

Leczenie przeciwkrzepliwe w czasie ciąży u kobiet z implantowanymi protezami zastawkowymi

Anticoagulation during pregnancy in women with implanted heart valve prostheses

Olga Trojnarska, Karolina Plaskota

I Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny, Poznań

WSTĘP

Leczenie przeciwkrzepliwe w czasie ciąży stanowi duże wyzwanie dla lekarzy zajmujących się kobietami w tym ważnym dla nich okresie życia. Głównym celem terapii jest zminimalizowanie ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych u matki przy zachowaniu bezpieczeństwa płodu. Osiągnięcie tego zamierzenia okazuje się jednak niezmiernie trudne. Czynnikiem dodatkowo obciążającym jest charakterystyczny dla ciąży stan wzmożonej krzepliwości. O złożoności problemu świadczy fakt, że jak dotąd ekspertom nie udało się ustalić jednolitych wskazań terapeutycznych.

PATOFIZJOLOGIA KRZEPNIĘCIA W CZASIE CIĄŻY

Fizjologiczny w tym okresie wzrost stężenia estrogenów powoduje efekt prozakrzepowy poprzez stymulowanie wątrobowej syntezy czynników krzepnięcia (fibrynogenu, czynników VII, VIII, IX, X, XII). Jednocześnie poprzez zmniejszenie stężenia antytrombiny III, białka S i narastanie oporności na działanie białka C, maleje aktywność przeciwzakrzepowa. Ze względu na wzrost aktywności działania inhibitora plazminogenu (PAI-1) oraz, produkowanego przez łożysko, PAI-2 zmniejsza się także aktywność fibrynolityczna. Wzrost ciśnienia hydrostatycznego w naczyniach żylnych, uciśniętych przez powiększoną macicę, powoduje uszkodzenie integralności śródbłonna naczyniowego, a zwolniony przepływ w tych naczyniach nasila procesy migracji, agregacji i adhezji płytek krwi [1]. Przedstawione adaptacyjne zmiany koagulologiczne i hemodynamiczne zabezpieczają kobietę i płód przed utratą krwi w czasie ciąży oraz porodu, co jednocześnie wiąże się z ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych i stanowi istotny problem terapeutyczny u kobiet w ciąży z wszczepionymi protezami zastawkowymi. Współcześnie dysponujemy dwo-

ma ich rodzajami: biologiczną i mechaniczną. Większość danych na temat bioprotez opiera się na obserwacjach pacjentów z najczęściej obecnie stosowanymi heterograftami świrskimi [2]. Zaletą tych zastawek jest mała trombogenność i brak konieczności przewlekłego przyjmowania leków przeciwkrzepliwych. Zastawki te ulegają jednak wczesnym zmianom degeneracyjnym, które są obserwowane już po kilku latach od operacji [2–4]. Ryzyko tego zjawiska jest najwyższe w przypadku protez wszczepionych w pozycję mitralną [2]. Młody wiek w czasie implantacji protezy zastawkowej przyspiesza jej niszczenie prawdopodobnie ze względu na bardziej dynamiczny metabolizm wapnia [4]. Nierozwiązaną jak dotąd kwestią pozostaje potencjalny wpływ samej ciąży na nasilenie procesów degeneracyjnych. Część autorów obserwuje takie zjawisko [3–5], inni natomiast mu przeczą [2, 6, 7]. Zastosowanie bioprotezy u kobiet w wieku reprodukcyjnym pozwala uniknąć leczenia przeciwkrzepliwego, wiąże się jednak z nieuchronnością jej wymiany operacyjnej. Elkayam i Bitar [3] uważają, że połowa kobiet będzie wymagała z tego powodu reoperacji w ciągu 10 lat od wszczepienia bioprotezy. Ponadto należy pamiętać, że wczesna śmiertelność pooperacyjna takiego zabiegu jest wysoka, wynosi bowiem od 3,8% [8] do 8,7% [5]. Pewne nadzieje wiąże się z zastawkami bezstentowymi, lecz ich obserwacja, zwłaszcza u kobiet w ciąży, jest znikoma [9]. Obecnie stwierdza się dobre rezultaty po wszczepieniu homograftów zastawek aortalnych, których wytrzymałość przewyższa heterografty [2, 10]. Alternatywą dla bioprotez są protezy mechaniczne, które cechują się doskonałą wytrzymałością i nie podlegają procesom szybkiej degeneracji. Są jednak trombogeniczne i wymagają przewlekłego stosowania leków przeciwkrzepliwych. Antagoniści witaminy K są niezaprzeczalnie najskuteczniejszymi antykoagulantami zapobiegającymi zakrzepicy protezy zastawki mecha-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Karolina Plaskota, I Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny, ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań, e-mail: kipk4@tlen.pl

Praca wpłynęła: 26.06.2011 r. Zaakceptowana do druku: 12.09.2011 r.

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

nicznej implantowanej u matki, lecz ich stosowanie wiąże się z ryzykiem niekorzystnego oddziaływania na płód [4, 10–15]. Przyczyną tego zjawiska jest mała masa cząsteczkowa leku, sprawiająca, że z łatwością przechodzi on przez łożysko [15]. Dodatkowo, ze względu na niedojrzałość wątroby płodu, zmniejsza się związany z koniugacją do bilirubiny metabolizm pochodnych kumaryny, wydłużając czas działania leku. Mniejsza jest również endogenna synteza albumin i czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K. Wszystkie te czynniki sprawiają, że aktywność pochodnych kumaryny jest wyższa u płodu niż u matki, co zwiększa ryzyko powikłań krwotocznych u dziecka [16]. Wybitna znawczyni tematu — Celia Oakley [17] uważa, iż właśnie ten mechanizm jest odpowiedzialny za przedwczesne porody, krwotoki łożyskowe i spontaniczne poronienia. Doustne antykoagulanty zaburzają również metabolizm tkanki chrzęstnej, powodując typowe zniekształcenia twarzoczaszki, określane mianem *nasal hypoplasia* [16]. Długoletnie obserwacje wykazały ponadto nieznaczne stopnia obniżenie poziomu inteligencji u dzieci kobiet przyjmujących w czasie ciąży pochodne witaminy K [18, 19]. Częstość występowania omawianych powikłań u płodu Chan i wsp. [11] szacują na 6,4%, natomiast Cotrufo i wsp. [20] na 5,5% żywo urodzonych dzieci. Odsetki te wydają się jednak niedoszacowane, co wynika z retrospektywnego charakteru badań oraz braku oceny histopatologicznej poronionych płodów [3]. Racjonalne wydaje się określanie tych wartości na 4–10% [12, 13]. Z badania Vitale i wsp. [21], przeprowadzonego w dużej, bo wynoszącej 58 ciąż u kobiet z implantowaną mechaniczną protezą zastawkową, wynika, że częstość występowania embriopatii warfarynowej zależy od dawki stosowanego leku, wskazując na 5 mg jako wartość bezpieczną. Wiadomo jednocześnie, że dawka konieczna do utrzymania prawidłowej wartości INR w czasie ciąży nie zmienia się. Istnieją jednak również badania, których wyniki nie potwierdzają zależności występowania embriopatii warfarynowej od dawki pochodnych kumaryny [10, 22]. Większość dostępnych opracowań dotyczących antagonistów witaminy K opiera się na obserwacji działania warfaryny [2, 3, 11, 12]. Ocenia się, że 5 mg warfaryny odpowiada dawce ok. 2,5 mg, często w Polsce stosowanego, acenokumarolu. Bezpieczna wydaje się więc u kobiet w ciąży dawka nieprzekraczająca 2 mg tego leku na dobę [23]. W związku z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w trakcie stosowania doustnych antykoagulantów w czasie ciąży i groźnych powikłań krwotocznych w okresie okołoporodowym, określanych na 20%, szacuje się, że jedynie 70% ciąż może zakończyć się urodzeniem zdrowego dziecka [24].

Niekorzystne działanie pochodnych kumaryny stworzyło konieczność poszukiwania alternatywnych sposobów prowadzenia terapii przeciwkrzepliwych możliwych do zastosowania w ciąży. Bazując na dobrych rezultatach stosowania heparyn u kobiet w ciąży chorujących na zespół antyfosfolipidowy, trombofilię i żylną chorobę zakrzepowo-zatorową,

zaczęto stosować je również w populacji ciężarnych z implantowanymi mechanicznymi protezami zastawkowymi [25, 26]. W odróżnieniu od antagonistów witaminy K, heparyny nie przenikają przez barierę łożyskową, nie wykazują więc działania teratogennego [27]. Ich stosowanie wiąże się jednak z ryzykiem innych działań niepożądanych — powikłań krwotocznych, małopłytkowości indukowanej heparyną czy osteoporozy [27]. Dowiedziono, że mimo długotrwałej terapii to ostatnie powikłanie w czasie ciąży nie występuje częściej niż w populacji ogólnej [28]. Z kolei będąca stanem zagrożeniem życia trombocytopenia, występuje jedynie u 1% omawianych pacjentek, najczęściej między 5. a 14. dniem leczenia [29]. Głównym problemem związanym ze stosowaniem heparyn jest ich znacznie mniejsza od pochodnych kumaryny skuteczność przeciwzakrzepowa [11, 12, 30]. Bardzo niebezpiecznym, często śmiertelnym tego efektem, jest zakrzepica na protezie zastawkowej, obserwowana najczęściej, gdy lek ten jest stosowany przez cały okres ciąży [2, 10, 11]. U kobiet ciężarnych ugruntowaną pozycję mają heparyny niefrakcjonowane [25, 26]. Ze względów praktycznych wynikających z długotrwałości przyjmowania oraz ryzyka infekcji w trakcie ich podawania dożylnego, są one stosowane drogą podskórną w dwóch dawkach podzielonych aż do 40 000 jm/d. Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) oznaczony 4–6 h po iniekcji powinien wynosić co najmniej 2-krotność wartości wyjściowych [3, 31]. Zapotrzebowanie na tak wysokie dawki heparyn niefrakcjonowanych wynika z zmienionej w czasie ciąży biodostępności tego leku, powodując zjawisko tzw. „oporności na heparynę” [32].

Poszukując doskonalszych i jednocześnie łatwiejszych w stosowaniu sposobów terapii, jako alternatywną formę antykoagulacji zaproponowano podawanie heparyn drobnocząsteczkowych, ponieważ cechują się one lepszą biodostępnością, dłuższym czasem półtrwania i niższym ryzykiem trombocytopenii niż heparyny niefrakcjonowane. W długotrwałym stosowaniu nie powodują też istotnej utraty masy kostnej. Należy jednak pamiętać, że w trakcie ich przyjmowania mogą pojawić się reakcje alergiczne [27]. Badania farmakokinetyki heparyn drobnocząsteczkowych wskazują, że ze względu na zwiększenie wolemii ich klirens rośnie wraz ze wzrostem wieku ciążowego [32, 33]. Stosowanie długoterminowe może jednak powodować kumulację dawek [30, 33]. Z tego powodu efekt ich działania powinien być ściśle monitorowany poprzez oznaczanie stężenia czynnika anty-Xa, który powinien być relatywnie wysoki i wynosić 0,8–1,2 jm./ml. Pomiar należy wykonać 4–6 h po iniekcji leku [3, 31]. Zaleca się cotygodniowe oznaczanie stężenia omawianego czynnika [3, 31]. Stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych w ciąży budzi jednak ciągle wiele kontrowersji. Sławne randomizowane badanie zakładające analizę porównawczą bezpieczeństwa i skuteczności leczenia warfaryną, enoksaparyną i heparyną niefrakcjonowaną, zaplanowane na 110 pacjentek, wstrzymano po obserwacji 12 ciężarnych, u których stoso-

wano enoksaparynę. Doszło bowiem do zakrzepicy zastawki mechanicznej u 2 z nich [34]. Dokładna analiza badania wykazała jednak suboptymalną dawkę heparyn drobnocząsteczkowych, średnia aktywność czynnika anty-Xa nie przekraczała 0,6 j.m./ml [31]. W dobrze zaplanowanym, prospektywnym badaniu nie uzyskano więc odpowiedzi na pytanie o bezpieczeństwo stosowania heparyn drobnocząsteczkowych u kobiet w ciąży. Metaanaliza publikacji dotyczących tego tematu potwierdziła, że poważne powikłania zakrzepowo-zatorowe występowały wprawdzie aż u 12% leczonych nimi pacjentek, lecz jeśli odrzucić opisy przypadków, fatalne rezultaty ich stosowania wystąpiły jedynie u 5,9% ciężarnych i w większości wiązały się one ze złym monitorowaniem poziomu aktywności czynnika anty-Xa [33]. Coraz częściej uważa się, iż właśnie nieprawidłowe stosowanie, a nie samo użycie heparyn drobnocząsteczkowych jest przyczyną opisywanych powikłań zakrzepowo-zatorowych [33]. Przeczą temu jednak wyniki opublikowanych badań prospektywnych, z których wynika, że zakrzepica zakończona zgonem 1 spośród 17 pacjentek, które zdecydowały się na ciążę z antykoagulacją za pomocą heparyn drobnocząsteczkowych, nie była na pewno związana z nieadekwatną dawką leku i wystąpiła na potencjalnie mniej trombogennej zastawce, implantowanej w pozycji aortalnej [35]. W tej sytuacji, na dzisiejszym poziomie wiedzy, nie jest możliwe jednoznaczne potwierdzenie lub wykluczenie skuteczności działania heparyn drobnocząsteczkowych w populacji ciężarnych kobiet z wszczepionymi sztucznymi zastawkami. Ze względu jednak na brak „twardych” dowodów przeciwko terapii tymi lekami oraz ich bardzo dobry profil farmakokinetyczny eksperci amerykańscy dopuścili je do stosowania u pacjentek w ciąży z protezami zastawkowymi [36]. W opublikowanych w ubiegłym roku wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących postępowania w czasie ciąży u kobiet z chorobami sercowo-naczyniowymi po raz pierwszy dopuszczono możliwość ich stosowania [31]. Nie jest natomiast zalecane dodanie do leczenia kwasu acetylosalicylowego [31]. Reasumując, wyniki obserwacji rezultatów stosowania heparyn dowodzą, że choć leki te nie powodują działania teratogennego, to wykazują niestety znacznie mniejszą skuteczność przeciwzakrzepową [5, 12, 13].

Kompromisowym rozwiązaniem jest więc wdrożenie najczęściej w praktyce stosowanego reżimu: warfaryna do 6. tygodnia ciąży, heparyna do 12. tygodnia ciąży, a następnie powrót do pochodnych kumaryny, które powinny być odstawione po 35. tygodniu ciąży. Na podstawie największej jak dotychczas opublikowanej metaanalizy liczącej 976 kobiet z implantowanymi protezami mechanicznymi, które przeżyły 1234 ciążę, Chan i wsp. [11] podjęli próbę porównania bezpieczeństwa i skuteczności 3 możliwych modeli leczenia przeciwkrzepliwego. Wyniki tego badania wskazują, że stosowanie pochodnych kumaryny przez całą ciążę wiąże się z 6,4-procentowym ryzykiem wystąpienia embriopatii,

podczas gdy ich niestosowanie w ciągu pierwszego trymestru zmniejsza to ryzyko o połowę. Poważne powikłania zakrzepowo-zatorowe, w tym zakrzepica zastawki, jest obserwowana najczęściej, bo aż u 1/3 populacji, gdy przez cały okres ciąży są stosowane heparyny. Trzeba jednak podkreślić, że ten sposób leczenia stosowało zaledwie 21 pacjentek, co zmniejsza istotnie wiarygodność sformułowanych wniosków. Częstość tych powikłań jest najmniejsza (3,9%), gdy przez całą ciążę jest stosowana warfaryna, gdy zaś podaje się ją jedynie w drugim trymestrze ryzyko to wzrasta 3-krotnie. Porażenia zdarzają się w ok. 30% ciąż, we wszystkich modelach terapeutycznych. Niezależnie jakim sposobem leczona jest pacjentka, ryzyko jej zgonu w czasie ciąży jest wysokie, bo wynosi aż 2–4%. Kobiety z protezą mechaniczną muszą więc być świadome ryzyka ciąży, zanim się na nią zdecydują.

Uwzględniając wszystkie powyższe dane, Elkayam i Bitar [3] zaproponowali schematy leczenia przeciwkrzepliwego oparte na potencjalnym ryzyku powikłań zakrzepowo-zatorowych u ciężarnej. U chorych wysokiego ryzyka, tych z implantowanymi „starymi” protezami zastawkowymi w pozycji miralnej, z migotaniem przedsionków i wywiadem zakrzepowo-zatorowym zalecają warfarynę nieprzerwanie przez całe 35 tygodni ciąży, a następnie heparynę niefrakcjonowaną. Alternatywę stanowi „klasyczna” terapia heparyną niefrakcjonowaną i następnie do 35. tygodnia warfaryną, dążąc do osiągnięcia wartości INR 2,5–3,5 oraz 2,5–3-krotnego wzrostu APTT. U chorych potencjalnie niskiego ryzyka, z „nowymi” protezami zastawkowymi i tymi wszczepionymi w pozycji aortalnej autorzy dopuszczają leczenie heparyną niefrakcjonowaną przez całą ciążę lub typowy schemat warfaryna–heparyna–warfaryna. W obu sytuacjach rekomendują umiarkowane dawki leków, pozwalające utrzymać INR w granicach 2,0–3,0 i ponad 2,5-krotny wzrost APTT ponad wartość wyjściową. Przedstawiony schemat leczenia, choć nie został zawarty we współczesnych rekomendacjach, wydaje się godny rozważenia.

OKRES OKOŁOPORODOWY

Leczenie przeciwkrzepliwie wymaga istotnych modyfikacji w okresie okołoporodowym. Ze względu na dużą częstość porodów przedwczesnych konieczne jest odstawienie warfaryny w 36. tygodniu ciąży, zastępując ją heparyną niefrakcjonowaną. Jeśli jednak poród rozpocznie się w okresie krótszym niż 2 tygodnie od zakończenia stosowania pochodnych kumaryny, ze względu na ryzyko krwawienia doczaszkowego u płodu, rozwiązanie musi być przeprowadzone metodą cięcia cesarskiego w znieczuleniu ogólnym. Konieczna jest zatem odpowiednio wczesna hospitalizacja i ściśle monitorowanie stanu matki oraz płodu. Decyzja dotycząca sposobu porodu powinna być podjęta wspólnie przez zespół doświadczonych kardiologów, położników i anestezjologów [31, 36]. Leczenie przeciwkrzepliwie po 36. tygodniu należy prowa-

dzieci przy użyciu heparyn niefrakcjonowanych, odstawiając je 4 h przed planowanym rozwiązaniem ciąży [31, 36]. Jeśli dojdzie do spontanicznej akcji porodowej u chorej przyjmującej heparyny, należy ściśle kontrolować wartość APTT i w razie konieczności podać siarczan protaminy. Trzeba pamiętać, że bezwzględnie przeciwwskazane jest w takiej sytuacji stosowanie znieczulenia dołędźwiowego. Jeśli w trakcie porodu nie wystąpiło poważne krwawienie u matki, heparyna powinna być ponownie wdrożona po 6–12 h, natomiast pochodne kumaryny po 24 h od jego zakończenia [37]. Jednym z powodów wystąpienia powikłań krwotocznych po porodzie jest zbyt wczesny powrót do leczenia antagonistami witaminy K [38]. Terapia lekami przeciwkrzepliwymi nie jest przeciwwskazana w czasie karmienia piersią, ponieważ do mleka matki przenikają tylko nieaktywne metabolity tych leków [39].

Częstość występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych w czasie ciąży ocenia się na 7% [10] do 23% [14], z czego połowę stanowi najgroźniejsze z nich — zakrzepica na protezie zastawkowej [3]. Szczególnie narażone są kobiety z wszczepionymi w pozycji mitralnej protezami starszych generacji (Bjork-Shiley, Starr Edwards) [3]. W tej sytuacji klinicznej należy rozważyć leczenie fibrynolityczne lub operacyjną wymianę zastawki. Fibrynoza stanowi obecnie terapię pierwszego rzutu ze względu na dużą, sięgającą 72%, skuteczność [38]. Niestety zastosowanie fibrynolizy wiąże się z ryzykiem powikłań krwotocznych i epizodów zatorowych [38]. W przypadku niewielkich zmian zakrzepowych oraz gdy z innych powodów fibrynoza jest bezwzględnie przeciwwskazana, można zastosować iniekcje heparyny [3]. Ostatecznym sposobem leczenia jest zabieg kardiologiczny. Niestety wiąże się on z ok. 30-procentowym ryzykiem utraty płodu wynikającym z istotnie zmniejszonej perfuzji łożyska spowodowanej zastosowaniem krążenia pozaustrojowego [40]. Z tego powodu operacyjną wymianę zastawki przeprowadza się tylko w przypadku obecności dużych skrzepin i nieskuteczności lub przeciwwskazań do leczenia fibrynolitycznego [38].

PODSUMOWANIE

Postęp cywilizacyjny, którego efektem jest pojawienie się nowych technologii medycznych, w tym umożliwiających implantację protez zastawkowych, wydłużył życie społeczeństwa. Spowodował jednocześnie zmianę trybu życia. Pojawiły się więc nowe wyzwania kliniczne związane ze stosowaniem terapii przeciwkrzepliwie i ryzykiem powikłań zatorowo-zakrzepowych. Trzeba założyć, że zjawiska te będą narastać, a wraz z nimi liczba kobiet w ciąży wymagających specjalnego postępowania terapeutycznego. Konieczne jest więc pogłębianie wiedzy dotyczącej tego zagadnienia, gromadzenie doświadczeń i ich wymiana między ośrodkami zajmującymi się tą grupą pacjentek. Walczymy bowiem jednocześnie o życie dwóch istot.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Chunilal SD, Bates SM. Venous thromboembolism in pregnancy: diagnosis, management and prevention. *Thromb Haemost*, 2009; 101: 428–438.
2. 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.
3. Elkayam U, Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy. Part II: prosthetic valves. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 46: 403–410.
4. Sbarouni E, Oakley C. Outcome of pregnancy in women with valve prostheses. *Br Heart J*, 1994; 71: 196–201.
5. Badduke BR, Jamieson WR, Miyagishima RT et al. Pregnancy and childbearing in a population with biological valvular prostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1991; 102: 179–186.
6. Avila WS, Rossi EG, Grinberg M et al. Influence of pregnancy after bioprosthetic valve replacement in young women: a prospective five-year study. *J Heart Valve Dis*, 2002; 11: 864–869.
7. Cleuziou J, Hörer J, Kaemmerer H et al. Pregnancy does not accelerate biological valve deterioration. *Int J Cardiol*, 2010; 145: 418–421.
8. Jamieson WRE, Miller DC, Akims CW et al. Pregnancy and bioprostheses: influence of structural valve deterioration. *Ann Thorac Surg*, 1995; 60 (suppl.): S282–S287.
9. Hvass U, Palatianos GM, Frassani R et al. Multicenter study of stentless valve replacement in the small aortic root. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1999; 117: 267–272.
10. Sadler L, Mc Cowan L, White H et al. Pregnancy outcomes and cardiac complications in women with mechanical, bioprosthetic and homograft valves. *BJOG*, 2000; 107: 245–253.
11. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systemic review of the literature. *Arch Intern Med*, 2000; 160: 191–196.
12. Salazar E, Zajarias A, Gutierrez N et al. The problem of cardiac valve prostheses, anticoagulants and pregnancy. *Circulation*, 1994; 70 (suppl. I): I169–I177.
13. Born D, Martinez EE, Almeida PAM et al. Pregnancy in patients with prosthetic heart valves. The effects of anticoagulation on mother, fetus and neonate. *Am Heart J*, 1992; 124: 413–417.
14. Hanania G, Thomas D, Michel PL et al. Pregnancy and prosthetic heart valves: a French cooperative retrospective study of 155 cases. *Eur Heart J*, 1994; 15: 1651–1658.
15. Sareli P, England JM, Berk MR et al. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy in patients with mechanical heart valve prosthesis. *Am J Cardiol*, 1989; 63: 1462–1465.
16. Ville Y, Jenkins E, Shearer MJ et al. Fetal intraventricular haemorrhage and maternal warfarin. *Lancet*, 1993; 341: 1211.
17. Oakley CM. Valve prostheses and pregnancy. *Br Heart J*, 1987; 58: 303–305.
18. Pauli RM, Lian JB, Mosher DF et al. Association of congenital deficiency of multiple vitamin K dependent coagulation factors and the phenotype of sodium warfarin embryopathy clues to the mechanism of teratogenicity. *Am J Hum Genet*, 1987; 41: 566–583.
19. Wesseling J, van Driel D, Heymans H et al. Coumarins during pregnancy: long-term effects on growth and development of school-age children. *Thromb Haemost*, 2001; 85: 609–613.
20. Cotrufo M, De Feo M, De Santo LS et al. Risk of warfarin during pregnancy with mechanical valve prostheses. *Am Coll Obstet Gynec*, 2002; 99: 35–40.
21. Vitale N, DeFeo 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.
22. Geelani MA, Singh S, Verma A et al. Anticoagulation in patients with mechanical valves during pregnancy. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2005; 13: 30–33.

23. van Leeuwen Y, Rosendaal FR, Van der Merr FJ. The relationship between maintenance dosages of three vitamin K antagonists: acenokumarol, warfarin and phenprocoumon. *Thromb Res*, 2008; 123: 225–230.
24. Ayhan A, Yapar EG, Yuce K et al. Pregnancy and its complications after cardiac valve replacement. *Int J Gynecol Obstet*, 1991; 35: 117–122.
25. Gould, MK, Dembitzer, AD, Doyle, RL et al. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute venous thrombosis: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*, 1999; 130: 800–809.
26. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB et al. Parenteral anticoagulants: American College of Chest physicians evidence-based clinical practise guidelines (8th edition). *Chest*, 2008; 133 (suppl. 6): 141S–159S.
27. Many A, Koren G. Low-molecular weight heparins during pregnancy. *Can Fam Phys*, 2005; 51: 199–201.
28. Pettila V, Leinonen P, Markkol A et al. Postpartum bone mineral density in women treated for thromboprophylaxis with unfractionated heparins or LMW heparins. *Thromb Haemost*, 2002; 87: 182–186.
29. Chunilal SD, Young E, Johnston MA et al. The APPT response of pregnant plasma to unfractionated heparin. *Thromb Haemost*, 2002; 87: 92–97.
30. Ginsberg JS, Chan WS, Bates SM et al. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves. *Arch Intern Med*, 2003; 163: 694–698.
31. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2011; 32: 3147–3197.
32. Casele HI, Laufer SA, Woelkers DA et al. Changes in the pharmacokinetics of the lowmolecular weight heparin enoxaparin sodium during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1999; 181: 1113–1117.
33. 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.
34. Consensus Panel Statement For Outcome-Effective And Evidence Based Patient Management. *Clinical Cardiology Consensus Raports: anticoagulation and enoxaparin use in patients with prosthetic heart valves and pregnancy*. New York City, August 2, 2002.
35. Yinon Y, Siu SC et al. Use of low molecular weight heparin in pregnant women with mechanical heart valves. *Am J Cardiol*, 2009; 104: 1259–1263.
36. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J et al. Guidelines on the management of valvular heart disease. The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *EJH*, 2007; 28: 230–268.
37. Bonow RO, Carabello BA, Catterjee K et al. 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. *Circulation*, 2008; 118: e523–e661.
38. Nanas JN, Kontoyannis SA, Mitsibounas DN et al. Thrombolytic treatment for thrombosis of a mitral valve prosthesis during pregnancy. *Intensiv Care Med*, 2001; 27: 1668–1669.
39. McKenna R, Cole ER, Vasani V. Is warfarin sodium contraindicated in lactating mother? *J Pediatr*, 1983; 103: 325–327.
40. Pieper PG, Balca A, Van Dijk AP. Pregnancy in women with prosthetic heart valves. *Netherlands Heart J*, 2008; 16: 406–411.