



REDAKTOR DZIAŁU
prof. dr hab. n. med.
Edyta Płońska-Gościniak
Pracownia
Echokardiografii
Kliniki Kardiologii PUM
w Szczecinie

Szanowni Państwo, Koleżanki i Koledzy!

W październikowym numerze *Kardiologii po Dyplomie* kolejny artykuł w cyklu Elementarz echokardiograficzny wad serca w ciąży. Tym razem publikacja dotyczy ciąży u chorych z wszczepionymi zastawkami serca. Dołączono też krótkie uzupełnienie do aktualnego i poprzedniego Elementarza wad serca w ciąży z najważniejszymi uwagami na podstawie tegorocznych sierpniowych rekomendacji ESC. Oczywiście, w numerze znajdziecie Państwo też, jak zawsze bardzo pouczającą, zagadkę echokardiograficzną. Tym razem jeszcze do poczytania wspomnienia polskich ekspertów z historii echokardiografii polskiej.

Miło mi też zaprosić Czytelników Echokardiografii od podstaw do sięgnięcia w trakcie złotej polskiej jesieni do specjalnej lektury – praktycznego „Kompedium echo”, książki, która powstała na bazie prac autorów tego działu i właśnie opuszcza progi drukarni.

Edyta Płońska-Gościniak

Elementarz echokardiograficzny wad serca w ciąży: ciąża u chorych z wszczepionymi zastawkami serca

AGATA LEŚNIAK-SOBELGA, WIESŁAWA TRACZ, PIOTR PODOLEC

Klinika Chorób Serca i Naczyń, Instytut Kardiologii Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Adres do korespondencji: Klinika Chorób Serca i Naczyń, Instytut Kardiologii Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński,
KSS im. Jana Pawła II, ul. Prądnicka 80, 31-202 Kraków, e-mail: alesniak@szpitaljp2.krakow.pl

Kardiologia po Dyplomie 2011; 10 (10): 38-43

Zmiany w układzie krzepnięcia w czasie ciąży

W ciąży nasilają się procesy krzepnięcia – obserwuje się wzrost stężenia fibrynogenu, czynników XII, X, IX, VII, VIII i czynnika von Willebranda. Zmniejsza się stężenie czynnika XI, natomiast stężenie protrombiny (czynnik II), antytrombiny III i czynnika krzepnięcia V nie zmieniają się lub mogą się zwiększać. Stężenie białka C pozostaje niezmienione lub może się zwiększać, stężenie białka S się zmniejsza.

Zmniejsza się aktywność fibrynolityczna osocza, spowodowana głównie zwiększeniem stężenia inhibitorów aktywatora plazminogenu PAI-1 (ponad pięciokrotnym)

i PAI-2 [1]. Zmiany te z jednej strony zabezpieczają ciążną przed dużą utratą krwi w czasie porodu, jednak sześciokrotnie wzrasta ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych w czasie ciąży. Zmiany te utrzymują się do ok. 8 tygodni po porodzie.

Wybór zastawki

Pierwsze doniesienie o ciąży i porodzie u chorej z wszczepioną sztuczną zastawką (Starr-Edwards w pozycji mitralnej) pochodzi z 1966 roku [2].

Przy wyborze odpowiedniej zastawki dla młodych kobiet planujących rodzinę należy uwzględnić to, że zastawki mechaniczne, szczególnie dawne modele,

stwarzają duże ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, natomiast mają większą trwałość.

Zastawki biologiczne tego ryzyka są pozbawione, ale zdaniem wielu autorów charakteryzują się mniejszą trwałością – według najnowszych danych brytyjskiego rejestru UKHVR 3-17 lat po porodzie ok. 24% wymagało reoperacji z powodu zmian degeneracyjnych [3].

Zdaniem Elkayam [4,5] nowe dwupłatkowe zastawki mechaniczne charakteryzują się dużą trwałością, doskonałym profilem hemodynamicznym i względnie małym ryzykiem powikłań zakrzepowych przy właściwie prowadzonym leczeniu przeciwkrzepliwym. Ponieważ trwałość jest głównym czynnikiem decydującym o wyborze wszczepianej zastawki, młodej pacjentce, która będzie ściśle stosować się do zaleceń antykoagulacji, należy wszczepić sztuczną zastawkę.

W przypadku przewidywanych trudności prowadzenia leczenia przeciwkrzepliwego lub przeciwwskazań do jego stosowania zaleca się wszczepienie zastawki biologicznej, z preferencją zastawki homogennej w pozycji aortalnej.

Leczenie przeciwzakrzepowe

Trudnym zagadnieniem jest prowadzenie leczenia przeciwzakrzepowego w ciąży, dlatego ciężarne ze sztucznymi zastawkami zalicza się do grupy dużego ryzyka [6,7]. Leczenie powinno skutecznie chronić matkę przed powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi, a jednocześnie być bezpieczne dla płodu. Wśród ciężarnych z mechanicznymi zastawkami rejestrowano 7-23% (średnio 13%) powikłań zakrzepowo-zatorowych, 1-4% zgonów matek i 31% powikłań u płodów [3-5,8].

DOUSTNE ANTYKOAGULANTY

Najmniej powikłań zakrzepowo-zatorowych (3,9%) obserwowano u ciężarnych, które otrzymywały antykoagulanty doustne [9]. Liczne doniesienia wskazywały jednak na niekorzystny wpływ leków z grupy kumaryny na płód, które przechodząc przez łożysko, mogą powodować krwawienia domaciczne, zwiększając ryzyko samoistnych poronień i utraty płodów w 14,6-56% [3,4,10-14].

Stosowanie pochodnych kumaryny w I trymestrze ciąży (między 6 a 12 tygodniem) wiąże się z ryzykiem powstania wad rozwojowych płodu o typie embriopatii warfarynowej (0-7,4%) [13,14]. Zespół ten, pierwszy raz opisany przez Hall w 1965 roku, cechuje się zaburzeniami rozwojowymi twarzoczaszki, chondrodysplazją punktową, wodogłowie, uszkodzeniem nerwu wzrokowego, dysplazją paznokci. Obecnie uważa się, że przy właściwie kontrolowanym INR dawką warfaryny poniżej 5 mg występuje on bardzo rzadko [15,16].

Antykoagulanty doustne stosowane w II i III trymestrze mogą powodować zaburzenia OUN i narządu wzroku, takie jak: atrofia nerwu wzrokowego, zaćma, ślepotą, mikroftalmia, mikrocefalia, wodogłowie, a także opóźnienie rozwoju fizycznego i psychicznego. Częstość występujących

powikłań u noworodków jest następująca: 5-33% – martwo urodzone noworodki, 2% – wodogłowie wskutek krwawienia śródczaszkowego, 14% – powikłania neurologiczne, mniejsza masa urodzeniowa (3166 vs 3411 g). Porody przedwczesne występowały dwukrotnie częściej (16 vs 7,6%) u matek przyjmujących doustne antykoagulanty. U 4% dzieci stwierdzano mały iloraz inteligencji [17].

HEPARYNY

Heparyna niefrakcjonowana (UFH) i heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH) nie przechodzą przez barierę łożyskową. Opracowania dotyczące stosowania heparyn niefrakcjonowanych podskórnie w czasie ciąży wykazały, że częstość powikłań zakrzepowo-zatorowych i krwotocznych jest nawet czterokrotnie większa u chorych leczonych heparyną niż antykoagulantami doustnymi i wynosi 8-33% [8,9,12,16,18-20].

Wykazano, że śmiertelność ciężarnych była największa wśród chorych leczonych heparyną (15%) w porównaniu ze śmiertelnością chorych leczonych antykoagulantami doustnymi przez całą ciążę (1,8%). Wśród ciężarnych, u których w I trymestrze odstawiono antykoagulanty doustne i zastąpiono je heparyną, śmiertelność wynosiła 4,2% [9].

Jako alternatywę dla leczenia przeciwzakrzepowego wprowadzono heparyny drobnocząsteczkowe, charakteryzujące się w porównaniu z heparyną niefrakcjonowaną dłuższym okresem półtrwania, większą biodostępnością, mniejszym odsetkiem powikłań krwotocznych, mniejszą częstością występowania trombocytopenii (UFH – 3%) i osteoporozy (UFH – 2,2%).

Wobec braku możliwości szybkiego odwrócenia działania LMWH zaleca się ich odstawienie co najmniej 18-24 godzin przed planowanym porodem i zamianę na heparynę niefrakcjonowaną lub rozważenie wykonania elektrywnego cięcia cesarskiego [21].

Istnieją doniesienia o występowaniu, również wśród leczonych LMWH w czasie ciąży, zakrzepicy sztucznych zastawek (7-8,6%) [11,21-24], powikłań zakrzepowo-zatorowych (7,1-12,3%), powikłań u płodów i noworodków (43%) [23]. Ze względu na obserwowane zakrzepy na sztucznej zastawce u ciężarnych przy stosowaniu heparyn drobnocząsteczkowych wysunięto w 2002 roku zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa ich stosowania i konieczność monitorowania leczenia poziomem aktywności anty-Xa [25].

Obecnie nie ma danych o bezpieczeństwie i skuteczności zastosowania bezpośrednich inhibitorów trombiny, a także fondaparinyksu u ciężarnych z wszczepionymi sztucznymi zastawkami.

W 2004 roku ukazała się praca Barbour [26], w której wykazano, że dawkowanie heparyn drobnocząsteczkowych u ciężarnych na podstawie masy ciała jest niewystarczające. Przy podawaniu 100 j/kg dalteparyny 2 razy na dobę tylko 54% ciężarnych osiągnęło terapeutyczne stężenie szczytowe (peak) anty-Xa (oznaczone

4 godziny po podaniu heparyny), a 30% wymagało już wyjściowo dawki 140 j/kg. W 30 tygodniu ciąży tylko 12% ciężarnych przy dawce 100 j/kg miało terapeutyczne stężenie szczytowe anty-Xa, 38% wymagało dawki 120 j/kg, a 50% – 140 j/kg. Aż 85% ciężarnych wymagało zwiększenia dawki LMWH, aby utrzymać terapeutyczne stężenie szczytowe anty-Xa (u 62% dawkę zwiększono jednokrotnie, a u 23% – dwukrotnie). Co więcej, stężenia minimalne (trough, pre-dose) (przed podaniem heparyny) tylko u 9% ciężarnych mieściły się w zakresie 0,5-1,0 U/ml – mimo terapeutycznych wartości szczytowego stężenia anty-Xa. W ciąży dochodzi do zmiany farmakokinetyki heparyn drobnocząsteczkowych. Obserwacje te mogą tłumaczyć powstawanie masywnych zakrzepów na sztucznych zastawkach u ciężarnych [27].

Wytyczne leczenia przeciwzakrzepowego u ciężarnych ze sztucznymi zastawkami

Mimo wielu opracowań nadal brakuje jednolitych wytycznych prowadzenia leczenia przeciwzakrzepowego u ciężarnych ze sztucznymi zastawkami. Poniżej przedstawiono schematy leczenia według American College of Chest Physicians (2008) i ACC/AHA (2006/2008) oraz Grupy Roboczej Wad Zastawkowych Serca Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (2007).

Według rekomendacji American College of Chest Physicians [28] przedstawiają się następująco:

1. Heparyna niefrakcjonowana (UFH) lub drobnocząsteczkowa (LMWH) powinna być podawana co 12 godzin podskórnie do 13 tygodnia ciąży, następnie należy włączyć doustne antykoagulanty w II i III trymestrze ciąży, i ponownie przejść na heparynę przed porodem lub
2. Heparynę niefrakcjonowaną (UFH) należy podawać co 12 godzin podskórnie przez całą ciążę lub
3. Heparynę drobnocząsteczkową (LMWH) należy podawać co 12 godzin podskórnie przez całą ciążę.

Dawki heparyny niefrakcjonowanej (UFH) ustala się w zależności od czasu aktywacji częściowej tromboplastyny (activated partial thromboplastin time, APTT) oznaczonego po 6 godzinach od podania heparyny (powinien być wydłużony co najmniej dwukrotnie w porównaniu z wartością wyjściową) lub pod kontrolą aktywności anty-Xa (wymagany poziom: 0,35-0,70 U/ml). Początkowa dawka heparyny podskórnie powinna wynosić 17 500-20 000 jednostek co 12 godzin.

Heparyna drobnocząsteczkowa (LMWH) podawana jest w dawkach ustalanych w zależności od aktywności anty-Xa oznaczanej po 4 godzinach od podania heparyny (wymagany poziom aktywności anty-Xa wynosi około 1,0 U/ml), początkowa dawka heparyny ustalana jest w zależności od wagi ciała.

APTT i aktywność anty-Xa należy oznaczać na początku dwa razy w tygodniu, a następnie co dwa tygodnie [28].

W zaleceniach ACC/AHA z 2006 roku, uaktualnionych w 2008 roku [6], kładzie się nacisk na omówienie z ciężarną (oraz z jej rodziną) opcji antykoagulacji. Jeżeli zdecyduje się odstawić antykoagulanty doustne między 6 a 12 tygodniem ciąży, powinna dostawać heparynę we wlewie dożylnym lub podskórnie w dawkach dostosowanych do APTT (wydłużony co najmniej dwukrotnie) lub LMWH pod kontrolą anty-Xa (4 godziny po podaniu stężenie powinno wynosić 0,7-1,2 j/ml). W przypadku stosowania doustnych antykoagulantów INR powinien wynosić średnio 3,0, zaleca się utrzymywanie INR w przedziale 2,5-3,5. Uzasadnione jest dodatkowo podawanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego (75-100 mg) w II i III trymestrze ciąży. Nie zaleca się natomiast podawania LMWH, jeżeli nie ma możliwości kontroli anty-Xa.

Zwraca się uwagę na konieczność modyfikowania leczenia przeciwzakrzepowego w zależności od typu i pozycji wszczepionej zastawki. Duże ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych stwarzają dawne modele zastawek (Starr-Edwards, Björk-Shiley) w pozycji mitralnej, migotanie przedsionków, przebyty incydent zatorowy (tab. 1). W tej grupie chorych zaleca się stosowanie antykoagulantów doustnych już w I i kolejnych trymestrach ciąży [5,28].

Trudnym problemem klinicznym jest postępowanie z ciężarną z dysfunkcją sztucznej zastawki spowodowaną zakrzepem na zastawce. W zaleceniach z 1997 roku (Consensus Conference on Prosthetic Valve Thrombosis) leczeniem pierwszego rzutu przy braku przeciwwskazań powinno być leczenie trombolityczne [29]. Skuteczność takiego postępowania jest oceniana na 71-85%, zależy od klasy niewydolności serca wg NYHA i od lokalizacji wszczepionej zastawki. W klasie I wg NYHA skuteczność wynosiła 100%, w klasie II – 90,9%, III – 73,8% oraz 65,2% w klasie IV wg NYHA. Skuteczność była większa w przypadku zakrzepicy zastawki aortalnej w porównaniu z mitralną (83,3 vs 67,2%) [30,31]. Wszyscy autorzy zwracają uwagę na występowanie zatorów obwodowych i krwawień (18%), zgonów ciężarnych (1,2-7%), utraty płodów (5,8-12%) i nawrotu zakrzepu na zastawce (do 19,5%) [5,30,32-34]. Duża obturująca ruchoma skrzeplina na zastawce, ropień i brak skuteczności leczenia trombolitycznego to bezwzględne wskazania do leczenia operacyjnego. Obecnie nie ma dostatecznych danych potwierdzających przewagę leczenia trombolitycznego nad leczeniem chirurgicznym i przy wyborze terapii należy przede wszystkim uwzględnić dobro matki [33].

Zastawki o małym ryzyku powikłań zakrzepowo-zatorowych to obecnie wszczepiane modele zastawek (St. Jude Medical, Medtronic-Hall), sztuczne zastawki w pozycji aortalnej.

U tych chorych, według zaleceń amerykańskich, nie rekomenduje się stosowania doustnych antykoagulantów w I trymestrze ciąży, natomiast zaleca się

TABELA 1. Modyfikacje leczenia przeciwzakrzepowego w ciąży – chore z dużym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych**Dawne modele zastawek (Starr-Edwards, Björk-Shiley) w pozycji mitralnej, migotanie przedsionków, przebyty incydent zatorowy**

Doustne antykoagulanty (INR 2,5-3,5) do 35 tygodnia ciąży, a następnie UFH (APTT >2,5) lub LMWH (aktywność anty-Xa przed podaniem kolejnej dawki heparyny ok. 0,7 IU/ml) + ASA 80-100 mg/24 h

lub

UFH (APTT 2,5-3,5) lub LMWH (aktywność anty-Xa przed podaniem kolejnej dawki heparyny ok. 0,7 IU/ml) przez 12 tygodni, następnie antykoagulanty doustne (INR 2,5-3,5) do 35 tygodnia ciąży, a następnie UFH lub LMWH + ASA 80-100 mg/24 h

TABELA 2. Modyfikacje leczenia przeciwzakrzepowego w ciąży – chore z małym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych**Obecne modele zastawek (St. Jude Medical, Medtronic-Hall), sztuczna zastawka w pozycji aortalnej**

UFH (APTT >2,0-3,0) lub LMWH (aktywność anty-Xa przed podaniem kolejnej dawki heparyny ok. 0,6 IU/ml) przez 12 tygodni, potem doustne antykoagulanty (INR 2,5-3,0) do 35 tygodnia ciąży, a następnie UFH lub LMWH aż do porodu

lub

UFH (APTT >2,0-3,0) lub LMWH (aktywność anty-Xa przed podaniem kolejnej dawki heparyny ok. 0,6 IU/ml) przez całą ciążę

heparyny niefrakcjonowane lub drobnocząsteczkowe (tab. 2) [5].

Zalecenia Grupy Roboczej Wad Zastawkowych Serca Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [7] opublikowane w 2007 roku różnią się od powyższych. Podkreśla się w nich, że podawanie heparyny przez całą ciążę stwarza duże ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, zgonów ciążarnych i utraty płodów, wobec czego nie powinno być zalecane przez cały okres ciąży.

Według rekomendacji Grupy Roboczej Wad Zastawkowych Serca Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (Working Group on Valvular Heart Disease European Society of Cardiology) zalecenia przedstawiają się następująco:

1. W I trymestrze wybór leczenia przeciwzakrzepowego powinien uwzględniać preferencje ciężarnej, którą należy dokładnie poinformować o sposobie leczenia, bezpieczeństwie i groźących powikłaniach. W przypadku wyboru heparyny niefrakcjonowanej zalecana jest częsta kontrola APTT (powinien być wydłużony 2-3 razy).
2. Leczenie warfaryną do 36 tygodnia ciąży zaleca się pod warunkiem, że w I trymestrze wymagana jest dawka ≤ 5 mg/dobę (docelowy INR jest taki sam jak przed ciążą), a następnie podawanie heparyny aż do porodu (pod kontrolą APTT wydłużonego 2-3 razy).
3. Stosowania LMWH nie można zalecać na podstawie obecnie dostępnych informacji.

W czasie porodu zaleca się następujące postępowanie:

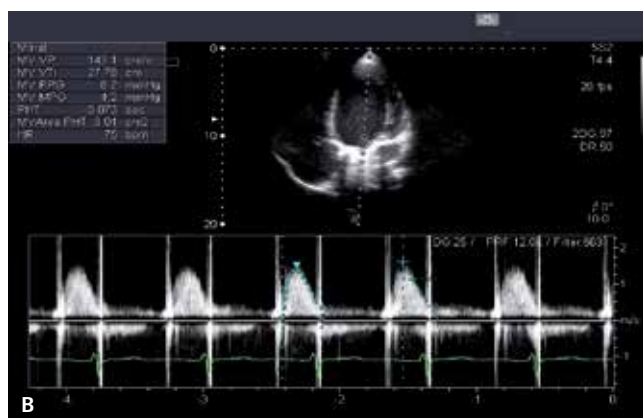
- heparynę należy odstawić na początku porodu i ponownie włączyć 4-6 godzin po porodzie, w zależności od hemostazy,

- doustne antykoagulanty należy włączyć po 24 godzinach po porodzie,
- w przypadku wystąpienia akcji porodowej u ciężarnej zażywającej antykoagulanty doustne zaleca się wykonanie cięcia cesarskiego (przy INR <2,0), poród drogami natury zagraża krwawieniem śródczaszkowym u noworodka,
- poród drogami natury może być zalecany u ciężarnych, u których odstawił antykoagulanty doustne, z prawidłową czynnością sztucznej zastawki, bez towarzyszących istotnych innych wad serca i upośledzenia funkcji lewej komory,
- możliwe jest wykonanie znieczulenia zewnątrzoponowego.

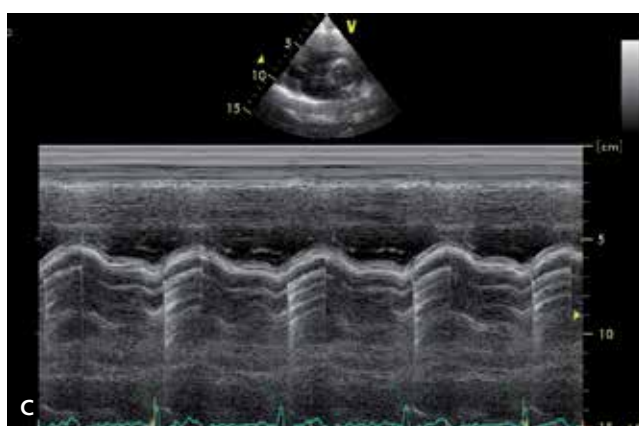
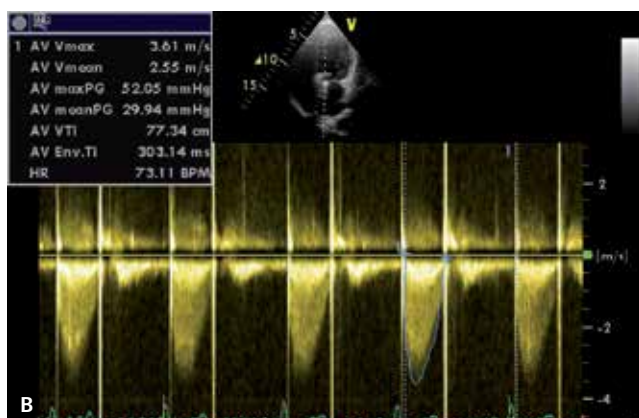
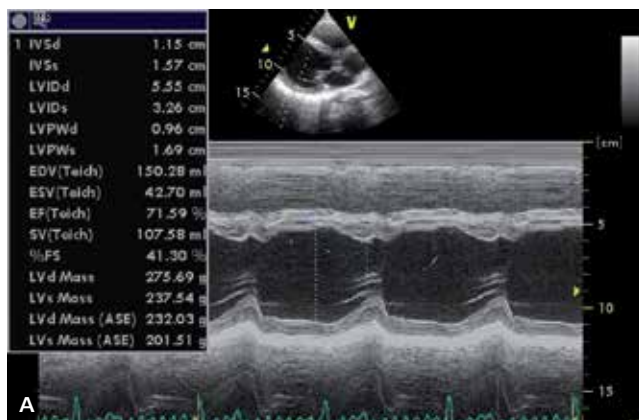
W okresie okołoporodowym wskazana jest antybiotykoterapia w celu profilaktyki infekcyjnego zapalenia wsierdza.

U ciężarnych ze sztucznymi zastawkami w III i IV klasie czynnościowej wg NYHA istnieje konieczność hospitalizacji w okresach największego przeciążenia hemodynamicznego. Przyczyną gwałtownego pogorszenia w ciąży może być wystąpienie napadowego migotania przedsionków. Postępowaniem z wyboru w niestabilnym hemodynamicznie migotaniu przedsionków z szybką czynnością komór jest kardiowersja elektryczna.

Badanie echokardiograficzne powinno być wykonywane w każdym trymestrze w celu oceny czynności wszczepionej zastawki oraz adaptacji układu krążenia do zwiększonego przeciążenia objętościowego. Oceniając czynność sztucznej zastawki, należy pamiętać, że zwiększenie objętości krwi krążącej zwiększa przepływ i gradient przez wszczepione zastawki. W przypadku dużych



RYCINA 1. [A] Zapis przepływu przez sztuczną zastawkę mitralną SJM 29M. Chora w 31 tygodniu ciąży: gradient maksymalny 17,5 mm Hg, średni 5,3 mm Hg. [B] Badanie po porodzie: gradient maksymalny 8,2 mm Hg, średni 4,2 mm Hg.



RYCINA 2. Chora ze sztuczną zastawką aortalną St. Jude Medical 21A (19 tydzień ciąży). [A] Prawidłowa wielkość (LVIDd 33 mm, LVIDd 55,5 mm) i kurczliwość lewej komory, (EF 72%). [B] Wzrost gradientu przez zastawkowy: gradient maksymalny 52 mm Hg, gradient średni 30 mm Hg. [C] Prawidłowy zapis dysków sztucznej zastawki (badanie M-mode).

rozmiarów zastawek zwiększenie gradientu jest niewielkie (ryc. 1). Trudności diagnostyczne istnieją u chorych z wszczepionymi małymi rozmiarami zastawek, u których w czasie ciąży występuje zjawisko niezgodności hemodynamicznej, charakteryzujące się znacznym wzrostem gradientu (ryc. 2) [13,19].

Wszczepione zastawki homogenne charakteryzują się małym gradientem ciśnienia przez całą ciążę i według danych piśmiennictwa oraz własnych obserwacji nie ulegają przyspieszonej degeneracji w czasie ciąży [3,13,35-37].

Podsumowanie

1. Niepowikłany przebieg ciąży u chorych z wszczepionymi sztucznymi zastawkami jest uwarunkowany prawidłową funkcją zastawki i niezaburzoną czynnością lewej komory.
2. Prawidłowo prowadzone i monitorowane leczenie przeciwzakrzepowe pozwala zmniejszyć częstość powikłań zakrzepowo-zatorowych u matki i ryzyko embriopatii warfarynowej u noworodków.

Piśmiennictwo

1. Norwitz ER, Edusa V, Shin Park J. Maternal physiology and complications of multiple pregnancy. *Semin Perinatol* 2005; 29: 338-348.
2. DiSaia PJ. Pregnancy and delivery of a patient with a Starr-Edwards mitral valve prosthesis: report of a case. *Obstet Gynecol* 1966; 28: 469-472.
3. Shannon MS, Edwards MB, Long F, et al. Anticoagulant management of pregnancy following heart valve replacement in the United Kingdom, 1986-2002. *J Heart Valve Dis* 2008; 17(5): 526-532.
4. Elkayam U. Pregnancy and cardiovascular disease. W: *Heart Disease. A textbook of Cardiovascular Medicine*, 7th ed., E. Braunwald red. WB Saunders Company, Philadelphia 2005: 1965-1984.
5. Elkayam U, Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy. Part II: Prosthetic valves. *J Am. Coll. Cardiol* 2005; 46: 403-410.
6. 2008 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease). *J Am Coll Cardiol* 2008 (13); 52: e1-142.
7. Guidelines on the management of valvular heart disease. The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 230-268.
8. Sbarouni E, Oakley CM. Outcome of pregnancy in women with valve prosthesis. *Br Heart J* 1994; 71: 196-201.
9. Chan WC, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves. A systematic review of the literature. *Arch Intern* 2000; 160: 191-196.
10. Srivastava AR, Modi P, Sahi S, et al. Anticoagulation for pregnant patients with mechanical heart valves. *Ann of Cardiac Anaesthesia* 2007; 10: 95-107.
11. Abildgaard U, Sandset PM, Hammerstrøm J, et al. Management of pregnant women with mechanical heart valve prosthesis: Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin. *Thrombosis Research* 2009; 124: 262-267.
12. Yamak B, Emir M, Ulus TA, et al. Pregnancy with St. Jude Medical mitral valve prosthesis. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2000; 8: 127-129.
13. Leśniak-Sobelga A, Tracz W, Kostkiewicz M, et al. Clinical and echocardiographic assessment of pregnant women with valvular heart diseases – maternal and fetal outcome. *Int J Cardiol* 2004; 94: 15-23.
14. Kim BJ, An SJ, Shim SS, et al. Pregnancy outcomes in women with mechanical heart valves. *J Reprod Med* 2006; 51(8): 649-654.
15. Vitale N, De Feo M, De Santo LS, et al. Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1637-1641.
16. Khamooshi AJ, Kashfi F, Hoseini S, et al. Anticoagulation for prosthetic heart valves in pregnancy. Is there an answer? *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2007; 15(6): 493-496.
17. Wesseling J, Van Driel D, Heymans HS, et al. Coumarins during pregnancy: Long-term effects on growth and development of school-age children. *Thromb Haemost* 2001; 85: 609-613.
18. Hanania G. Management of anticoagulants during pregnancy. *Heart* 2001; 86(2): 125-126.
19. Leśniak A, Tracz W, Podolec P, et al. Przebieg ciąży u chorych z wadami serca. *Folia Cardiol.* 2001; 8: D17- 24.
20. Dyke DBS, Iqic PG. Management of prosthetic heart valve anticoagulation in pregnancy. *ACC Curr J Rev* 2003; 4: 17-22.
21. Trimm JR, Hung L, Rahimtoola SH. Artificial heart valves. W: *Heart disease in pregnancy*. Oakley C and Warnes CA. Blackwell Publishing, 2nd ed. 2007: 104-121.
22. Oran B, Lee-Parritz A, Ansell J. Low molecular weight heparin for the prophylaxis of thromboembolism in women with prosthetic mechanical heart valves during pregnancy. *Thromb Haemost* 2004; 92: 747-751.
23. Yinon Y, Siu SC, Warshafsky C, et al. Use of low molecular weight heparin in pregnant women with mechanical heart valves. *Am J Cardiol* 2009 Nov 1; 104(9): 1259-63.
24. McLintock C, McCowan LM, North RA. Maternal complications and pregnancy outcome in women with mechanical prosthetic heart valves treated with enoxaparin. *BJOG*.2009 Nov; 116(12): 1585-1592.
25. FDA Med Watch. Available at: www.fda.gov/medwatch (accessed July 20, 2002).
26. Barbour LA, Oja JL, Schulz 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.
27. Ginsberg JS, Chan WS, Bates SM, et al. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves. *Arch Intern Med* 2003; 163: 694-698.
28. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, et al. Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 844S-886S.
29. Lengyel M, Fuster V, Keltai M, et al. Guidelines for management of left-sided prosthetic valve thrombosis: a role for thrombolytic therapy. Consensus Conference on Prosthetic Valve Thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1521- 1526.
30. Choi C, Midwall S, Chaille P, et al. Treatment of Mechanical Valve Thrombosis during Pregnancy. *Clin Cardiol* 2007; 30: 271-276.
31. Kotler PT, Arom KV. Thrombolytic therapy of left-sided prosthetic valve thrombosis. *Chest* 1995; 108(6): 1683-1689.
32. Tong AT, Roudaut R, Ozkan M, et al. Transesophageal echocardiography improves risk assessment of thrombolysis of prosthetic valve thrombosis: results of the international PRO-TEE registry. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 77-84.
33. James AH. Pregnancy and thrombotic risk. *Crit Care Med* 2010; 38 (suppl.): S57-S63.
34. Leonhardt G, Gaul C, Nietsch HH, et al. Thrombolytic therapy in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 21: 271-276.
35. Denbow CE, Matadial L, Sivapragasam S, et al. Pregnancy in patients after homograft cardiac valve replacement. *Chest* 1983; 83 (3): 540-542.
36. North RA, Sadler L, Stewart AW, et al. Long-term survival and valve-related complications in young women with cardiac valve replacements. *Circulation* 1999; 99: 2669-2676.
37. Sadler L, McCowan L, White H, et al. Pregnancy outcomes and cardiac complications in women with mechanical, bioprosthetic and homografts valves. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107(2): 245-253.