LIMIT randomised trial. *BMJ* 2014;**348**:g1285.
 377. Leddy MA, Power ML, Schulkin J. The impact of maternal obesity on maternal and fetal health. *Rev Obstet Gynecol* 2008;**1**:170–178.
 378. Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: Meta-analysis. *BMJ* 2003;**327**:955–960.
 379. Vigil-De Gracia P, Lasso M, Ruiz E, Vega-Malek JC, de Mena FT, Lopez JC. Severe hypertension in pregnancy: Hydralazine or labetalol. A randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;**128**:157–162.
 380. Shekhar S, Gupta N, Kirubakaran R, Pareek P. Oral nifedipine versus intravenous labetalol for severe hypertension during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2016;**123**:40–47.
 381. Clark SM, Dunn HE, Hankins GD. A review of oral labetalol and nifedipine in mild to moderate hypertension in pregnancy. *Semin Perinatol* 2015;**39**:548–555.
 382. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, Smith D. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;**359**:1877–1890.
 383. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, van den Berg PP, de Boer K, Burggraaf JM, Bloemenkamp KW, Drogtrout AP, Franx A, de Groot CJ, Huisjes AJ, Kwee A, van Loon AJ, Lub A, Papatsonis DN, van der Post JA, Roumen FJ, Scheepers HC, Willekes C, Mol BW, van Pampus MG; HYPIAT study group. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation

- (HYPITAT): A multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2009;**374**:979–988.
384. Podmow T, August P. Postpartum course of gestational hypertension and pre-eclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2010;**29**:294–300.
 385. Beardmore KS, Morris JM, Gallery ED. Excretion of antihypertensive medication into human breast milk: A systematic review. *Hypertens Pregnancy* 2002;**21**:85–95.
 386. 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.
 387. Black MH, Zhou H, Sacks DA, Dublin S, Lawrence JM, Harrison TN, Reynolds K. Hypertensive disorders first identified in pregnancy increase risk for incident prehypertension and hypertension in the year after delivery. *J Hypertens* 2016;**34**:728–735.
 388. Wang YA, Chughtai AA, Farquhar CM, Pollock W, Lui K, Sullivan EA. Increased incidence of gestational hypertension and preeclampsia after assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril* 2016;**105**:920–926 e922.
 389. Hoeltzenbein M, Beck E, Fietz AK, Wernicke J, Zinke S, Kayser A, Padberg S, Weber-Schoendorfer C, Meister R, Schaefer C. Pregnancy outcome after first trimester use of methyldopa: A prospective cohort study. *Hypertension* 2017;**70**:201–208.
 390. 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.
 391. O'Connor DJ, Scher LA, Gargiulo NJ III, 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.
 392. Rutherford SE, Phelan JP. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1991;**18**:345–370.
 393. 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.
 394. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ III. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: A 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005;**143**:697–706.
 395. Meng K, Hu X, Peng X, Zhang Z. Incidence of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: A systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;**28**:245–253.
 396. Knight M; UKOSS. Antenatal pulmonary embolism: Risk factors, management and outcomes. *BJOG* 2008;**115**:453–461.
 397. Sultan AA, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: A population-based cohort study. *Br J Haematol* 2012;**156**:366–373.
 398. Galambosi PJ, Ulander VM, Kaaja RJ. The incidence and risk factors of recurrent venous thromboembolism during pregnancy. *Thromb Res* 2014;**134**:240–245.
 399. Roeters van Lennep JE, Meijer E, Klumper FJ, Middeldorp JM, Bloemenkamp KW, Middeldorp S. Prophylaxis with low-dose low-molecular-weight heparin during pregnancy and postpartum: Is it effective? *J Thromb Haemost* 2011;**9**:473–480.
 400. Sultan AA, Tata LJ, West J, Fiaschi L, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk factors for first venous thromboembolism around pregnancy: A population-based cohort study from the United Kingdom. *Blood* 2013;**121**:3953–3961.
 401. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Green-Top Guideline No. 37a*. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2009.
 402. 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.
 403. Stephenson ML, Serra AE, Neepor JM, Caballero DC, McNulty J. A randomized controlled trial of differing doses of postcesarean enoxaparin thromboprophylaxis in obese women. *J Perinatol* 2016;**36**:95–99.
 404. Overcash RT, Somers AT, LaCoursiere DY. Enoxaparin dosing after cesarean delivery in morbidly obese women. *Obstet Gynecol* 2015;**125**:1371–1376.
 405. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, Gibbs JS, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svitil P, Vonk Noordegraaf A, Zamorano JL, Zompatori M; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;**35**:3033–3069, 3069a–3069k.
 406. 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.
 407. Kline JA, Williams GW, Hernandez-Nino J. D-dimer concentrations in normal pregnancy: New diagnostic thresholds are needed. *Clin Chem* 2005;**51**:825–829.
 408. 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.
 409. Van der Pol LM, Mairuhu AT, Tromeur C, Couturaud F, Huisman MV, Klok FA. Use of clinical prediction rules and D-dimer tests in the diagnostic management of pregnant patients with suspected acute pulmonary embolism. *Blood Rev* 2017;**31**:31–36.
 410. Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, Meyer G. Management of pulmonary embolism: An update. *J Am Coll Cardiol* 2016;**67**:976–990.
 411. O'Connor C, Moriarty J, Walsh J, Murray J, Coulter-Smith S, Boyd W. The application of a clinical risk stratification score may reduce unnecessary investigations for pulmonary embolism in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;**24**:1461–1464.
 412. Parilla BV, Fournogarakis R, Archer A, Sulo S, Laurent L, Lee P, Chhotani B, Hesse K, Kulstad E. Diagnosing pulmonary embolism in pregnancy: Are biomarkers and clinical predictive models useful? *AJP Rep* 2016;**6**:e160–e164.
 413. 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**:844S–886S.
 414. Ahearn GS, Hadjiladis 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.
 415. 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.
 416. Le Gal G, Kercret G, Ben Yahmed K, Bressollette L, Robert-Ebadi H, Riberdy L, Louis P, Delluc A, Labalette ML, Baba-Ahmed M, Bounameaux H, Mottier D, Righini M. Diagnostic value of single complete compression ultrasonography in pregnant and postpartum women with suspected deep vein thrombosis: Prospective study. *BMJ* 2012;**344**:e2635.
 417. 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.
 418. Sennstrom M, Rova K, Hellgren M, Hjertberg R, Nord E, Thurn L, Lindqvist PG. Thromboembolism and in vitro fertilization - a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;**96**:1045–1052.
 419. McLintock C, Brighton T, Chunilal S, Dekker G, McDonnell N, McRae S, Muller P, Tran H, Walters BN, Young L. Recommendations for the diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy and the postpartum period. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2012;**52**:14–22.
 420. Burnett AE, Mahan CE, Vazquez SR, Oertel LB, Garcia DA, Ansell J. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *J Thromb Thrombolysis* 2016;**41**:206–232.
 421. Friedrich E, Hameed AB. Fluctuations in anti-factor Xa levels with therapeutic enoxaparin anticoagulation in pregnancy. *J Perinatol* 2010;**30**:253–257.
 422. Turrentine MA, Braems G, Ramirez MM. Use of thrombolytics for the treatment of thromboembolic disease during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1995;**50**:534–541.
 423. De Carolis S, di Pasquo E, Rossi E, Del Sordo G, Buonomo A, Schiavino D, Lanzone A, De Stefano V. Fondaparinux in pregnancy: Could it be a safe option? A review of the literature. *Thromb Res* 2015;**135**:1049–1051.

424. Dempfle CE. Minor transplacental passage of fondaparinux in vivo. *N Engl J Med* 2004;**350**:1914–1915.
425. Beyer-Westendorf J, Michalski F, Tittl L, Middeldorp S, Cohen H, Abdul Kadir R, Arachchillage DJ, Arya R, Ay C, Marten S. Pregnancy outcome in patients exposed to direct oral anticoagulants -and the challenge of event reporting. *Thromb Haemost* 2016;**116**:651–658.
426. Garg J, Palaniswamy C, Lanier GM. Peripartum cardiomyopathy: Definition, incidence, etiopathogenesis, diagnosis, and management. *Cardiol Rev* 2015;**23**:69–78.
427. Tanaka K, Tanaka H, Kamiya C, Katsuragi S, Sawada M, Tsuritani M, Yoshida M, Iwanaga N, Yoshimatsu J, Ikeda T. Beta-blockers and fetal growth restriction in pregnant women with cardiovascular disease. *Circ J* 2016;**80**:2221–2226.
428. Lip GY, Beevers M, Churchill D, Shaffer LM, Beevers DG. Effect of atenolol on birth weight. *Am J Cardiol* 1997;**79**:1436–1438.
429. Davis RL, Eastman D, McPhillips H, Raebel MA, Andrade SE, Smith D, Yood MU, Dublin S, Platt R. Risks of congenital malformations and perinatal events among infants exposed to calcium channel and beta-blockers during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;**20**:138–145.
430. Godfrey LM, Erramouspe J, Cleveland KW. Teratogenic risk of statins in pregnancy. *Ann Pharmacother* 2012;**46**:1419–1424.
431. Winterfeld U, Allignol A, Panchaud A, Rothuizen LE, Merlob P, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Vial T, Stephens S, Clementi M, De Santis M, Pistelli A, Berlin M, Eleftheriou G, Manakova E, Buclin T. Pregnancy outcome following maternal exposure to statins: A multicentre prospective study. *BJOG* 2013;**120**:463–471.
432. U.S. Food & Drug Administration. Pregnancy and lactation labeling (drugs) final rule. <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/Labeling/ucm093307.htm>.
433. Magee LA, Schick B, Donnenfeld AE, Sage SR, Conover B, Cook L, McElhatton PR, Schmidt MA, Koren G. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: A prospective, multicenter cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;**174**:823–828.
434. Weber-Schoendorfer C, Hannemann D, Meister R, Elefant E, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Arnon J, Vial T, Rodriguez-Pinilla E, Clementi M, Robert-Gnansia E, De Santis M, Malm H, Dolivo A, Schaefer C. The safety of calcium channel blockers during pregnancy: A prospective, multicenter, observational study. *Reprod Toxicol* 2008;**26**:24–30.
435. Schaefer C. Angiotensin II-receptor-antagonists: Further evidence of fetotoxicity but not teratogenicity. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003;**67**:591–594.
436. 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.
437. 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.
438. 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.
439. Podymow T, August P. Antihypertensive drugs in pregnancy. *Semin Nephrol* 2011;**31**:70–85.