



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ-  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»

---

«ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ  
ΚΑΙ ΤΟ ΘΗΛΑΣΜΟ»

*Μεταπτυχιακή εργασία*

*Παναγιώτη Δερμάτη*

---

Γ' Μαιευτική Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,  
Νοσοκομείο «Αττικόν»

Διευθυντής: Καθηγητής Νικόλαος Παπαντωνίου



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	1
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ .....	3
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ .....	9
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	13
A.1 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΣΕ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΛΟΧΕΙΑ .....	15
A.2 ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΑΝΑΚΑΤΑΝΟΜΗ ΣΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΥΗΣΗ ..	16
A.3 ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΨΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ .....	18
B. ΣΚΟΠΟΣ-ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ .....	21
Γ. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	25
Γ.1 ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΛΟΧΕΙΑ.....	27
Γ.2 ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΛΟΧΕΙΑ.....	65
Γ.3 ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ .....	72
Γ.4 ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ.....	77
Γ.5 ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ ΤΩΝ ΓΥΝΑΙΚΩΝ .....	80
Γ.6 ΚΑΡΔΙΑΚΕΣ ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ .....	86
Γ.7 ΣΥΝΔΡΟΜΟ MARFAN ΚΑΙ ΔΙΑΧΩΡΙΣΤΙΚΑ ΑΝΕΥΡΥΣΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ.....	91
Δ. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....	95
Ε. ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	101
ΣΤ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ .....	105
ΣΤ.1 ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	107
ΣΤ.2 ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	115



# ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

## ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Επώνυμο : Δερμάτης  
Όνομα : Παναγιώτης  
Όνομα Πατρός : Αλέξανδρος  
Ημ/νία γέννησης : 06 Δεκεμβρίου 1973  
Τόπος γέννησης : Αθήνα  
Οικογ. Κατάσταση : Έγγαμος  
Δ/ση κατοικίας : Χαϊδαρίου 94, Πειραιάς  
Τηλέφωνο : 6972-242997

## ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΑ

Δεκέμβριος 2006 Άδεια άσκησης ιατρικού επαγγέλματος  
Οκτώβριος 2006 Ισοτιμία και αντιστοιχία τίτλου σπουδών από ΔΟΑΤΑΠ  
Ιούνιος 1991 : Αποφοίτηση από το 2ο Λύκειο Αμαρουσίου .  
Σεπτέμβριος 1998 : Αποφοίτηση από το Ιατρικό Πανεπιστήμιο της Κραϊόβας  
Απόκτηση πτυχίου Γενικής Ιατρικής .

### Ξένες γλώσσες

Καλή γνώση Αγγλικών, απόκτηση Certificate το Μάιο του 1997, απόκτηση F.C.E. τον Αύγουστο τον 2002 .

CERTIFICATE στην Ρουμάνικη γλώσσα από το Πανεπιστήμιο Κραϊόβας σχολή Φιλολογίας και Ιστορίας τον Οκτώβριο του 1991.

## Χρήση Η/Υ

Καλή χρήση Η/Υ .Λειτουργικά Συστήματα :Windows

Εμπορικές Εφαρμογές :MS Office (Word ,Excel, internet explorer ) .

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ & ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

### Ανακοινώσεις σε συνέδρια:

Ιανουάριος 2014 15ο Πανελλήνιο συνέδριο καρδιακής ανεπάρκειας. Μελέτη της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας σε στεφανιαίους ασθενείς με τη μέθοδο AVPD

### Εισηγήσεις σε συνέδρια - συμπόσια:

Μάρτιος 2011 διδασκαλία με στόχο την εκπαίδευση των ειδικευόμενων του τμήματος της παθολογικής κλινικής του Ψ.Ν.Α. με θέμα ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ Ή ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΜΕ ΔΥΣΚΟΛΙΑ ΣΤΟΝ ΕΛΕΓΧΟ.

Νοέμβριος 2010 διδασκαλία με στόχο την εκπαίδευση των ειδικευόμενων του τμήματος της παθολογικής κλινικής του Ψ.Ν.Α. με θέμα ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΥΨΗΛΗΣ ΠΑΡΟΧΗΣ.

## ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

Συμμετοχή σε σεμινάρια, συμπόσια, συνέδρια

Φεβρουάριος 2014 πανελλήνια συνέδρια ομάδων εργασίας.

Ιανουάριος 2014 15ο πανελλήνιο συνέδριο καρδιακής ανεπάρκειας.

Δεκέμβριος 2013 πανελλήνιο καρδιολογικό συνέδριο

Δεκέμβριος 2012 8ο ετήσιο συνέδριο εξελίξεις 2012 και προοπτικές 2013.

Σεπτέμβριος 2012 MSRM International Meeting “Controversies in human reproduction”.Άγιος Νικόλαος Κρήτης

Ιούνιος 2012 2nd Workshop of the Cochrane Collaboration.

Μάιος 2012 Ημερίδα φλεβική ανεπάρκεια και κύηση.

Φεβρουάριος 2012 Ημερίδα “Βιοηθικά ζητήματα στην παθολογία της κύησης”.

Φεβρουάριος 2011 ο ρόλος των επαγγελματιών υγείας στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας, εκπαιδευτικές ημερίδες πρωτοβάθμιας υγείας Γ.ΠΑΠΑΔΑΚΗ.

Μάιος 2008 πανελλήνιο συνέδριο γενικής ιατρικής ελληνική εταιρεία γενικής ιατρικής.

Φεβρουάριος 2008 εκπαιδευτικές ημερίδες πρωτοβάθμιας υγείας Γ.ΠΑΠΑΔΑΚΗ.

Οκτώβριος 2007 πανελλήνιο καρδιολογικό συνέδριο, ελληνική καρδιολογική εταιρεία.

Μάιος 2007 πανελλήνιο ιατρικό συνέδριο.

Μάιος 2007 πολυθεματικό μετεκπαιδευτικό σεμινάριο πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας ελληνική εταιρεία έρευνας & εκπαίδευσης στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας.

Απρίλιος 2007 πανελλήνιο συνέδριο γενικής ιατρικής ελληνική εταιρεία γενικής ιατρικής.

Μάρτιος 2007 πανελλήνιο διαβητολογικό συνέδριο ελληνική διαβητολογική εταιρεία.

Φεβρουάριος 2007 η παχυσαρκία σήμερα, κλινικό φροντιστήριο Γ.ΠΑΠΑΔΑΚΗ.

Δεκέμβριος 2006 σακχαρώδης διαβήτης και παράγοντες καρδιαγγειακής νόσου ελληνική εταιρεία έρευνας & εκπαίδευσης στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας.

Μάιος 2006 πανελλήνιο ιατρικό συνέδριο.

Απρίλιος 2006 πανελλήνιο συνέδριο γενικής ιατρικής ελληνική εταιρεία γενικής ιατρικής.

Οκτώβριος 2005 φαρμακευτικές επιδράσεις και παρενέργειες στο αίμα, πρόγραμμα επιστημονικής δραστηριότητας μητέρα.

Σεπτέμβριος 2005 παμπελοποννησιακό επιστημονικό συμπόσιο γενικής ιατρικής ελληνική εταιρεία γενικής ιατρικής, τμήμα Πελοποννήσου.

Μάιος 2005 πανελλήνιο ιατρικό συνέδριο.

Μάιος 2005 πανελλήνιο συνέδριο γενικής ιατρικής ελληνική εταιρεία γενικής ιατρικής.

Μάρτιος 2005 βασική καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση, ΜΕΘ μητέρα.

Ιανουάριος 2005 νέες τεχνολογίες στο διαβήτη, ελληνικό τμήμα του διεθνούς ιδρύματος έρευνας νεανικού διαβήτη.

Ιούνιος 2004 παμπελοποννησιακό καρδιολογικό συνέδριο  
Απρίλιος 2004 πανελλήνιο συνέδριο γενικής ιατρικής ελληνική εταιρεία γενικής ιατρικής.

Μάιος 2004 πανελλήνιο ιατρικό συνέδριο.

Φεβρουάριος 2004 νεότερα δεδομένα στη Γ.Ο.Π. και στην οισοφαγίτιδα,  
κλινικό φροντιστήριο Γ.ΠΑΠΑΔΑΚΗ.

Μάιος 2003 κίνδυνοι μέσα & έξω από το νερό, ευρωπαϊκή ναυαγοσωστική  
ακαδημία.

Απρίλιος 2003 σωματική άσκηση και άσθμα ελληνική πνευμονολογική  
εταιρεία.

Απρίλιος 2003 η σωματική άσκηση στην πρόληψη και αποκατάσταση  
καρδιαγγειακών παθήσεων, ελληνικό ίδρυμα καρδιολογίας.

Φεβρουάριος 2002 επίκαιρα θέματα διαβητολογίας ελληνική διαβητολογική  
εταιρεία.

Οκτώβριος 2000 πιστοποιητικό καταδυτικής – υπερβαρικής ιατρικής, Ν.Ν.Α.  
εκπαιδεύσεως και έρευνας.

Μάιος 1999 πιστοποιητικό ναυτικής ιατρικής, Ν.Ν.Α. διεύθυνση  
εκπαιδεύσεως και έρευνας.

#### ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ-ΣΥΛΛΟΓΟΥΣ:

Μέλος Ιατρικού Συλλόγου Πειραιά

#### ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

#### ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ ΑΠΑΣΧΟΛΗΣΗ

Σεπτέμβριος 2012 – σήμερα ειδίκευση στην καρδιολογία στο Γενικό Κρατικό  
Νικαίας.

Ιανουάριος 2010 - Ιανουάριος 2012 παθολογία στο ψυχιατρικό νοσοκομείο  
Αττικής

Φεβρουάριος 2009 – Ιανουάριος 2010 ιατρός σε ναυτιλιακή εταιρεία

Οκτώβριος 2007 – Φεβρουάριος 2009 υπηρεσία υπαίθρου στο π.ι. Ραχών  
Ικαρίας, ελεγκτής του ΟΓΑ, ιατρός ποδοσφαιρικών αγώνων Δ εθνικής  
κατηγορίας.

Ιατρική κάλυψη στους πανελλήνιους ιστιοπλοϊκούς αγώνες  
ΠΑΣΤΡΕΙΚΑΚΕΙΑ 2000



## ΣΤΡΑΤΙΩΤΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

Υπηρέτησα στο ΠΟΛΕΜΙΚΟ ΝΑΥΤΙΚΟ από τον Μάρτιο του 1999 έως το Δεκέμβριο του 2000 οπότε και απολύθηκα. Από τον Νοέμβριο του 1999 διατελούσα ιατρός στο Θεραπευτήριο της ΣΧΟΛΗΣ ΝΑΥΤΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ και στο Θεραπευτήριο της Κ/Φ ΑΡΜΑΤΩΛΟΣ.

# ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ



Η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία με θέμα <<Καρδιαγγειακές παθήσεις και φάρμακα στην κύηση και το θηλασμό>> πραγματοποιήθηκε, στο πλαίσιο του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών «ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ» του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών – Ιατρική Σχολή με διευθυντή του Προγράμματος τον Καθηγητή Εμμ. Σαλαμαλέκη.

Στο σημείο αυτό αισθάνομαι την ανάγκη να εκφράσω τις ειλικρινείς και θερμές ευχαριστίες μου σε όσους συνέβαλαν στην ολοκλήρωση αυτής της προσπάθειας.

Και πρώτα απ' όλα, τους Καθηγητές Εμμ. Σαλαμαλέκη και τον Χ. Χρέλια που μου έδωσαν την ευκαιρία να ξεκινήσω, επιλέγοντας με για αυτό το μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών. Με την εμπιστοσύνη που μου έδειξαν πλουτίζοντας τη γνώση και την επιστημονική μου αρωγή.

Τον κύριο Γραμματικάκη για τη συνεχή καθοδήγηση, την αμέριστη υποστήριξη, τις ουσιώδεις συμβουλές, καθώς και την αδιάκοπη συμπαράσταση και ενθάρρυνση που μας παρείχε σε όλο αυτό το διάστημα.

Ολόθερμες ευχαριστίες στη γραμματεία για την πολύτιμη βοήθεια της σχετικά με το υλικό αλλά και την διευθέτηση των διαδικαστικών και της μεταπτυχιακής μου εργασίας.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω την τριμελή επιτροπή για τον καθοριστικό ρόλο της στη μεταπτυχιακή μου εργασία.

Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω όλους εκείνους που έκαναν υπομονή και με έμαθαν να «προσπερνώ» βοηθώντας με να γίνουν «ανεκτοί» οι συμβιβασμοί των τελευταίων ετών. Την οικογένεια μου, τους φίλους μου, τους συναδέλφους μου. Σε αυτούς, που με την καθημερινή τους συμπαράσταση, την υπομονή τους και την θετική τους σκέψη, ιδιαίτερα τις εποχές των μεγάλων διλημμάτων, συνέβαλαν στην εκπλήρωση του στόχου μου.



# Α. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



## Α1. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΣΕ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΛΟΧΕΙΑ

Οι αιμοδυναμικές μεταβολές που συμβαίνουν κατά την φυσιολογική εγκυμοσύνη μιας γυναίκας, μπορεί να αυξήσουν σημαντικά τη νοσηρότητα και τη θνητότητα των εγκύων καρδιοπαθών. Παράλληλα η ίδια η εγκυμοσύνη συνδέεται με την εμφάνιση καρδιακής νόσου, όπως πνευμονική υπέρταση, μυοκαρδιοπάθεια ή τοξιναιμία.

Επεμβατικές και μη επεμβατικές διαγνωστικές εξετάσεις μελετούν όλες τις καρδιολογικές μεταβολές στην κύηση, τον τοκετό και την περιγεννητική περίοδο. Τα τελευταία χρόνια με την πρόοδο της καρδιοχειρουργικής και τη μείωση του ρευματικού πυρετού, οι καρδιοπάθειες των εγκύων γυναικών **εμφανίζονται στο 0.5 – 2 %** του συνόλου των κύσεων και η μητρική θνησιμότητα εξ αιτίας της προϋπάρχουσας καρδιοπάθειας ανέρχεται σε ποσοστό μικρότερο από 1 %.

Η επίπτωση και ο επιπολασμός όλων των καρδιοπαθειών στην κύηση ποικίλει από 0.3 – 3.5%. Μελέτες έχουν δείξει ότι ο επιπολασμός είναι 0.5% στην Αυστραλία, 0.8% στη Νότιο Αφρική, 0.9% στην Σκανδιναβία και 0.9% στο Λονδίνο. Η ερμηνεία αυτών των διαφορών αποδόθηκε στις γενετικές διαφοροποιήσεις των καρδιοπαθειών στις διάφορες κοινότητες. Για παράδειγμα, η επίπτωση ρευματικού πυρετού ποικίλει από περιοχή σε περιοχή. Επιπρόσθετα, τα διαγνωστικά κριτήρια **διαφοροποιούνται** με τις αλλαγές των επιστημονικών απόψεων, το χρόνο και τις ομάδες πληθυσμών των διαφόρων νοσοκομείων.

Όσο αφορά στην μητρική θνητότητα, **αυτή** αποτελεί ακόμα και σήμερα **συχνή** αιτία απώλειας ανθρώπινων ζώων στη δύση. Παρά τα σποραδικά θανατηφόρα κρούσματα όλων των καρδιολογικών αιτιών, φαίνεται ότι το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το διαχωριστικό ανεύρυσμα αορτής, η προεκλαμψία, όπως και όλες εκείνες οι **συγγενείς κατά βάση** παθήσεις όπου η πνευμονική αιμάτωση δεν μπορεί να αυξηθεί είναι οι συχνότερες αιτίες μητρικής θνησιμότητας.

Εκτός από τις κλασικές καρδιολογικές παθήσεις στη μητρική θνησιμότητα συνεισφέρουν και άλλες καταστάσεις με άμεση συσχέτιση με το καρδιαγγειακό σύστημα. Έτσι, η πνευμονική εμβολή παραμένει συχνή, από 0.5 έως 3 ανά χίλιους τοκετούς και παραμένει **σημαντική αιτία μητρικής θνητότητας**. Επίσης, το σύνδρομο Ehlers – Dandles είναι συνδεδεμένο με υψηλή θνητότητα λόγω αιμορραγίας και αρτηριακού διαχωρισμού. Το ποσοστό θνησιμότητας ανέρχεται σε 25% στη Βόρειο Αμερική.

*Στη μελέτη confidential and cure into maternal mortality in UK (1994 -1996) φάνηκε ότι 60% των θανάτων οφείλεται σε πνευμονική υπέρταση, ενώ το 52% των μητρικών θανάτων οφείλεται σε έμφραγμα του μυοκαρδίου και σε διαχωριστικό ανεύρυσμα.*



## Α2. ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΑΝΑΚΑΤΑΝΟΜΗ ΣΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΥΗΣΗ

### ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ

Στο τέλος της εγκυμοσύνης, η καρδιακή συχνότητα αυξάνεται κατά μέσο όρο περί τις 10 έως 20 σφύξεις ανά λεπτό. Δηλαδή στη μέση εγκυμονούσα η συχνότητα κυμαίνεται από **80 έως 90** παλμούς το λεπτό.

Στις πολύδιμες κύσεις η καρδιακή συχνότητα είναι υψηλότερη της μονής κύησης. Η θέση του σώματος έχει άμεση συνάρτηση με τον αριθμό των παλμών. Η καρδιακή συχνότητα μειώνεται ελαφρά από την ύπτια στην πλάγια θέση. Η αύξηση της καρδιακής συχνότητας είναι σταδιακή και κορυφώνεται στην αρχή του τρίτου τριμήνου.

### ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΟΝ ΟΓΚΟ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ – ΠΡΟΦΟΡΤΙΟ

Το προφόρτιο **ευθύνεται για τη διάταση που προκαλείται** στη μυοκαρδιακή ίνα άμεσα πριν τη συστολή. Είναι σε άμεση συνάρτηση με τον τελοδιαστολικό όγκο της αριστερής κοιλίας. Οι μεταβολές του όγκου του αίματος πρωτομελετήθηκαν **ήδη από το 1915 (Miller et al)**. Επίσης, σε μελέτες που χρησιμοποίησαν το υπερηχογράφημα με m-mode σε εγκύους, βρέθηκε ότι στην τελοδιαστολή οι δυο κοιλίες της καρδιάς έχουν ελαφρά αυξημένες διαστάσεις. Οι μεταβολές του όγκου του αίματος είναι θεαματικές στο πρώτο τρίμηνο, ενώ μετά το μέσο του δεύτερου τριμήνου παραμένουν σταθερές. Με συνδυασμό υπερήχων και αγγειογραφίας αποδείχτηκε ότι και ο τελοδιαστολικός όγκος αυξάνεται στην κύηση. Η αύξηση του όγκου του πλάσματος αρχίζει από την έκτη εβδομάδα της εγκυμοσύνης, ενώ ταχύτερη αύξηση παρατηρείται μέχρι το μέσον της εγκυμοσύνης και στη συνέχεια παραμένει σταθερός. Επίσης, εξατομικευμένες είναι οι αυξήσεις του όγκου του πλάσματος που ποικίλουν από 20 έως 100 % της τιμής αναφοράς. Την 21<sup>η</sup> έως 24<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης, ο όγκος του πλάσματος αυξάνεται περί το 33%, ενώ την 33<sup>η</sup> έως 36<sup>η</sup> εβδομάδα το ποσοστό ανέρχεται στο 49%. Τις τελευταίες δε 8 εβδομάδες της κύησης ο όγκος του αίματος παραμένει σταθερός. Σε πολύδιμες εγκυμοσύνες φάνηκε ότι οι τιμές του όγκου του πλάσματος είναι ευθέως ανάλογες του αριθμού των εμβρύων. *Έτσι υπολογίστηκε αύξηση κατά 1904 ml σε γυναίκα με δίδυμα και 2040 ml σε τρίδυμη κύηση. Επίσης ο όγκος του πλάσματος συσχετίστηκε με το μέγεθος του εμβρύου. Σύμφωνα με τις περισσότερες μελέτες η αύξηση του όγκου του αίματος είναι 50% μεγαλύτερη από τις τιμές μη εγκύου γυναίκας. Μάλιστα ανά χιλιόγραμμα σωματικού βάρους υπολογίζεται ότι ο όγκος του αίματος κυμαίνεται περί τα 73 έως 96 ml ανά κιλό.* Αξίζει να αναφερθεί ότι σε υπερηχογραφικές μετρήσεις με Doppler η ταχύτητα της διαμιτροειδικής ροής που δείχνει την πλήρωση της αριστερής κοιλίας επηρεάζεται κατά την κύηση. Έτσι η σχέση E:A βρίσκεται μειωμένη στο τέλος της εγκυμοσύνης και υπάρχει αύξηση της συμμετοχής της κολπικής συστολής στην κοιλιακή πλήρωση ενώ σε καμιά περίπτωση η σχέση E:A δεν **πρέπει να ερμηνεύεται ως** δείκτης διαστολικής δυσλειτουργίας στη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η διαστολική

πίεση πλήρωσης δεν μεταβάλλεται στην κύηση ενώ η αύξηση των διαστάσεων της αριστερής κοιλίας *και κυρίως των διαστάσεων του οπισθίου τοιχώματος* δείχνουν την μεγαλύτερη διατασιμότητα της αριστερής κοιλίας στην εγκυμοσύνη.

Τα υγρά του σώματος και κυρίως ο όγκος του αίματος **ανακατανέμονται στην κύηση**. Μελέτες στο τρίτο τρίμηνο κατέδειξαν αύξηση τόσο του όγκου του πλάσματος όσο και του εξωκυττάριου υγρού, που ανευρίσκεται περισσότερο αυξημένο σε σχέση με τις μη εγκύους γυναίκες. Σε περιπτώσεις με μειωμένη κατανομή όγκου των υγρών βρέθηκε μεγαλύτερη επίπτωση προεκλαμψίας και μειωμένη η ενδομήτρια ανάπτυξη του εμβρύου.

Η κατακράτηση νατρίου και νερού θεωρείται φυσιολογικός μηχανισμός **προσαρμογής** του οργανισμού με σκοπό την αύξηση του όγκου αίματος για την πλήρωση του αυξημένου αγγειακού χώρου. Στις φυσιολογικές εγκυμονούσες υπολογίστηκε ότι η συγκέντρωση νατρίου ανέρχεται στα 900 meq περίπου.

Η κεντρική φλεβική πίεση είναι αυξημένη στην εγκυμοσύνη, ακόμη δε πιο αυξημένη είναι η φλεβική διατασιμότητα κυρίως στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης και έτσι εξηγείται γιατί δεν αυξάνεται αρκετά η κεντρική φλεβική πίεση της εγκύου.

## ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΠΑΡΟΧΗ ΚΑΙ ΟΓΚΟΣ ΠΑΛΜΟΥ

Η καρδιακή παροχή είναι μια από τις εντυπωσιακότερες μεταβολές του οργανισμού στην εγκυμοσύνη, με αύξηση περίπου 50 % κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο κύησης, γνωστό στους καρδιολογικούς και μαιευτικούς κύκλους από το 1915 από τον Lindhart. Η καρδιακή παροχή είναι το γινόμενο **καρδιακής συχνότητας** επί τον όγκο παλμού. Η αύξηση της καρδιακής παροχής κατά την διάρκεια της κύησης είναι δυσανάλογα μεγαλύτερη από την άνοδο της καρδιακής συχνότητας και έτσι η αύξηση **αυτή** αποδίδεται στην αύξηση του όγκου παλμού. Όσο η κύηση προχωρά, η καρδιακή συχνότητα αυξάνεται. Ο όγκος παλμού προοδευτικά αυξάνεται μέχρι το τέλος του δεύτερου τριμήνου όπου και μένει σταθερός, **αλλά** μειώνεται στο τέλος του τρίτου τριμήνου. Ο όγκος παλμού μπορεί να μετρηθεί με τη χρήση m-mode και Doppler **κατά τη υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη**, καθώς επίσης και με δεξιό καρδιακό καθετηριασμό.

Σημαντικές είναι οι μεταβολές της καρδιακής παροχής σε σχέση με τη θέση του σώματος της εγκύου. Συμπίεση της κάτω κοίλης φλέβας προκαλεί μείωση της φλεβικής επιστροφής *και ενίοτε μεγάλη μείωση της καρδιακής παροχής*.

Η καρδιακή παροχή συσχετίζεται επίσης με τον αριθμό και το σωματικό βάρος των εμβρύων. Όσο περισσότερα έμβρυα ή όσο βαρύτερα κυοφορεί η γυναίκα τόσο μεγαλύτερη η καρδιακή παροχή.

## ΜΥΟΚΑΡΔΙΑΚΗ ΣΥΣΤΑΛΤΙΚΟΤΗΤΑ

Οι διαστάσεις της αριστερής κοιλίας, το κλάσμα εξωθήσεως και το κλάσμα βράχυνσης είναι οι δείκτες που χαρακτηρίζουν τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου.

Σε αρκετές μελέτες έχει φάνει ότι υπερηχογραφικά στα δυο πρώτα τρίμηνα της κύησης οι διαστάσεις της αριστερής κοιλίας είναι αυξημένες ενώ η λειτουργία αυτής είναι φυσιολογική. Η μάζα της αριστερής κοιλίας υπολογίζεται υπερηχογραφικά μετρώντας το πάχος των τοιχωμάτων της, το οποίο αυξάνεται στην κύηση σε ποσοστό 50 % περισσότερο από τις τιμές της μη εγκύου γυναίκας. Η διάμετρος της αριστερής κοιλίας τόσο στη συστολή όσο και στη διαστολή είναι **αυξημένη**. Οι διάμετροι των **δακτυλίων** όλων των βαλβίδων είναι επίσης αυξημένες και διαφυγές στις κολποκοιλιακές βαλβίδες είναι παρούσες.

### A3.ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΨΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ

#### ΓΕΝΙΚΑ

Η αντισύλληψη σε γυναίκες με καρδιοπάθεια είναι από μόνο του ένα ξεχωριστό κεφάλαιο, τόσο για τους γυναικολόγους που έχουν τον πρώτο λόγο όσο και για τους καρδιολόγους που σε πολλές περιπτώσεις θα ζητηθεί η γνώμη τους και θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με τη δέουσα σημασία.

Γυναίκες με καρδιαγγειακό ιστορικό ή με σοβαρούς παράγοντες κινδύνου, για τους οποίους η εγκυμοσύνη είναι επικίνδυνη, χρειάζονται οπωσδήποτε αντισυλληπτικά. Μολαταύτα το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η σοβαρή φλεβοθρόμβωση και η στηθάγχη αποτελούν αντένδειξη για τη χρήση τους και πρέπει να χρησιμοποιηθούν άλλες μέθοδοι αντισύλληψης.

Τα αντισυλληπτικά σκευάσματα κατά κανόνα αποτελούνται από αιθυνλική οιστραδιόλη και προγεστερόνη. Αποτελούν μέρος του οικογενειακού προγραμματισμού και έχουν υψηλά ποσοστά επιτυχίας. Σε πολλές γυναίκες που κάνουν **χρήση αντισυλληπτικών** παρατηρήθηκε θρομβοφλεβίτιδα, έμφραγμα του μυοκαρδίου, **ισχαιμικό** αγγειακό επεισόδιο, ενώ συνυπάρχει αυξημένος κίνδυνος για καρκίνο του μαστού.

Τα αντισυλληπτικά χωρίζονται στα πρώτης **γενιάς** με κύρια δραστική ουσία τη μεστρανόλη, τα δεύτερης γενιάς όπου **αντικαταστάθηκε** η μεστρανόλη με οιστραδιόλη και τα τρίτης γενιάς, τα φασικά, που σχετίζονται με τα στεροειδή.

Πνευμονική εμβολή και φλεβοθρόμβωση έχουν αυξημένη επίπτωση σε χρόνια χρήση **αντισυλληπτικών**, ενώ ο μηχανισμός είναι ασαφής. Προδιαθεσικοί παράγοντες θεωρούνται το κάπνισμα, η παχυσαρκία, η ηλικία, η επιπολής θρομβοφλεβίτιδα και οι κληρονομικές διαταραχές των παραγόντων **πήξης – ινωδόλυσης**, όπως των πρωτεϊνών S και C, **καθώς και** του παράγοντα V Leiden.

Επιδημιολογικά, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου και στεφανιαίας νόσου σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που λαμβάνουν αντισυλληπτικά. Επίσης, αυξάνουν τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης και **διαταράσσεται ο μεταβολισμός των λιπιδίων, με την αύξηση των τριγλυκεριδίων και των VLDL λιποπρωτεϊνών.**

## ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΩΝ ΣΤΙΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ

Στις περισσότερες συγγενείς καρδιοπάθειες είναι αντένδειξη η χρήση αντισυλληπτικών, ενώ σε διορθωμένες συγγενείς καρδιοπάθειες χωρίς (ή έως μέτριας βαρύτητας) υπολειμματικές βλάβες είναι δυνατό να χρησιμοποιηθούν αυτά με τις χαμηλότερες δόσεις αιθυλικής οιστραδιόλης.

**Ασυμπτωματική γυναίκα με πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας, μη καπνίστρια** και χωρίς ιστορικό θρομβώσεως μπορεί να λάβει αντισυλληπτικά φάρμακα με την προϋπόθεση ότι άλλοι τρόποι δεν έχουν πετύχει το σκοπό τους. Οι ενδομητρικές προθέσεις εμπεριέχουν τον κίνδυνο της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας. Σε γυναίκες με ιστορικό φλεβικής θρόμβωσης τα αντισυλληπτικά είναι απόλυτη αντένδειξη.

Στη υπέρταση, **μη καπνίστριες με μέτρια αρτηριακή υπέρταση υπό αγωγή**, μπορούν να λάβουν φάρμακα αντισυλληπτικά τρίτης γενειάς. Σε σοβαρότερες μορφές υπέρτασης προτιμώνται άλλες μορφές αντισύλληψης.

Μετά από αγγειοπλαστική ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη είναι απαραίτητη η χρήση των αντιαιμοπεταλιακών σκευασμάτων. Τα αντισυλληπτικά έχουν ενοχοποιηθεί ότι μειώνουν τη δράση των αντιαιμοπεταλιακών. Ως εκ τούτου η χρήση τους είναι αμφιλεγόμενη και πρέπει λαμβάνεται υπόψη όταν καθορίζεται η δοσολογία των αντιαιμοπεταλιακών.

Οι γυναίκες με ελεύθερο ιστορικό πρέπει έξι μήνες μετά την έναρξη της χρήσης τους να ελέγχουν το λιπιδαιμικό τους προφίλ. Εάν η χοληστερίνη τους είναι έως 250mg/dl, τότε υπό ιατρική καθοδήγηση μπορούν να συνεχίσουν αντισυλληπτικά φάρμακα. Σε γυναίκες με χοληστερίνη από 250 - 300mg/dl πρέπει να **τη μειώσουν** στα 250mg/dl και εφόσον δεν καπνίζουν μπορούν να λάβουν αντισυλληπτικά φάρμακα. Σε σοβαρές περιπτώσεις υπερλιπιδαιμίας με χοληστερίνη μεγαλύτερη από 300mg/dl ή σε κάθε περίπτωση δισλιπιδαιμίας με συμπτώματα από το καρδιαγγειακό σύστημα, τα αντισυλληπτικά απαγορεύονται.

Στο σακχαρώδη διαβήτη και εφόσον η νόσος είναι καλά ελεγχόμενη και δεν καπνίζουν τότε μπορούν να **λάβουν** αυτά με τις χαμηλότερες δόσεις αιθυλικής οιστραδιόλης ή της τρίτης γενειάς.



## Β. ΣΚΟΠΟΣ-ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ



Τα βιβλιογραφικά δεδομένα, που αναφέρονται στις καρδιοπάθειες, στην στεφανιαία νόσο και στις ενδεδειγμένες φαρμακευτικές αγωγές κατά τη διάρκεια της κύησης και της λοχείας σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας είναι υπερβολικά πολυπληθή. Με την αύξηση της ηλικίας αναπαραγωγής και την βελτίωση των συνθηκών, φαρμακευτικά ή επεμβατικά, τα τελευταία χρόνια αυξάνεται και θα αυξηθεί ακόμα περισσότερο η επίπτωση των καρδιαγγειακών παθήσεων στην κύηση και τη λοχεία. Έτσι λοιπόν θα **βελτιωθεί η γνώση μας** για τον **ικανοποιητικότερο** τρόπο αντιμετώπισης αυτών των **προβλημάτων**. Η υιοθέτηση αυθαίρετων τακτικών χειρισμού είναι επισφαλής, ειδικά αν δεν προέρχονται από κέντρα αναφοράς διαχείρισης και αντιμετώπισης τέτοιων περιστατικών. Σκοπός της παρούσας πτυχιακής εργασίας είναι το επίπονο εγχείρημα της ανασκόπησης της διεθνούς βιβλιογραφίας πάνω στο συγκεκριμένο αντικείμενο, με πληρότητα και κριτική ματιά, με σκοπό την, κατά το δυνατό, **παράθεση** συμπερασμάτων και οδηγιών, όσον αφορά την ορθότερη στρατηγική διαχείρισης και αντιμετώπισης αυτών των περιστατικών.

Είναι χαρακτηριστικό ότι υπάρχουν συγκεκριμένες και γενικά αποδεκτές κατευθυντήριες οδηγίες που πρέπει να τηρούνται, αν και φαίνεται ότι είναι δύσκολο να ακολουθηθούν **κατά γράμμα**, διότι πρέπει να τονιστεί η εξατομίκευση **στην προσέγγιση** του κάθε περιστατικού, για την πλειονότητα των περιπτώσεων. Οι βιβλιογραφικές πηγές που χρησιμοποιήθηκαν περιλαμβάνουν δημοσιευμένα άρθρα (ανασκοπήσεις, παρουσιάσεις περιστατικών, αναδρομικές μελέτες, μεταanalύσεις) και δεδομένα από τις εξής μηχανές αναζήτησης και ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων: PUBMED, UPTODATE, HEAL-LINK, MEDSCAPE, COCHRANE DATABASE. Έγινε **ανασκόπηση κυρίως** των τελευταίων ετών αλλά και παλαιότερων, με έμφαση σε όσο το δυνατό πιο πρόσφατα δεδομένα, **σε** συγγράμματα μαιευτικής-καρδιολογίας-φαρμακολογίας από λειτουργούς και κέντρα με μεγάλη εμπειρία, καθώς και **σε** ανακοινώσεις και κατευθυντήριες οδηγίες συμποσίων και αξιόπιστων οργανισμών.





# Γ. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



## Γ1.ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΛΟΧΕΙΑ

Τα καρδιολογικά φάρμακα χρησιμοποιούνται ευρέως και είναι απαραίτητα σε περιπτώσεις γυναικών κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης με γνωστό ή οξύ καρδιαγγειακό πρόβλημα.

Γνωρίζοντας όλα τα δεδομένα για τον πιθανό κίνδυνο στον οποίο μπορεί να εκτεθεί το έμβρυο, από τα φάρμακα που λαμβάνει η εγκυμονούσα ή καταγράφοντας τον πιθανό κίνδυνο που διατρέχει το παιδί από τα φάρμακα που λαμβάνει η μητέρα κατά την διάρκεια του θηλασμού, **οι** φορείς υγείας μπορούν να προφυλάξουν και να προστατεύσουν από τις παρενέργειες των φαρμακευτικών ουσιών, σύμφωνα με την ταξινόμηση του FDA σε πέντε κατηγορίες επικινδυνότητας για το κύημα ή το νεογνό.

### ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ Α

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν εκείνα τα φάρμακα τα οποία όταν χορηγηθήκαν σε εγκύους πρώτου τριμήνου, που έλαβαν μέρος σε μεγάλες επιστημονικές μελέτες, δεν εμφανίστηκε κίνδυνος για το έμβρυο.

### ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ Β

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν οι φαρμακευτικές ουσίες για τις οποίες δεν φάνηκε σε επιστημονικές μελέτες σε γυναίκες ή πειραματικές μελέτες σε ζώα, ότι παρουσιάζουν κάποιο κίνδυνο για το κύημα, αν ληφθούν τόσο κατά το πρώτο τρίμηνο αλλά και κατά τα υπόλοιπα τρίμηνα της εγκυμοσύνης. Επομένως δύναται να χορηγηθούν.

### ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ C

Τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας προκαλούν ανεπιθύμητες ενέργειες στο έμβρυο (τερατογένεση, εμβρυοκτονία ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες), όπως αποδείχτηκε από μελέτες μόνο σε ζώα. Δεν υπάρχουν μελέτες σε γυναίκες και δεν πρέπει να χορηγούνται, παρά μόνο αν είναι **άκρως** απαραίτητα για την υγεία της μητέρας.

### ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ D

Στην κατηγορία αυτή υπάρχει ισχυρή πιθανότητα παρενεργειών και κινδύνων για το έμβρυο από τη χρήση αυτών των φαρμάκων. Μπορεί να χορηγηθούν σε καταστάσεις που τίθεται σε κίνδυνο η ζωή της μητέρας και τότε το έμβρυο έχει δευτερεύουσα σημασία.

### ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ X

Από αυτά τα φάρμακα είναι σίγουρος ο κίνδυνος για το έμβρυο ανθρώπων και ζώων, όπως φάνηκε σε επιστημονικές μελέτες, αντενδείκνυνται να χορηγηθούν ακόμη και στις γυναίκες που πρόκειται να συλλάβουν **μελλοντικά**.

## ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΤΟΝ ΘΗΛΑΣΜΟ

### ΓΕΝΙΚΑ

Η χρήση των φαρμάκων αυτής της κατηγορίας πρέπει να θεωρείται αντένδειξη, ιδίως στο πρώτο μισό της εγκυμοσύνης, αφενός διότι υπάρχουν μελέτες που απέδειξαν την τερατογόνο δράση τους κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, αφετέρου διότι σε όλη τη διάρκεια της κύησης συνδέθηκαν με αιμοδυναμική αστάθεια σε μητέρα και έμβρυο. Στις μέρες μας, η αποδοχή των **διουρητικών** είναι καθολική μόνο στη συμφορητική ανεπάρκεια και σε ορισμένες περιπτώσεις υπέρτασης. Διουρητικά επιλογής κατά την κύηση είναι οι θειαζίδες και η φουροσεμίδη. Οι μεταβολές του όγκου των υγρών κατά την κύηση έχουν επιπτώσεις στις μεταβολές του NaCl εξ αιτίας αιμοδυναμικών, ορμονικών και φυσικών μεταβολών. Η συνολική κατακράτηση νατρίου είναι 500 – 900 mEq και ο συνολικός όγκος ύδατος αυξάνεται κατά 6 – 8 λίτρα έως το τέλος της εγκυμοσύνης. Τα διουρητικά έχουν οξεία και χρόνια δράση. Απότομη λήψη τους μπορεί να προκαλέσει 5 έως 10 % μείωση του όγκου του πλάσματος κατά την έναρξη της θεραπείας και μπορεί να μειώσουν απότομα την καρδιακή παροχή και την αρτηριακή πίεση.

### ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

#### ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Αν και έχουν χορηγηθεί κατ'εξακολούθηση, είναι λανθασμένη επιλογή η χορήγηση τους εφόσον δεν προλαμβάνουν την προεκλαμψία, ούτε μειώνουν την προγεννητική θνητότητα. Μπορεί να χορηγηθούν σε συνδυασμό με άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών αλλά ποτέ δεν αποτελούν την πρώτη επιλογή στην αγωγή.

#### ΣΥΜΦΟΡΗΤΙΚΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Στις καρδιαγγειακές παθήσεις όπου έχουν απολυτή ένδειξη τα διουρητικά, η κύηση δεν διαφοροποιεί την αγωγή, διότι η ασφάλεια της μητέρας προέχει. **Συγκεκριμένα χορηγούνται:**

Σε οξύ πνευμονικό οίδημα με φυσιολογική συσταλτικότητα αριστερής κοιλίας και μειωμένη διαστολική λειτουργία.

Σε οξύ πνευμονικό οίδημα με επηρεασμένη συσταλτικότητα αριστερής κοιλίας

Σε οξύ πνευμονικό οίδημα με φυσιολογική καρδιακή λειτουργία, με την καρδιακή κάμψη να οφείλεται σε υπερφόρτωση όγκου υγρών ή σε τοκολυτική θεραπεία.

Οξεία καρδιακή ανεπάρκεια μετά από εμβολή αμνιακού υγρού.

Σε θεραπεία υπερασβεστιαμίας σε ιδίπαθη υποπαραθυρεοειδισμό.

#### ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ ΤΗΣ ΑΓΚΥΛΗΣ

Είναι από τα πιο δυνατά διουρητικά, ικανά να προκαλέσουν νατριουρία πέραν του 20% του συνολικού νατρίου και να αυξήσουν την κάθαρση του ελεύθερου ύδατος. Η δράση τους οφείλεται στην αναστολή του συστήματος μεταφοράς Na/K/Cl στο άπω σκέλος της καμπύλης του Henle.

### ΦΟΥΡΟΣΕΜΙΔΗ

Είναι ισχυρό διουρητικό. Το φάρμακο αυτό **χορηγήθηκε σε μεγάλες δόσεις σε ποντίκια κατά την φάση της οργανογένεσης** και παρατηρήθηκαν σκελετικές ανωμαλίες στο έμβρυο.

Καρδιολογικά προβλήματα, όπως πνευμονικό οίδημα και καρδιακή ανεπάρκεια, είναι οι μόνες ενδείξεις για τη χορήγηση της φουροσεμίδης. Δεν πρέπει να χορηγείται στην προεκλαμψία καθώς ελαττώνει σημαντικά τον ενδαγγειακό όγκο. Η μακροχρόνια χορήγηση μπορεί να προκαλέσει ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης στο έμβρυο, αν και δεν φαίνεται να ελαττώνει σημαντικά τον όγκο του αμνιακού υγρού. Η φουροσεμίδα διαπερνά τον πλακούντα. Σε εγκυμονούσα χορηγήθηκαν 25 – 40 mg φουροσεμίδης και 9 ώρες αργότερα προσδιορίστηκε η μέγιστη συγκέντρωση στον ορό του εμβρύου ίση με 330 ng/ml. Η διούρηση των εμβρύων είναι αυξημένη μετά την λήψη φουροσεμίδης από την μητέρα. Χρησιμοποιώντας την τεχνική των υπερήχων, διαπιστώθηκε ότι επιτυγχάνεται βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας του εμβρύου μετά από χορήγηση φουροσεμίδης στη μητέρα. Επίσης παρατηρήθηκε ότι τα νεογνά, των οποίων η μητέρα είχε λάβει φουροσεμίδα πριν τον τοκετό, έχουν μεγαλύτερη διούρηση από τα νεογνά των μητέρων μαρτύρων.

Στη μελέτη Surveillance of Michigan εκτέθηκαν 850 νεογνά σε φουροσεμίδα κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Από αυτά 5,1% (8 νεογνά) εμφάνισαν ανατομικές ανωμαλίες, δυο καρδιολογικά προβλήματα, ένα λυκόστομα, ένα πολυδακτυλία, τρία υποσπαδία και ένα βραχεία κάτω άκρα.

Η φουροσεμίδα σε αντίθεση με τα θειαζιδικά διουρητικά δεν προκαλεί στο νεογνό θρομβοκυττοπενία.

### ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Η φουροσεμίδα απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα αλλά καμιά μελέτη δεν απέδειξε επικινδυνότητα για το νεογνό, ακόμη και όταν παλαιότερα το φάρμακο είχε χορηγηθεί για την διακοπή του θηλασμού.

### ΘΕΙΑΖΙΔΙΚΑ ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ

Οι θειαζίδες προάγουν την νατριούρηση περισσότερο από το 10% του συνολικά διηθούμενου νατρίου. Η παραγωγή της δραστηκής απάντησης οφείλεται στην αναστολή της επαναρρόφησης του νατρίου στο εγγύς τμήμα του άπω εσπειραμένου τμήματος. Οι θειαζίδες προκαλούν καλιούρηση αυξάνοντας την αποβολή του νατρίου από τον νεφρώνα και προκαλώντας ανταλλαγή ιόντων K/Na.

Σε μελέτες η χορήγηση θειαζίδων κατά το πρώτο τρίμηνο είναι σχεδόν ανύπαρκτη, ενώ κατά το δεύτερο και το τρίτο τρίμηνο έχουν πολύ σπάνια εκδηλωθεί ανεπιθύμητες επιδράσεις στο κύημα. Επομένως **οι θειαζίδες (υδροχλωροθειαζίδη, η χλωροθειαζίδη, η ινδαπαμίνη, η χλωροθαλιδόνη)** θεωρούνται γενικά ασφαλή ως φάρμακα. Η υδροχλωροθειαζίδη διέρχεται τον πλακούντα και έτσι σε μετρήσιμες βρέθηκε εξίσωση των επιπέδων του φαρμάκου στον ορό της μητέρας και του εμβρύου.

Οι θειαζίδες θεωρούνται διαβητογόνα φάρμακα και μπορεί να προκαλέσουν υπεργλυκαιμία στην μητέρα και υπογλυκαιμία στο νεογνό.

Εάν η μητέρα λαμβάνει θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη προς το τέλος της κύησης, πολλές εργασίες αποδίδουν στο φάρμακο θρομβοκυττοπενία, υπονατριαιμία, υπασβεστιαίμια, **κάτι που επιβάλλει την τακτική παρακολούθηση των ηλεκτρολυτών.**

Επειδή οι θειαζίδες προκαλούν ελάττωση του όγκου, υπάρχει θεωρητικός κίνδυνος της μητροπλακουντιακής διάχυσης που προκαλεί ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης.

Τέλος οι θειαζίδες έχουν άμεση επίδραση στις λείες μυϊκές ίνες της μήτρας και μειώνουν τις ωδίνες, προκαλώντας παράταση τοκετού.

## ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Οι θειαζίδες εκκρίνονται στο μητρικό γάλα σε πολύ μικρές ποσότητες και άρα είναι συμβατές με το θηλασμό σύμφωνα και με την American academy of pediatrics.

## ΚΑΛΙΟΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΑ ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ

### ΣΠΕΙΡΟΝΟΛΑΚΤΟΝΗ

Είναι καλιοσυντηρητικό διουρητικό φάρμακο και η δράση του οφείλεται στην ανταγωνιστική επίδραση της αλδοστερόνης στο άπω νεφρικό σωληνάριο. Το διουρητικό αποτέλεσμα από την λήψη του έχει άμεση αντιυπερτασική δράση. Η σπειρονολακτόνη έχει και αντιανδρογόνο δράση με αποτέλεσμα ανεπιθύμητες οιστρογονικές ενέργειες στους ανθρώπους και θεωρητικά θα μπορούσε να προκαλέσει θηλεοποίηση στα αρσενικά έμβρυα, αν και δεν έχουν αναφερθεί ανάλογα περιστατικά σε ανθρώπους. Ωστόσο σε ποντίκια υπάρχουν αναδρομικές μελέτες με θηλεοποίηση των αρρένων εμβρύων ποντικών.

## ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Δεν γνωρίζουμε κατά πόσο η σπειρονολακτόνη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα και δε φαίνεται να έχει κλινική σημασία αν και τα δεδομένα είναι περιορισμένα.

## ΑΜΙΛΟΡΙΔΗ

Πρόκειται για άλλο ένα καλιοσυντηρητικό διουρητικό. Δεν υπάρχουν επαρκείς μελέτες για να τεκμηριώσουν τερατογόνο δράση. Υπάρχουν ωστόσο δημοσιεύσεις με μεμονωμένα περιστατικά, όπου τα έμβρυα παρουσίασαν συγγενείς ανωμαλίες και γεννήθηκαν φυσιολογικά παιδιά

### ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Δεν υπάρχουν δεδομένα του φαρμάκου κατά την διάρκεια του θηλασμού.

### ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΚΑΡΒΟΝΙΚΗΣ ΑΝΥΔΡΑΣΗΣ

Αυτού του τύπου τα διουρητικά δρουν στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο μειώνοντας την παραγωγή ανθρακικού οξέος, καθώς και την παραγωγή κατιόντων υδρογόνου. Στην κύηση τα φάρμακα αυτά έχουν δοκιμαστεί μόνο σε περιστατικά με ψευδοόγκο εγκεφάλου, οπότε και διαπιστώθηκε υποασβεστιαμία και υπομαγνησιαμία στο νεογνό. Κύριος εκπρόσωπος της κατηγορίας αυτής είναι η ακεταζολαμίδη.

### ΑΚΕΤΑΖΟΛΑΜΙΔΗ

Υπάρχουν δημοσιεύσεις στις οποίες το φάρμακο έχει συσχετιστεί με καρκινογένεση του εμβρύου σε μητέρες που έπασχαν από γλαύκωμα και έλαβαν ακεταζολαμίδη, κατά το πρώτο και τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης τους. Ωστόσο η μελέτη collaborative perinatal project δεν συσχέτισε την ακεταζολαμίδη με βλαβερές και μη αναστρέψιμες συνέπειες. Σε όσες δε περιπτώσεις εμφανίστηκαν ηλεκτρολυτικές διαταραχές ή οξέωση σε μητέρα ή νεογνό, ανατάχθηκαν χωρίς επιπτώσεις. Σύμφωνα με το FDA απαγορεύεται να χορηγείται στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Για την θεραπεία του γλαυκώματος μπορεί να λαμβάνεται κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο.

### ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Η American academy of pediatrics θεωρεί συμβατή τη λήψη της ακεταζολαμίδης με το θηλασμό, καθώς ο λόγος συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα σε σχέση με αυτόν που εκκρίνεται στο μητρικό γάλα είναι 0,25.

### ΩΣΜΩΤΙΚΗ ΔΙΟΥΡΗΣΗ

#### ΜΑΝΝΙΤΟΛΗ

Η μαννιτόλη είναι ο κυρίως εκπρόσωπος αυτής της κατηγορίας. Είναι ωσμωτικό διουρητικό και διηθείται ελεύθερα από το σπείραμα. Δεν έχει αναφερθεί χορήγηση της κατά την κύηση αν και παλαιότερα χρησιμοποιήθηκε σε ενδοαμνιακή έγχυση για θεραπευτική διακοπή κύησης. Σύμφωνα με το FDA η μαννιτόλη πρέπει να αποφεύγεται απόλυτα, μόνο στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης.

### B – ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ



## ΓΕΝΙΚΑ

Οι θεραπευτικές ενδείξεις των  $\beta$  – αποκλειστών ποικίλουν. Οι  $\beta$  – αποκλειστές είναι δραστικοί στη θεραπεία της υπέρτασης, των αρρυθμιών, της στεφανιαίας νόσου,

Στο μυομήτριο υπάρχουν αδρενεργικοί υποδοχείς τύπου  $\alpha$  και  $\beta$ . Ερεθισμός των  $\beta$  αδρενεργικών υποδοχέων προκαλεί **χαλάση** στο μυομήτριο, ενώ ερεθισμός των  $\alpha$  υποδοχέων προκαλεί δυναμική συσπαστικότητα. Οι  $\beta$  αποκλειστές μειώνουν την καρδιακή συχνότητα ενώ η εμβρυική συχνότητα είτε μειώνεται είτε μένει ανεπηρέαστη. Η ομφαλική ροή επίσης μειώνεται με την επίδραση των  $\beta$  – αποκλειστών.

**Από τα διαθέσιμα στοιχεία, φαίνεται ότι οι  $\beta$  αναστολείς** δεν έχουν τερατολόγο δράση αν χορηγηθούν από το πρώτο τρίμηνο. Ορισμένες μελέτες έχουν **δείξει** ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για ενδομήτρια καθυστέρηση στην ανάπτυξη, ιδιαίτερα σε μακροχρόνια χρήση με υψηλές δόσεις. Η ανάλυση Cochrane των αποτελεσμάτων 12 μελετών που συνέκριναν τη χορήγηση  $\beta$  αναστολέων με χορήγηση θεραπείας placebo ή καμιάς θεραπείας, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η εμφάνιση ανάπτυξης ενδομήτριας καθυστέρησης ήταν συχνότερη στην περίπτωση των  $\beta$  – αναστολέων. Όμως όταν αποκλείστηκε η μελέτη butters η οποία χρησιμοποιούσε υψηλές δόσεις από την αρχή της κύησης,  $\beta$  αναστολέων ο σχετικός κίνδυνος ελαττώθηκε και το αποτέλεσμα δεν ήταν πια στατιστικά σημαντικό.

## ΟΙ $\beta$ - ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΤΟ ΘΗΛΑΣΜΟ

Ο  $\beta$  – αναστολείς διακρίνονται σε κατηγορίες ανάλογα με τη συμπαθομιμητική τους δράση.

Οι συχνότερα χρησιμοποιούμενοι  $\beta$  – αναστολείς στην εγκυμοσύνη και το θηλασμό για τη θεραπεία της υπέρτασης ή των αρρυθμιών είναι η ατενολόλη, η βηταξολόλη, η σελιπρολόλη, η εσμολόλη, η λαμπεταλόλη, η μετοπρολόλη, η ναδολόλη, η πινδαλόλη, η προπρανολόλη, η καρβεδιόλη, και η σοταλόλη.

Η ατενολόλη, η σελιπρολόλη, η ναδολόλη και η σοταλόλη είναι υδατοδιαλυτοί ενώ οι υπόλοιποι είναι λιποδιαλυτοί. Η πινδαλόλη έχει ενδογενή συμπαθομιμητική δράση, ενώ η μετοπρολόλη και η βηταξολόλη είναι καρδιοεκλεκτικοί με μικρότερη δράση στους  $\beta_2$  υποδοχείς.

Γενικότερα η εκλεκτικότητα των  $\beta$  – αναστολέων είναι επιθυμητή σε καρδιοπαθείς ασθενείς και λόγω της δράσης τους στο αναπνευστικό σύστημα και το γεννητικό πρέπει να είναι πολύ προσεκτική η χορήγηση τους. **Οι  $\beta$ -αναστολείς** με ενδογενή συμπαθομιμητική δράση έχουν προβάδισμα στη θεραπεία της υπέρτασης της κύησης διότι έχουν μικρή επίδραση στη μητροπλακουντιακή κυκλοφορία, στη δραστηριότητα της μήτρας και στην εμβρυική καρδιακή συχνότητα.

Όλοι οι  $\beta$  - αναστολείς διέρχονται από τον πλακούντα και ανιχνεύονται στην εμβρυική κυκλοφορία. Στον τοκετό η συγκέντρωση στο πλάσμα του νεογνού βρέθηκε

παρόμοια με αυτή στο πλάσμα της μητέρας. Θεωρητικά οι β – αναστολείς θα μπορούσαν να αναστείλουν τη δράση των β – αγωνιστών και να χρησιμοποιηθούν ως τοκολυτικά, όμως κάτι τέτοιο δε συμβαίνει **στην πράξη**.

Η American academy of pediatrics θεωρεί συμβατούς τους β – αναστολείς με το θηλασμό. Όλοι οι β – αναστολείς εκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Το γάλα είναι ελαφρώς όξινο, ενώ μετά την λήψη β – αποκλειστών γίνεται βασικό. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα η συγκέντρωση των φαρμάκων αυτών στο γάλα να είναι πολύ μεγαλύτερη από την αντίστοιχη στο πλάσμα. **Πρέπει να τονιστεί** ότι ο θηλασμός πρέπει να γίνεται τις ώρες της ελάχιστης συγκέντρωσης των φαρμάκων ώστε να ελαχιστοποιείται η κατανάλωση της φαρμακευτικής ουσίας από το παιδί.

### ΑΚΕΜΠΟΥΤΟΛΗ

Η ακεμπουτόλη είναι καρδιοεκλεκτικός β – αδρενεργικός αναστολέας που χρησιμοποιήθηκε κατά καιρούς για την θεραπεία της υπέρτασης στην εγκυμοσύνη. Δεν έχουν παρατηρηθεί σημαντικές ανωμαλίες στο έμβryo μετά την λήψη της ουσίας.

Στις περισσότερες από τις δημοσιευμένες μελέτες δεν παρατηρήθηκε βραδυκαρδία, υπογλυκαιμία ή αναπνευστικό πρόβλημα στο έμβryo ή το νεογνό. Ωστόσο η μελέτη του Dumez αναφέρει ότι σε δέκα μητέρες που είχαν υπέρταση το τρίτο τρίμηνο και έλαβαν ακεμπουτόλη, τα νεογνά είχαν αρτηριακή πίεση και καρδιακή συχνότητα σημαντικά χαμηλότερη από δέκα νεογνά των οποίων οι μητέρες λάμβαναν μεθυλντόπα.

Η μέση ημιπερίοδος ζωής της ακεμπουτόλης στον ορό των νεογνών υπολογίζεται σε 10,1 ώρες, ενώ η μέση ημιπερίοδος ζωής για την απέκκριση από τα ούρα είναι 15,6 ώρες.

### ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Η ακεμπουτόλη περνά στο μητρικό γάλα. Η συγκέντρωση στο μητρικό γάλα είναι σχεδόν μισή από το πλάσμα του αίματος της μητέρας. Εν τούτοις, συμπτώματα όπως υπόταση, βραδυκαρδία και παροδική ταχύπνοια εμφανίζονται σε ελάχιστα θηλάζοντα νεογνά.

Η American academy of pediatrics κατατάσσει την ακεμπουτόλη στις επιτρεπόμενες προς λήψη ουσίες κατά την διάρκεια του θηλασμού.

### ΑΤΕΝΟΛΟΝΗ

Η ατενολόλη είναι καρδιοεκλεκτικός β – αναστολέας που χρησιμοποιείται τόσο στην θεραπεία της υπέρτασης, όσο και των αρρυθμιών στην κύηση.

Η ατενολόλη περνά εύκολα δια μέσου του πλακούντα. Τα επίπεδα της συγκέντρωσης στο πλάσμα της μητέρας είναι σχεδόν ίσα με αυτά του εμβρύου. Η ατενολόλη διαπερνά τη πλακουντιακή φραγή σε ποσοστό παρόμοιο με αυτό των

λιποδιαλυτών β – αναστολέων, όπως η προπρανολόλη, η λαμπεταλόλη, και η τιμολόλη.

Η ατενολόλη έχει χορηγηθεί για την θεραπεία της υπέρτασης της κύησης από πολλούς ερευνητές, χωρίς να καταγραφούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στο έμβρυο, όταν δεν λαμβάνεται από το πρώτο τρίμηνο. Από τα γνωστότερα προβλήματα είναι η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου, ενώ τα νεογνά εμφανίζουν μικρότερο του αναμενόμενου βάρος γέννησης.

Σε σύγκριση γυναικών με υπέρταση κύησης του τρίτου τριμήνου, οι οποίες έλαβαν θεραπεία με ατενολόλη (καρδιοεκλεκτικό) και πινδαλόλη (μη καρδιοεκλεκτικό) παρατηρήθηκε στη πρώτη ομάδα βραδυκαρδία του εμβρύου, αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων και μείωση της κυκλοφορούσας ροής στην ομφαλική φλέβα. Το βάρος του πλακούντα ήταν κατά πολύ μικρότερο από αυτό στη δεύτερη ομάδα. Οι παρατηρήσεις αυτές έχουν τεκμηριωθεί και υπερηχογραφικά.

Συμπερασματικά, το έμβρυο που θα εκτεθεί σε ατενολόλη κατά την ενδομήτρια ζωή του έχει καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης και μειωμένο βάρος γέννησης που σχετίζεται με τις αυξημένες περιφερικές αντιστάσεις της μητρικής και εμβρυϊκής κυκλοφορίας και τη λαμβανόμενη δοσολογία. Αν η θεραπεία αρχίσει στο δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, σχετίζεται με μεγαλύτερη μείωση του βάρους του νεογνού όσο και του πλακούντα. Ενώ κατά το τρίτο τρίμηνο παρατηρείται μόνο η μείωση του βάρους του πλακούντα.

Τα νεογνά των μητέρων υπό αγωγή με ατενολόλη εμφάνισαν βραδυκαρδία **σε ποσοστό 10%**, που όμως, σε διάστημα 48 ωρών **απέδραμε** χωρίς ιδιαίτερες ιατρικές παρεμβάσεις. Σε κάθε περίπτωση αγωγής με β – αναστολέα, τα νεογνά πρέπει να παρακολουθούνται **κατά** τις πρώτες 48 ώρες για βραδυκαρδία, υπόταση, υποθερμία και κυάνωση.

## ΘΗΛΑΣΜΟΣ

*Η ατενολόλη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα είναι βασική η και συγκέντρωση της είναι πολύ μεγαλύτερη σε σχέση με την αντίστοιχη στο πλάσμα.* Η μέγιστη συγκέντρωση της ατενολόλης στο μητρικό γάλα μετά από εφάπαξ δόση ή μετά από χρόνια χορήγηση 25 – 100 mg ημερησίως ήταν 3,6 και 2,9 φορές μεγαλύτερη από τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις στο πλάσμα.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της ατενολόλης στο πλάσμα του νεογνού ανέρχεται στις 64 ώρες.

Η American academy of pediatrics θεωρεί συμβατή τη λήψη της ατενολόλης με το θηλασμό. Η ίδια όμως η εταιρία κατέταξε την ατενολόλη, ως σχετικά αντενδεικνύόμενο φάρμακο **κατά τη γαλουχία**.

## ΠΡΟΠΡΑΝΟΛΟΛΗ

Η προπρανολόλη είναι ο πιο μελετημένος μη καρδιοεκλεκτικός β – αδρενεργικός αποκλειστής. Έχει χρησιμοποιηθεί κατά την κύηση με διάφορες ενδείξεις, όπως ο υποθυρεοειδισμός της μητέρας, το φαιοχρωμοκύτωμα, η καρδιακή νόσος και αρρυθμία της μητέρας, η εμβρυική ταχυκαρδία ή αρρυθμία, η υπέρταση κύησης, η δυστοκία και η διακοπή της κύησης. Η προπρανολόλη διαπερνά τον πλακούντα.

Ωκικοκινική δράση εμφανίστηκε όταν η ουσία προπρανολόλη χορηγήθηκε είτε ενδοφλεβίως, είτε εξωαμνιακά ενέσιμα, καθώς και σε πολύ μεγάλες δόσεις από το στόμα.

Η προπρανολόλη φαίνεται ότι μειώνει ή δεσμεύει την αυξημένη προγεστερόνη στο μητρικό πλάσμα.

Οι εμβρυικές και οι νεογνικές ανεπιθύμητες ενέργειες εξαρτώνται από το είδος της μητρικής νόσου και την βαρύτητα της, από την δοσολογία και από την αλληλεπίδραση με άλλες φαρμακευτικές ουσίες. Ορισμένες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η υπογλυκαιμία, βραδυκαρδία, η αναπνευστική δυσχέρεια, η πολυκυτταραιμία, η θρομβοπενία, ο πρόωρος τοκετός.

Συμπερασματικά, η προπρανολόλη έχει χρησιμοποιηθεί τόσο σε ενδείξεις που αφορούν τη μητέρα όσο και σε ενδείξεις που αφορούν το έμβρυο.

Το φάρμακο δεν έχει τερατογονική δράση, αλλά μπορεί να παρουσιάσει φαινόμενα τοξικότητας τόσο στο έμβρυο όσο και στο νεογνό.

## ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Η προπρανολόλη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα με τη μέγιστη συγκέντρωση να επιτυγχάνεται 2 – 3 ώρες μετά την λήψη της. Η σχέση συγκεντρώσεων μεταξύ μητρικού γάλατος και πλάσματος είναι 0,2 – 1,5.

Η American academy of pediatrics θεωρεί την προπρανολόλη ασφαλέστατη για το θηλασμό.

## ΛΑΜΠΕΤΑΛΟΛΗ

Η λαμπεταλόλη είναι α και β – αδρενεργικός αναστολέας, που μπορεί να χορηγηθεί στη θεραπεία της υπέρτασης σε όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Το φάρμακο διέρχεται τον πλακούντα και η μέση συγκέντρωση του στο αίμα του εμβρύου είναι 40 – 80 % των μέγιστων συγκεντρώσεων του αίματος της μητέρας. Σε 1 – 3 ώρες μετά από ενδοφλέβια εφάπαξ δόση του φαρμάκου, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της μητέρας και του αμνιακού υγρού ήταν ίσες.

Σε μελέτη με σύγκριση βάρους γέννησης νεογνών με λήψη από τη μητέρα ατενολόλης έναντι της λαμπεταλόλης, τα νεογνά της λαμπεταλόλης είχαν μεγαλύτερο βάρος έναντι της ατενολόλης. Σε άλλη μελέτη, συγκριθήκαν δυο ομάδες

με προεκλαμψία στις 26 – 35 εβδομάδες κύησης. Στην πρώτη ομάδα, οι γυναίκες λάμβαναν λαμπεταλόλη ενδονοσοκομειακά, ενώ στη δεύτερη ομάδα, οι μητέρες με προεκλαμψία δε λάμβαναν αγωγή. Τα νεογνά της ομάδας της λαμπεταλόλης δεν γεννήθηκαν νωρίτερα και ήταν λίγο ελαφρύτερα.

Η καρδιακή συχνότητα του εμβρύου δεν επηρεάζεται. Δεν σχετίζεται με μείωση της αιματικής ροής του πλακούντα παρά τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, γεγονός που εξηγείται από την σύγχρονη μείωση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων.

Άλλη μια ιδιαίτερη δράση της λαμπεταλόλης είναι ότι μειώνει τις πιθανότητες εμφάνισης νόσου της **υαλοειδούς** μεμβράνης των προώρων νεογνών, αυξάνοντας την παραγωγή του πνευμονικού επιφανειοδραστικού παράγοντα.

Συμπερασματικά η λαμπεταλόλη θεωρείται απολύτως ασφαλής στην θεραπεία της αρτηριακής υπέρταση στην κύηση.

### ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Η λαμπεταλόλη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο μητρικό γάλα προσδιορίστηκαν 2 – 3 ώρες μετά την λήψη του από την μητέρα. Είναι απολυτά συμβατή με το θηλασμό.

### ΜΕΤΟΠΡΟΛΟΛΗ

Η μετοπρολόλη είναι καρδιοεκλεκτικός β – αναστολέας και είναι ένα από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της στεφανιαίας νόσου και της αρτηριακής υπέρτασης.

Η μετοπρολόλη διέρχεται τον πλακούντα και οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της μητέρας και του εμβρύου είναι ίσες. Η ημιπερίοδος ζωής της μετοπρολόλης στο πρώτο τρίμηνο της κύησης και 3 – 5 μήνες μετά τον τοκετό είναι ίδια. Επίσης, τα επίπεδα της μετοπρολόλης στο αίμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης κυμαίνονταν στο 20 – 40 % των επιπέδων που προσδιορίστηκαν 3 – 5 μήνες μετά.

*Σε μελέτη υπερτασικών εγκύων που έλαβαν μετοπρολόλη ή υδραλαζίνη, η καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου και η προγεννητική θνητότητα βρεθήκαν σημαντικά στατιστικά υπέρ της μετοπρολόλης με 11,5 έναντι 16,3 και 2 έναντι 8 % αντίστοιχα.*

Νεογνά που οι μητέρες έχουν λάβει μετοπρολόλη προγεννητικά, πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τις πρώτες 48 ώρες, τουλάχιστον.

### ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Η μετοπρολόλη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε συγκεντρώσεις 3 φορές μεγαλύτερες από την συγκέντρωση στο μητρικό πλάσμα. Για την ελαχιστοποίηση

των κινδύνων, καλό είναι οι μητέρες να θηλάζουν 3 – 4 ώρες μετά την λήψη της μετοπρολόλης.

## ΒΗΤΑΞΟΛΟΛΗ

Είναι καρδιοεκλεκτικός β – αδρενεργικός αναστολέας που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης, αλλά και στην τοπική θεραπεία του γλαυκώματος.

Η βηταξολόλη δε φαίνεται να έχει τερατογόνο δράση. Ενοχοποιείται για ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου. **Όσο πιο** νωρίτερα από το δεύτερο τρίμηνο αρχίζει η θεραπεία τόσο μεγαλύτερες είναι οι παρενέργειες. Αν θεωρηθεί η βηταξολόλη αναντικατάστατο φάρμακο προς όφελος της μητέρας, τότε πρέπει να εξαιμικεύεται η θεραπεία. Εάν η βηταξολόλη χορηγηθεί μόνο λίγα εικοσιτετράωρα πριν τον τοκετό, τότε το νεογνό πρέπει να παρακολουθείται στενά για τουλάχιστον 48 ώρες.

## ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Η βηταξολόλη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Δεν υπάρχουν δεδομένα για την χρήση της στον μητρικό θηλασμό.

## ΣΕΛΙΠΡΟΛΟΛΗ

Η σελιπρολόλη είναι τρίτης γενεάς καρδιοεκλεκτικός β – αναστολέας, που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της στεφανιαίας νόσου και της αρτηριακής υπέρτασης. Έχει χρησιμοποιηθεί και στην θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης της κύησης. Αναδρομικές μελέτες με χορήγηση σελιπρολόλης νωρίς κατά την διάρκεια της οργανογένεσης στην εγκυμοσύνη, όπως και στην προγεννητική περίοδο, δεν **ανέδειξαν** τερατογένεση ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες για τα νεογνά και τα έμβρυα πέραν των γνωστών που αφορούν τους β – αναστολείς, όπως η ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης του εμβρύου ανάλογα με τη δοσολογία και το χρόνο έναρξης της αγωγής.

## ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Δεν υπάρχουν δεδομένα

## ΝΑΔΟΛΟΛΗ

Είναι μη εκλεκτικός β – αναστολέας που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης και της στεφανιαίας νόσου.

Παρότι η χρήση της ναδολόλης σε ποντίκια και κουνέλια δεν έδειξε τερατογόνο δράση, υπάρχουν εργασίες με εμβρυοτοξικές επιπλοκές.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει μια εργασία που αφορά έγκυο με νεφροπάθεια και αρτηριακή υπέρταση, η οποία λάμβανε 20 mg ναδολόλης ημερησίως συγχρόνως με διουρητικό και φάρμακα για θυρεοειδοπάθεια. Το παιδί γεννήθηκε με επείγουσα καισαρική τομή την 35η εβδομάδα, ελλειποβαρές, με ταχύπνοια (168 αναπνοές / 1') και υπογλυκαιμία (20mg / dl). Σε 4, 5 ώρες μετά την γέννηση του το νεογνό είχε μειωμένο αριθμό αναπνοών (23 /'), βραδυκαρδία (112 σφ / 1') και υποθερμία. Από όλα τα συμπτώματα μόνο η βραδυκαρδία **επέμεινε** για 72 ώρες. Οι μελετητές απέδωσαν τα συμπτώματα στη ναδολόλη, λόγω του μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής (17 – 24 ) ώρες.

## ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Η American academy of pediatrics θεωρεί τη ναδολόλη συμβατή με το μητρικό θηλασμό, με τα κατάλληλα **μέτρα**. **Συνιστάται** δοσοεξαρτώμενη και εξατομικευμένη λήψη ανάλογα με τις προτεραιότητες της μητέρας.

## ΠΙΝΔΑΛΟΛΗ

Η πινδαλόλη είναι μη καρδιοεκλεκτικός β – αναστολέας, που χρησιμοποιείται στην θεραπεία της υπέρτασης. Δεν έχει αποδειχτεί τερατογενετική δράση της.

Σε γυναίκες που λάμβαναν 10 mg πινδαλόλη από το στόμα παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης της μητέρας (επιθυμητή δράση), δεν παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στην καρδιακή συχνότητα μητέρας και εμβρύου, ούτε μεταβολές στις αγγειακές αντιστάσεις ή στην πλακουντιακή ροή. Σε άλλη μελέτη σε γυναίκες με προεκλαμψία μειώθηκαν κατά πολύ οι αγγειακές αντιστάσεις στη μήτρα, γεγονός που αποδόθηκε στη δράση του β – αναστολέα στους περιφερικούς **υποδοχείς**.

Σε συγκριτική μελέτη δυο ομάδων εγκύων που η μια λάμβανε πινδαλόλη και η άλλη ατενολόλη και η θεραπεία άρχισε από την 33η εβδομάδα εγκυμοσύνης, διαπιστώθηκε σημαντική μείωση της συχνότητας με την ατενολόλη, ενώ δεν βρέθηκε διαφορά στην διάρκεια της εγκυμοσύνης ή στο σωματικό βάρος των νεογνών.

Αξιόλογη παρατήρηση προέκυψε όταν σε εγκύους με προεκλαμψία χορηγήθηκε ως αντιπερτασική αγωγή η πινδαλόλη και ως τοκολυτική αγωγή η ινδομεθακίνη. Μετά από δυο εβδομάδες, ο καρδιοτοκογράφος κατέγραψε σοβαρές αιμοδυναμικές μεταβολές σε έμβryo και μητέρα, που οδήγησαν σε επείγουσα καισαρική τομή. Οι μεταβολές αυτές αποδόθηκαν στη συνέργεια και την αθροιστικότητα της δράσης της πινδαλόλης – ινδομεθακίνης. Η συγχορήγηση ινδομεθακίνης – προπρανολόλης είχε παρόμοια αποτελέσματα.

## ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Η πινδαλόλη είναι συμβατή με το θηλασμό, αρκεί να λαβουμε υπ' όψη όλες οι προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν για τους β – αναστολείς.

## ΣΟΤΑΛΟΛΗ

Είναι β – αναστολέας που έχει χρησιμοποιηθεί στην θεραπεία της υπέρτασης αλλά και ως αντιαρρυθμικό με ιδιότητες της κατηγορίας II και III.

Η σοταλόλη έχει δυο ισομερή, το D και το L ισομερές. Η ιδιότητα της β-αδρενεργικής δράσης βρίσκεται στο L ισομερές, ενώ και τα δύο ισομερή έχουν αντιαρρυθμικές ιδιότητες, ομοιάζουσες προς την κατηγορία III.

Η σοταλόλη διέρχεται τον πλακούντα. Αναδρομική μελέτη που έγινε το 2000 αφορούσε εγκυμονούσες, των οποίων τα έμβρυα εμφάνιζαν κάποια μορφή αρρυθμίας. Από τα 21 έμβρυα, τα 10 έπασχαν από κολπική μαρμαρυγή, **άλλα** 10 από υπερκοιλιακή ταχυκαρδία και ένα εμφάνισε κοιλιακή μαρμαρυγή. Ο φλεβοκομβικός ρυθμός επανήλθε στα 8 από τα 20 έμβρυα. Δυο από τα έμβρυα που είχαν ανατάξει σε **φλεβοκομβικό ρυθμό** είχαν σοβαρά νευρολογικά προβλήματα (εγκεφαλική αιμορραγία και εγκεφαλική ισχαιμία) ενώ 4 κατέληξαν. Συμπερασματικά, η σοταλόλη είναι αποτελεσματική στην ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής. Η θνησιμότητα όμως, και η μικρή πιθανότητα ανάταξης της υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας, κατατάσσουν τη σοταλόλη ως φάρμακο με σοβαρότερους κινδύνους σε σχέση με τα θετικά αποτελέσματα.

## ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Η American academy of pediatrics θεωρεί συμβατή τη λήψη της σοταλόλης με το θηλασμό.

## ΚΑΡΒΕΔΙΛΟΛΗ

Η καρβεδιλόλη, **ένας κοινός α και β αδρενεργικός αποκλειστής**, χρησιμοποιείται στην αρτηριακή υπέρταση και κυρίως στη μέτρια προς σοβαρού βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια.

Δεν υπάρχουν δεδομένα του φαρμάκου στη εγκυμοσύνη. Δεν είναι γνωστό αν διέρχεται η καρβεδιλόλη τον πλακούντα.

Συμπερασματικά, λόγω της έλλειψης δεδομένων σε εγκυμονούσες, η καρβεδιλόλη αντενδείκνυται στη διάρκεια της εγκυμοσύνης αν και η τοξικότητα του φαρμάκου φαίνεται να είναι αρκετά χαμηλή.

Πάντως σε εξατομικευμένες περιπτώσεις και με την προϋπόθεση ότι είναι απολύτως απαραίτητη η χρήση του φαρμάκου, πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη η γνώμη του ειδικού και να κρίνεται η χορήγηση αναλόγως της περίπτωσης.

## ΘΗΛΑΣΜΟΣ



Η καρβεδιλόλη έχει χαμηλό μοριακό βάρος και εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Σε νεογνά που έλαβαν στη γαλουχία εμφανίστηκε όλη η συμπτωματολογία των β – αναστολέων, όπως βραδυκαρδία, υπόταση.

## ΕΣΜΟΛΟΛΗ

Είναι βραχείας διάρκειας καρδιοεκλεκτικός β – αδρενεργικός αποκλειστής, ο οποίος μοιάζει με την ατενολόλη και τη μετοπρολόλη. Το φάρμακο συνήθως χρησιμοποιείται ως αντιαρρυθμικό, κυρίως στη θεραπεία υπερκοιλιακών ταχυαρρυθμιών, αλλά και στην υπέρταση. Η εσμολόλη έχει βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής, μόλις 9 λεπτά. Η εσμολόλη κατά την χορήγηση της προκαλεί υποτασικά επεισόδια, έως και 50% των ασθενών και πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπ’ όψη η πιθανότητα υποξίας στο έμβρυο, που έχει ως αιτία τη μείωση της αιμάτωσης της μήτρας.

Εκτενείς μελέτες δεν υπάρχουν για την εσμολόλη παρά μόνο περιορισμένες βιβλιογραφικές αναφορές. Σε αυτές, η εμβρυϊκή συχνότητα μειώθηκε είτε λίγο χωρίς προβλήματα για το έμβρυο, είτε σε μεγάλο βαθμό με σοβαρά προβλήματα για το έμβρυο, όπως και οι υπόλοιποι οι β – αποκλειστές.

## ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Δεν υπάρχουν δεδομένα.

## ΑΓΓΕΙΟΔΙΑΣΤΑΛΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Οι ανταγωνιστές ασβεστίου, η υδραλαζίνη, η διαζοξίδη, η μονοξιδίλη, η πραζοσίνη, η νιτρογλυκερίνη, η διπυριδαμόλη, και το νιτροπρωσικό νάτριο είναι οι γνωστότεροι εκπρόσωποι αυτής της ομάδας.

Η αγγειοδιαστολή που προκαλούν τα φάρμακα αυτά, είναι απότοκος διαφόρων μηχανισμών δράσης. Σημαντικός είναι ο αριθμός των καρδιαγγειακών καταστάσεων που χρήζουν αγγειοδιασταλτικών ουσιών με πρώτη ένδειξη την υπέρταση. Όσο οι ηλικίες τεκνοποίησης αυξάνονται, τόσο πιο συχνά θα χρησιμοποιούνται τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας.

## ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ

### ΓΕΝΙΚΑ

Στη κατηγορία των ανταγωνιστών ασβεστίου ανήκουν φάρμακα με διαφορετική χημική σύνθεση και διαφορετικές φαρμακοκινητικές δράσεις. Η σημαντική αγγειοδιασταλτική δράση τους οφείλεται στην ικανότητα τους να μειώνουν το ενδοκυττάριο ασβέστιο. Ο τόνος στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων μειώνεται και ως επακόλουθο η αρτηριακή πίεση πέφτει. Τα δεδομένα στο πρώτο τρίμηνο της κύησης είναι περιορισμένα και συνεπώς δεν θεωρούνται φάρμακα πρώτης γραμμής, αν όμως χορηγηθούν στο πρώτο τρίμηνο δεν υπάρχει ένδειξη για τερματισμό της κύησης. Υπάρχει σχετικά μεγαλύτερη εμπειρία στο δεύτερο τρίμηνο

της κύησης όπου φαίνονται να είναι ασφαλή. Στο τρίτο τρίμηνο της κύησης έχουν χορηγηθεί με επιτυχία. *Επίσης, θεωρήθηκε προγνωστικός δείκτης δραστικότητας της νιφεδιπίνης ο αυξημένος νατριουρητικός παράγοντας.*

## ΝΙΦΕΔΙΠΙΝΗ

Η νιφεδιπίνη είναι ο γνωστότερος και παλαιότερος ανταγωνιστής ασβεστίου. Η χρόνια χρήση της σε όλη τη διάρκεια της κύησης αποτελεί αντένδειξη. Μελέτες σε ζώα έχουν αποδείξει ότι η προοδευτική μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης προκαλεί επικίνδυνες αυξομειώσεις των αγγειακών αντιστάσεων της μήτρας. Η υποτασική δράση της νιφεδιπίνης προκαλεί μείωση της αιμάτωσης της μήτρας με αποτέλεσμα η οξυγόνωση του αρτηριακού αίματος του εμβρύου να είναι μειωμένη.

Πρέπει στο σημείο αυτό να τονιστεί ότι οι παραπάνω μελέτες αφορούν αποκλειστικά έρευνες σε ζώα. Στους ανθρώπους, σημαντική μελέτη είναι η γνωστή surveillance study of Michigan Medicaid recipinens, η οποία παρακολούθησε 229.101 ολοκληρωμένες κύσεις μεταξύ 1985 – 1992. Έτσι λοιπόν από τα 37 έμβρυα που είχαν εκτεθεί στη νιφεδιπίνη, από το 1ο τρίμηνο της κύησης, δυο νεογνά εμφάνισαν μείζονες ανωμαλίες του καρδιαγγειακού συστήματος. Σε άλλη μελέτη με νιφεδιπίνη και placebo, η ομάδα της νιφεδιπίνης είχε στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες αρτηριακές πιέσεις η μητέρα, η μητριαία αρτηρία, ενώ η ροή του αίματος της μήτρας και του πλακούντα δεν επηρεάστηκε σε καμία ομάδα.

Στο δεύτερο και το τρίτο τρίμηνο της κύησης στη θεραπεία της υπέρτασης, έχει δεδομένα αποτελέσματα, χωρίς μεταβολές στην εμβρυϊκή καρδιακή συχνότητα και χωρίς ανεπιθύμητες ενεργείες στο έμβρυο και το νεογνό.

Η νιφεδιπίνη έχει χρησιμοποιηθεί και ως τοκολυτικό φάρμακο. Σε in vitro μελέτες με νιφεδιπίνη σε ανθρώπινο μυομήτριο, η συσπαστικότητα φάνηκε μειωμένη, ανεξάρτητα από το ύψος της δόσης.

Υπάρχουν αρκετές δημοσιεύσεις με δυσάρεστη αλληλεπίδραση της νιφεδιπίνης με συγχορήγηση ενδοφλέβιου θεικού μαγνησίου, προκαλώντας μυϊκή αδυναμία, δυσκαταποσία, παράδοξη αναπνοή και συσπάσεις της μήτρας. Ωστόσο εικοσιπέντε λεπτά μετά την διακοπή της χορήγησης του μαγνησίου τα συμπτώματα σταμάτησαν. Ενδοφλέβια χρήση της νιφεδιπίνης μπορεί να προκαλέσει οξέωση ή υποξία στο έμβρυο.

## ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Η νιφεδιπίνη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Σε θηλάζουσα μητέρα πρέπει να χορηγούνται όσο το δυνατόν μικρότερες δόσεις.

Η American academy of pediatrics θεωρεί συμβατή τη λήψη της νιφεδιπίνης με το θηλασμό και συστήνει να χορηγείται στη μητέρα 3 – 4 ώρες πριν το θηλασμό.

## ΑΜΛΟΔΙΠΙΝΗ

Είναι ανταγωνιστής ασβεστίου που χορηγείται στη θεραπεία της υπέρτασης και της στηθάγχης. Κλινικές μελέτες σε ανθρώπους δεν υπάρχουν. Σε ζώα δεν η αμλοδιπίνη δεν έχει ούτε τερατογόνο ούτε εμβρυοτοξική δράση, φαίνεται όμως να επηρεάζει το σωματικό βάρος και σε μακροχρόνια λήψη να κάνει παράταση της κύησης.

#### ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Δεν υπάρχουν δεδομένα.

#### ΙΣΠΡΑΔΙΠΙΝΗ

Είναι ανταγωνιστής ασβεστίου που χρησιμοποιήθηκε κυρίως στη θεραπεία της υπέρτασης. Υπάρχει μελέτη σε 27 γυναίκες τρίτου τριμήνου εγκυμοσύνης με υπέρταση κύησης. Σημειώθηκε σημαντική μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης της μητέρας, χωρίς σημαντικές αλλαγές στην κυκλοφορία του εμβρύου και του πλακούντα. Οι αγγειακές αντιστάσεις στην μήτρα ήταν μειωμένες και αποδείχτηκε αγγειοδιαστολή των αγγείων της μήτρας. Η δοσολογία ήταν 2.5 mg για 4 μέρες ανά 12ωρο και στη συνέχεια, 5 mg ανά 12ωρο.

#### ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Δεν υπάρχουν δεδομένα, αν και λόγω χαμηλού μοριακού βάρους η ισπραδιπίνη πρέπει να εκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

#### ΝΙΜΟΔΙΠΙΝΗ

Είναι ανταγωνιστής ασβεστίου που χρησιμοποιήθηκε ως αντισπασμικό σε ασθενείς με υπαραχνοειδή αιμορραγία μετά από ρήξη ανευρύσματος.

Στη διεθνή βιβλιογραφία οι αναφορές είναι ελάχιστες. Όπου όμως χορηγήθηκε ως αγγειοδιασταλτικό των αγγείων του εγκεφάλου σε θεραπεία εκλαμψίας, ο τοκετός έγινε μετά από λίγες ώρες και οι μητέρες παρουσίασαν ως κύρια επιπλοκή αγγειόσπασμο και εγκεφαλικό οίδημα. Στην κύηση πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση με θειικό μαγνήσιο διότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού στη μητέρα.

#### ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Η νιμοδιπίνη και οι μεταβολίτες της αθροίζονται στο γάλα και κάλο είναι να μη χορηγείται στο θηλασμό.

#### ΦΕΛΟΔΙΠΙΝΗ

Η νιμοδιπίνη είναι ανταγωνιστής των διαύλων ασβεστίου, που χρησιμοποιείται για την θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης.

Αν και σε πειραματικές μελέτες σε ποντίκια έχει αποδειχτεί τερατογόνος δράση, προκαλώντας ανατομικές ανωμαλίες. Σε μελέτη με 78 γυναίκες που λάμβαναν προ

της εγκυμοσύνης, αλλά και στο πρώτο τρίμηνο συνέχισαν να λαμβάνουν νιμοδιπίνη, σε σύγκριση με ομάδα ελέγχου χωρίς αγωγή, δεν απέδειξε σημαντικές διαφορές.

### ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Δεν υπάρχουν επιστημονικά δεδομένα και καλύτερα είναι να αποφεύγεται η χρήση της στο θηλασμό.

### ΔΙΛΤΙΑΖΕΜΗ

Η διλτιαζέμη είναι ανταγωνιστής ασβεστίου με αρνητική χρονότροπο δράση, έχει δε χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία κυρίως της στεφανιαίας νόσου, παρά της αρτηριακής υπέρτασης.

Στη μελέτη surveillance study of Michigan Medicaid recipinens 27 έμβρυα εξετάθησαν σε διλτιαζέμη από το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Σε ποσοστό 14 % εμφάνισαν συγγενείς ανωμαλίες, κυρίως του καρδιαγγειακού συστήματος. Ο αριθμός όμως θεωρήθηκε μικρός για γενικεύσεις. Δημοσίευση με γυναίκα που λάμβανε διλτιαζέμη από το πρώτο τρίμηνο της κύησης με 60 mg, 4 φορές τη μέρα, ως θεραπεία στεφανιαίας νόσου σε όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, την 37η εβδομάδα με καισαρική τομή γεννήθηκαν υγιέστατα δίδυμα.

Η διλτιαζέμη έχει χρησιμοποιηθεί ως τοκολυτικός παράγοντας. Σε μελέτη 2 ομάδων γυναικών που έλαβαν διλτιαζέμη και νιφεδιπίνη αντίστοιχα, δεν εμφανίστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά.

### ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Η διλτιαζέμη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Η American academy of pediatrics θεωρεί συμβατή τη λήψη της διλτιαζέμης με το θηλασμό.

Η μητέρα με τα δίδυμα από την παραπάνω μελέτη συνέχισε να λαμβάνει διλτιαζέμη και μετά την γέννηση των παιδιών της και παρά το γεγονός ότι θήλασε τα δίδυμα παρέμειναν υγιή, μετά από 6 μήνες παρακολούθησης. Σε 40 χρονών γυναίκα που έλαβε διλτιαζέμη 60 mg ανά 6ωρο για τη θεραπεία εκτακτοσυστολικής λειτουργίας. Το νεογνό δεν επιτράπηκε να θηλάσει κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

### ΒΕΡΑΠΑΜΙΛΗ

Η βεραπαμίλη αρχικά χρησιμοποιήθηκε ως αντιαρρυθμικό φάρμακο και αργότερα ως αντιπερτασικό.

Η βεραπαμίλη διέρχεται τον πλακούντα, αλλά δεν έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες δράσεις ή δυσάρεστα συμβάματα.

Υπάρχουν αρκετές δημοσιεύσεις που περιγράφουν επιτυχή in uterus θεραπεία υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας του εμβρύου με βεραπαμίλη ως μονοθεραπεία ή μαζί με άλλες δραστικές ουσίες, συνήθως δακτυλίτιδα. Θεραπεία γίνεται και μέσο της μητέρας.

### ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Η βεραπαμίλη ανιχνεύεται στο μητρικό γάλα. Η American academy of pediatrics θεωρεί συμβατή τη λήψη της βεραπαμίλης με το θηλασμό. Με ημερήσια δόση 240 mg το μητρικό γάλα συγκεντρώνει 23% των επιπέδων του μητρικού πλάσματος και δεν ανιχνεύεται στο γάλα 38 ώρες μετά την τελευταία λήψη του φαρμάκου.

### ΥΔΡΑΛΑΖΙΝΗ

Η υδραλαζίνη θεωρείται ακόμη και σήμερα ένα από τα πλέον ευρέως χορηγούμενα αντιυπερτασικά φάρμακα. Μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα και ενδοφλέβια. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της είναι 20-80 ώρες, διαπερνά τον πλακούντα και μεταβολίζεται στο ήπαρ, οι συγκεντρώσεις δε στον ορό της μητέρας και του εμβρύου είναι παρόμοιες. Δεν έχει φανεί η χρήση της να συνδέεται με συγγενείς ανωμαλίες, όταν λαμβάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Από 40 νεογνά που εξαιτήθηκαν το πρώτο τρίμηνο σε υδραλαζίνη, μόνο ένα γεννήθηκε με υποσπαδία. Σε πολλούς αριθμούς μελετών που χρησιμοποίησαν υδραλαζίνη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα αντιυπερτασικά, δεν εμφανίστηκαν ανεπιθύμητα συμβάματα και επομένως θεωρείται ασφαλής η χορήγηση για τη μητέρα και το παιδί. Σε επιμέρους περιστατικά έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ταχυαρρυθμίας, σύνδρομο ομοιάζον με ερυθματώδη λύκο. Το σύνδρομο εμφανίστηκε στη μητέρα 5 μέρες μετά τη χορήγηση της υδραλαζίνης και επέδραμε μετά τη διακοπή του φαρμάκου και τον τοκετό. Το δε παιδί γεννήθηκε πρόωρα 780 γραμμάρια και κατέληξε 36 ώρες μετά τον τοκετό.

Η ενδοφλέβια χορήγηση του φαρμάκου πρέπει να γίνεται με αργό ρυθμό διότι υπάρχει κίνδυνος να προκληθεί απότομη και μεγάλη πτώση της πίεσης με αποτέλεσμα να δημιουργηθεί πρόβλημα στην πλακουντιακή διάχυση και διαταραχές του καρδιακού ρυθμού του εμβρύου.

### ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Η υδραλαζίνη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Δεν έχει εμφανιστεί κανένα πρόβλημα στα νεογνά σε μητέρες που λάμβαναν το φάρμακο κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

### ΔΙΑΖΟΞΙΔΗ

Σήμερα αποφεύγεται η διαζοξίδη να χρησιμοποιηθεί στην εγκυμοσύνη. Έχει χημική συσχέτιση με τα θειαζιδικά διουρητικά, χορηγείται ενδοφλεβίως και έχει παρόμοιο δράση με την υδραλαζίνη. Η δράση της διαζοξίδης μπορεί να αποφέρει σοβαρό

υποτασικό επεισόδιο και παρατεταμένη υπεργλυκαιμία σε βαθμό που να απαιτείται θεραπεία με ινσουλίνη.

### ΜΙΝΟΞΙΔΙΛΗ

Η μινοξιδίλη χορηγείται μόνο από το στόμα και δρα στους διαύλους του καλίου των λείων μυϊκών ινών. Η μινοξιδίλη μειώνει τόσο τη συστολική όσο και τη διαστολική πίεση και αυξάνει την καρδιακή παροχή και την κατακράτηση υγρών. Μια πολύ σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η υπερτρίχωση. Έχει χορηγηθεί σε υπερτασικές ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και σε συνδυασμό με διουρητικά και β – αναστολέα.

### ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Κατά τη διάρκεια του θηλασμού μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο όταν λαμβάνεται ως αναντικατάστατο φάρμακο.

### ΠΡΑΖΟΣΙΝΗ

Η πραζοσίνη δεν κυκλοφορεί στη χώρα μας. Είναι φάρμακο που έχει χρησιμοποιηθεί στην υπέρταση της κύησης λόγω της α1 αδρενεργικής αναστολής τους. Σχεδόν πάντοτε χορηγείται σε συνδυασμό με διουρητικά επειδή προκαλεί κατακράτηση νατρίου. Στην εγκυμοσύνη έχει χορηγηθεί στη θεραπεία της υπέρτασης με αυξημένα επίπεδα ρενίνης. Επίσης έχει χορηγηθεί σε φαιοχρωμοκύττωμα που επέπλεξε κύηση 3ου τριμήνου και συνεχίστηκε μέχρι την εξαίρεση του όγκου μετά τον τοκετό.

### ΔΙΠΥΡΙΔΑΜΟΛΗ

Η διπυριδαμόλη έχει χρησιμοποιηθεί τόσο ως αγγειοδιασταλτικό όσο και ως αντιαιμοπεταλιακό σε ασθενείς με προσθετική βαλβίδα. Σε διπλή μελέτη 50 γυναίκες με υψηλό κίνδυνο να εμφανίσουν προεκλαμψία έλαβαν από την 13η εβδομάδα μέχρι και τον τοκετό 300mg διπυριδαμόλης και 150 mg ασπιρίνης και συγκρίθηκαν με 50 γυναίκες μάρτυρες. Από την πρώτη ομάδα αποκλείστηκαν 4 γυναίκες λόγω αυτόματων αποβαλών πριν τη 16η εβδομάδα, έναντι 3 αποβαλών του μάρτυρα. Τόσο από αυτή τη μελέτη άλλα και από άλλες μικρότερες, όταν θεραπεύεται η υπέρταση είναι ευεργετικό για τη μητέρα και το έμβρυο λόγω της ελάττωσης των εμφράκτων του πλακούντα και τη μειωμένη επίπτωση της ενδομήτριας καθυστέρησης.

### ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την ασφαλή χορήγηση κατά τον θηλασμό. Ωστόσο αν και η διπυριδαμόλη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα έχει πολύ χαμηλά επίπεδα που δεν μπορούν εύκολα να ανιχνευτούν.

### ΝΙΤΡΟΓΛΥΚΕΡΙΝΗ

Η νιτρογλυκερίνη αρχικά χρησιμοποιήθηκε στη θεραπεία της ασταθούς στηθάγχης και τον έλεγχο της σοβαρής υπέρτασης κατά τη διάρκεια της καισαρικής τομής. Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή καρδιολογική εταιρεία η νιτρογλυκερίνη έχει ένδειξη

στο οξύ πνευμονικό οίδημα λόγω υπερτάσεως και υπερφόρτωσης όγκου, διότι βελτιώνει γρήγορα όλες τις αιμοδυναμικές παραμέτρους. Τα παροδικά επεισόδια υπότασης που μπορεί να παρουσιάσουν δεν δείχνουν να είναι ικανά να επηρεάσουν την πλακουντιακή διάχυση των θρεπτικών ουσιών.

## ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Δεν υπάρχουν δεδομένα.

## ΝΙΤΡΟΠΡΩΣΙΚΟ ΝΑΤΡΙΟ

Το νιτροπρωσικό νάτριο είναι ισχυρό αγγειοδιασταλτικό. Αφορά κυρίως υπερτασικές παρά νορμοτασικές εγκύους. Έχει άμεση δράση σε 10 λεπτά και βοηθά στις επείγουσες καταστάσεις. Ο μεγαλύτερος φόβος είναι από την πολύωρη χρήση είναι η δημιουργία δηλητηριωδών κυανιούχων ενώσεων.

Αντενδεικνύεται στην κύηση.

## ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Αντενδεικνύεται στη γαλουχία.

## ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΟΥ ΕΝΖΥΜΟΥ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΤΑΣΙΝΗΣ

### ΓΕΝΙΚΑ

Οι ανταγωνιστές του ενζύμου της αγγειοτασίνης AMEA χρησιμοποιούνται ευρέως στη θεραπεία της υπέρτασης και τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Η χρήση των AMEA ξεκίνησε το 1977 με την καπτοπρίλη. Αυτή η κατηγορία των φαρμάκων υπερέχει των άλλων διότι αυξάνει την αιμάτωση των ζωτικών οργάνων, χωρίς να επηρεάζει άμεσα την καρδιακή παροχή. Στις 13 Μαρτίου του 1992 ο FDA απαγόρευσε την χρήση τους κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, κυρίως το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο. Σήμερα τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας αντενδείκνυνται σε τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Υπάρχουν σοβαρές δημοσιεύσεις που αποδεικνύουν την εμφάνιση ολιγουδραμνίου σε εγκύους που λάμβαναν AMEA, γεγονός που συσχετίζει τη σχέση του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης στη δημιουργία του αμνιακού υγρού, καθώς και εμφάνιση ανουρίας σε περιπτώσεις νεογνών με ολιγουδράμνιο.

Σε άλλες εργασίες έχει αποδοθεί η επιπλοκή της νεφρικής ανεπάρκειας των νεογνών στη λήψη καπτοπρίλης από τη μητέρα. Τα νεογνά στη νεκροτομή είχαν φυσιολογικούς νεφρούς ανατομικά, ενώ διαπιστώθηκε ότι η επίμονη υπόταση προκάλεσε τη νεφρική ανεπάρκεια. Μητέρες που λάμβαναν πριν από τη σύλληψη καπτοπρίλη γέννησαν παιδιά με ανατομικές ανωμαλίες, όπως πνευμονική υποπλασία, πνευμοθώρακα και νεφρική ανεπάρκεια.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αποδειχτεί από σειρά μελετών είναι η σοβαρή υπόταση του νεογνού, ανοιχτός βοτάλειος πόρος, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας και υποπλασία πνευμόνων.

Συνοπτικά οι κίνδυνοι από τη λήψη AMEA είναι κατά το πρώτο τρίμηνο, συγγενείς ανατομικές ανωμαλίες, νεογνό με ανουρία, οιδήματα ανά σάρκα. Στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης, ολιγουδράμνιο, τερατογένεση, πνευμονική υποπλασία, ανατομικές ανωμαλίες του κρανίου, νεφρική ανεπάρκεια, καθυστέρηση εμβρυικής ανάπτυξης, υπόταση.

## ΕΝΑΛΑΠΡΙΛΗ

Είναι ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτασίνης I και χρησιμοποιείται στη θεραπεία της υπέρτασης και της καρδιακής ανεπάρκειας.

Η εναλαπρίλη διέρχεται τον πλακούντα. Όπως προαναφέρθηκε, η λήψη των AMEA απαγορεύτηκε από το 1992. Επομένως, ότι δημοσιεύσεις υπάρχουν είναι προγενέστερες. Υπάρχει μια βιβλιογραφική ανασκόπηση που συγκέντρωσε όλες τις περιπτώσεις, στις οποίες έχει χορηγηθεί εναλαπρίλη σε εγκύους. Στην διάρκεια του πρώτου τριμήνου δε φάνηκε να παρουσιάζει σοβαρό κίνδυνο για το έμβρυο, ενώ μετά το πρώτο τρίμηνο συνδέθηκε με τερατογένεση και σοβαρές τοξικές αντιδράσεις.

Στη μελέτη surveillance study of Michigan κατά την περίοδο 1985 – 1992, 40 έμβρυα είχαν εκτεθεί σε εναλαπρίλη στη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης και 10% εμφάνισαν σοβαρές επιπλοκές, όπως καρδιοαγγειακά προβλήματα ή πολυδακτυλία.

Σε αντίστοιχη Ευρωπαϊκή μελέτη που αφορούσε τη λήψη AMEA στην κύηση σε 9 μητέρες και στα αντίστοιχα παιδιά τους, παρουσιάστηκαν δυο αυτόματες αποβολές και ενοχοποιήθηκε η εναλαπρίλη διότι δεν υπήρχε καμία άλλη εμφανή αιτία για την αποβολή. Σε τρίτη περίπτωση έγινε έναρξη εναλαπρίλης την 24η εβδομάδα και την 26η εβδομάδα είχε πρόωρο τοκετό. Το νεογνό παρουσίασε σοβαρή νεφροπάθεια. Οι υπόλοιπες διέκοψαν την θεραπεία με εναλαπρίλη περί την 7η εβδομάδα κύησης ενώ μια συνέχισε και τις 40 εβδομάδες να λαμβάνει εναλαπρίλη χωρίς διακοπή. Όλα τα νεογνά εμφάνισαν μονό ενδομήτρια καθυστέρηση στην ανάπτυξη σε σχέση με την ηλικία τους.

Σε ακραία σπάνιες περιπτώσεις προς το τέλος της κύησης, όταν θεωρείται άκρως απαραίτητη για τη θεραπεία της εγκύου, πρέπει πάντοτε να γίνεται στενή παρακολούθηση των επιπέδων του φαρμάκου στο αμνιακό υγρό και του εμβρύου. Επίσης η νεφρική λειτουργία και η αιμοδυναμική κατάσταση του νεογνού πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

## ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Η American academy of pediatrics θεωρεί συμβατή τη λήψη της εναλαπρίλης με το θηλασμό αν και δεν αποτελεί φάρμακο πρώτης επιλογής. Η απόφαση στηρίχτηκε σε



μελέτες από τις οποίες προκύπτει ότι η εναλαπρίλη και οι μεταβολίτες της που θα πάρει το θηλάζον νεογνό από την υπό θεραπεία μητέρα – ανευρίσκονται σε ποσότητες, που δεν έχουν καμία κλινική επίπτωση στο νεογνό.

### ΚΑΠΤΟΠΡΙΛΗ

Είναι ΑΜΕΑ Ι και χρησιμοποιείται στη θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης και της καρδιακής ανεπάρκειας.

Οι έγκυες γυναίκες που χρησιμοποίησαν καπτοπρίλη, στο δεύτερο ή και τρίτο τρίμηνο της κύησης είχαν έμβρυο ή και νεογνό με τερατογένεση και νεφρικές ανωμαλίες που αποδίδονται σε σοβαρή υπόταση του εμβρύου και σε μειωμένη νεφρική άρδευση. Η χρήση της καπτοπρίλης προκαλεί σοβαρή και ενίοτε θανάσιμη ανουρία στο έμβρυο και στο νεογνό. Η ανουρία οφείλεται στο ολιγουδράμιο. Επίσης κраниοεγκεφαλικές ανωμαλίες, πνευμονική υποπλασία, καθυστέρηση ανάπτυξης του εμβρύου καθώς και σοβαρή υπόταση.

### ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Η καπτοπρίλη εκκρίνεται σε χαμηλές συγκεντρώσεις στο γάλα. Η American academy of pediatrics θεωρεί συμβατή τη λήψη της καπτοπρίλης με το θηλασμό.

### ΛΙΣΙΝΟΠΡΙΛΗ

Είναι ΑΜΕΑ Ι και χρησιμοποιείται στη θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου μοιάζουν με αυτές της εναλαπρίλης και της καπτοπρίλης. Από τη βιβλιογραφία φάνηκε ότι εάν η λισινοπρίλη χορηγηθεί κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης έχουν διαπιστωθεί κίνδυνοι καθυστερημένης ανάπτυξης του εμβρύου, νεφρικές βλάβες, ολιγουδράμιο, τερατογένεση, υπόταση και ενδομήτριος θάνατος.

### ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την χρήση της λισινοπρίλης κατά την διάρκεια της γαλουχίας. Πάντως η American academy of pediatrics θεωρεί συμβατή τη λήψη της λισινοπρίλης με το θηλασμό.

### ΡΑΜΠΡΙΛΗ – ΚΙΝΑΛΑΠΡΙΛΗ – ΣΙΛΑΖΑΠΡΙΛΗ – ΦΟΣΙΝΟΠΡΙΛΗ

Οι παραπάνω φαρμακευτικές ουσίες ανήκουν στους ΑΜΕΑ Ι και δεν πρέπει να χορηγούνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Δεν υπάρχουν μελέτες σε ανθρώπους και ισχύει ότι και στους υπόλοιπους ΑΜΕΑ Ι.

### ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ

### ΑΣΠΙΡΙΝΗ

Χαμηλές δόσεις ασπιρίνης χρησιμοποιήθηκαν για τη μείωση της πιθανότητας εμφάνισης υπέρτασης κύησης και όπως αποδείχτηκε η χορήγηση τους ήταν ασφαλής.

Υπάρχει μελέτη με 33000 εγκυμονούσες που λάμβαναν ασπιρίνη , στο σύνολο των 54000, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους. Από νωρίς διαπιστώθηκε ότι σε μεγάλες δόσεις συνδέεται με τοξικές δράσεις σε μητέρα και έμβρυο, όπως παράταση εγκυμοσύνης, εργώδης τοκετός, λόγω της ανασταλτικής δράσης της ασπιρίνης στη σύνθεση της προσταγλαδίνης. Οι χαμηλές δόσεις έδειξαν ευεργετικές δράσεις στην αποτροπή αυτόματων αποβολών σε μονήρεις γονιμοποιήσεις. Επίσης μικρές δόσεις ασπιρίνης μπορεί να μειώσουν την έκκριση της οιστριόλης από τα ούρα.

Χαμηλές δόσεις ασπιρίνης έχουν χορηγηθεί για τη θεραπεία της θρομβοκυτοπενίας, στη θεραπεία του πρόωρου τοκετού στην πρόληψη της υπέρτασης.

Οι χαμηλές δόσεις έως 100mg ανά μέρα προκαλούν μόνιμη αδρανοποίηση της κυκλοξυγενάσης των αιμοπεταλίων, προκαλώντας αναστολή της σύνθεσης της θρομβοξάνης A2.

Σε δόσεις 325 – 650 mg ασπιρίνης μπορεί να επηρεαστεί η αιμορραγική διάθεση του νεογνού, να παρουσιαστεί αιματοουρία, πετέχιες στο δέρμα των νεογνών αλλά όχι κάποια επιπλοκή που να θέτει σε κίνδυνο τη ζωή τους

Η ασπιρίνη διέρχεται τον πλακούντα και όταν χορηγείται προς το τέλος της εγκυμοσύνης οι συγκεντρώσεις της είναι ψηλότερες στο νεογνό παρά στη μητέρα.

Συμπερασματικά η χορήγηση 80 – 100 mg ασπιρίνης στην εγκυμοσύνη είναι σε μερικές περιπτώσεις επιβεβλημένη και αρκεί να λαμβάνεται σοβαρά υπ' όψη η πιθανότητα διαταραχής του μηχανισμού αιμόστασης και η πιθανότητα αιμορραγίας μητέρας και παιδιού.

## ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Η ασπιρίνη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε μικρές συγκεντρώσεις και απομακρύνεται από το γάλα πολύ βραδύτερα σε σχέση με το πλάσμα.

Η American academy of pediatrics επιτρέπει τη λήψη της ασπιρίνης, αν οι ενδείξεις απαιτούν τη χορήγηση της.

## ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ

Η κλοπιδογρέλη είναι ένας αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας που χορηγείται για την πρόληψη των επεισοδίων που οφείλονται στην αθηροσκλήρωση, όπως εμφράγματα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και σε ασθενείς με συμπτώματα ισχαιμικής νόσου. Τα δεδομένα είναι περιορισμένα, άλλα τα γνωστά οφέλη για τη μητέρα υπερτερούν των αγνώστων κινδύνων για το έμβρυο. Ένα μόνο περιστατικό έχει αναφερθεί όπου η μητέρα λάμβανε κλοπιδογρέλη σε όλη τη διάρκεια της κύησης χωρίς να παρατηρηθούν επιπλοκές στη μητέρα ή το έμβρυο. Η κλοπιδογρέλη έχει

χαμηλό μοριακό βάρος και είναι πιθανό να διέρχεται τον πλακούντα όπως και το μητρικό γάλα.

### ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Δεν υπάρχουν στοιχεία για τη χορήγηση της κλοπιδογρέλης κατά το θηλασμό.

### ΠΡΑΣΟΥΓΡΕΛΗ

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες σε έγκυες γυναίκες ή γυναίκες που θηλάζουν.

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες επικίνδυνες επιδράσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου/νεογέννητου, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη. Επειδή οι μελέτες αναπαραγωγικής ικανότητας σε ζώα δεν είναι πάντα αντίστοιχες της ανθρώπινης ανταπόκρισης, η πρασουγρέλη θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το ενδεχόμενο όφελος για τη μητέρα δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο. Ωστόσο υπάρχει βιβλιογραφική αναφορά εγκύου που έλαβε πρασουγρέλη και ασπιρίνη μετά από αγγειοπλαστική και γέννησε χωρίς προβλήματα

### ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Δεν είναι γνωστό εάν η πρασουγρέλη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η πρασουγρέλη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Η χρήση της πρασουγρέλης κατά τη διάρκεια της γαλουχίας δε συστήνεται.

### ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΤΑΣΙΝΗΣ II

Τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας είναι ειδικοί ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II και έχουν ιδιότητες παρόμοιες με των ΑΜΕΑ.

Τα φάρμακα αυτά αντενδείκνυται σε άτομα με στένωση νεφρικής αρτηρίας, που είναι η πιο συχνή αιτία αρτηριακής υπέρτασης σε νεαρά άτομα, κυρίως σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας.

### ΒΑΛΣΑΡΤΑΝΗ

Η βαλσαρτάνη είναι ειδικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, η οποία ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα χρησιμοποιείται στη θεραπεία της υπέρτασης. Η βαλσαρτάνη αναστέλλει την αγγειοσυσπαστική δράση της αγγειοτασίνης II και την έκκριση της αλδοστερόνης, αποτρέποντας τη σύνδεση της αγγειοτασίνης II με τους υποδοχείς AT1.

Σε ζώα έχει τεκμηριωθεί η τοξικότητα από τη χορήγηση της βαλσαρτάνης τόσο στις μητέρες όσο και στα έμβρυα.

Υπάρχει μια δημοσίευση του 2001, όπου μια χρονίως υπερτασική έγκυος 40 ετών με διαβήτη κύησης, ελεγχόμενο υπό δίαιτα ελάμβανε βαλσαρτάνη και ατενολόλη. Στην 24 εβδομάδα της εγκυμοσύνης της υπερηχογραφικά εμφανίστηκε ολιγουδράμνιο, που

αποδόθηκε στη βαλσαρτάνη, αλλά το σωματικό εμβρυικό βάρος μετρήθηκε φυσιολογικό για την ηλικία της κύησης. Η βαλσαρτάνη διακόπηκε και η ατενολόλη συνεχίστηκε, στην ίδια δόση όπως προηγουμένως. Μετά από δυο εβδομάδες το αμνιακό υγρό, η αρτηριακή πίεση και η γλυκόζη αίματος εμφανίζονταν ομαλοποιημένες. Κατά την 31η εβδομάδα διαπιστώθηκε ο ενδομήτριος θάνατος του εμβρύου. Από τη νεκροτομή διαπιστώθηκαν υποπλαστικά πνευμονία, διόγκωση νεφρών, ενώ ο πλακούντας βρέθηκε κάτω από τη δέκατη εκατοστιαία θέση σε σχέση με την ηλικία της κύησης. Άλλες ανωμαλίες ή διαταραχές δεν περιγράφηκαν. Ο χαμηλού βάρους πλακούντας αποδόθηκε στην ατενολόλη. Ο θάνατος του εμβρύου αποδόθηκε στη χρόνια πλακουντιακή ανεπάρκεια από την επίδραση του συνδυασμού της ατενολόλης με τη βαλσαρτάνη.

Οι αντιυπερτασικοί μηχανισμοί της δράσης της βαλσαρτάνης είναι παρόμοιοι με τους μηχανισμούς των ΑΜΕΑ και όταν χορηγούνται κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης, παρουσιάζεται τερατογένεση, σοβαρή εμβρυική και νεογνική τοξικότητα, η οποία εμφανίζεται με τις ίδιες εκδηλώσεις, όπως των ΑΜΕΑ, ολιγουδράμνιο, ανουρία, υπόταση, συγγενείς ανατομικές ανωμαλίες, πνευμονική υποπλασία.

## ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Στον άνθρωπο δεν γνωρίζουμε τη δράση της βαλσαρτάνης στο νεογνό μέσω του μητρικού γάλακτος. Η American academy of pediatrics επιτρέπει τη λήψη της βαλσαρτάνης με στενή παρακολούθηση και εφόσον η βαλσαρτάνη θεωρηθεί αναντικατάστατη στην θεραπεία της μητέρας.

## ΛΟΣΑΡΤΑΝΗ

Είναι δραστική ουσία η οποία μόνη της ή σε συνδυασμό με αλλά αντιυπερτασικό χρησιμοποιείται στη θεραπεία της υπέρτασης.

Η λοσαρτάνη διέρχεται τον πλακούντα και η συγκέντρωση της στο εμβρυικό πλάσμα είναι πολύ μεγαλύτερη από την συγκέντρωση της στο μητρικό γάλα.

Σε μελέτη του 1999 σε δυο έγκυες μητέρες που έλαβαν λοσαρτάνη βρέθηκε ότι είτε λαμβάνεται στο πρώτο τρίμηνο, είτε στα αλλά δυο τρίμηνα της κύησης παρουσιάζει πολύ βλαβερές συνέπειες.

Σε μελέτη του 2001 σε γυναίκα 31 ετών από την 17η εβδομάδα της κύησης παρουσίασε αρτηριακή υπέρταση και έλαβε λοσαρτάνη την 31η εβδομάδα παρουσίασε ανυδράμνιο. Στη θέση της λοσαρτάνης χορηγήθηκε μεθυλντόπα, λίγες μέρες αργότερα διαπιστώθηκε υπερηχογραφικά ενδομήτριος θάνατος που αποδόθηκε στο ολιγουδράμνιο εξαιτίας της λοσαρτάνης. Νεκροτομικά φάνηκε πνευμονική υποπλασία και κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες.

Οι αντιυπερτασικοί μηχανισμοί της δράσης της λοσαρτάνης είναι παρόμοιοι με τους μηχανισμούς των ΑΜΕΑ και όταν χορηγούνται κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο

της κύησης, παρουσιάζεται τερατογένεση, σοβαρή εμβρυική και νεογνική τοξικότητα, η οποία εμφανίζεται με τις ίδιες εκδηλώσεις, όπως των ΑΜΕΑ, ολιγουδράμνιο, ανουρία, υπόταση, συγγενείς ανατομικές ανωμαλίες, πνευμονική υποπλασία, ενδομήτρια καθυστέρηση.

### ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Η λοσαρτάνη θεωρείται συμβατή με το θηλασμό, αν και δεν υπάρχουν επιστημονικά δεδομένα σε γυναίκες.

### ΙΒΕΡΣΑΡΤΑΝΗ - ΤΕΛΜΙΣΑΡΤΑΝΗ

Είναι ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II, χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συγχορήγηση με αλλά αντιυπερτασικά. Έχουν ακριβώς τις ίδιες ανεπιθύμητες δράσεις με τις υπόλοιπες φαρμακευτικές ουσίες αυτής της κατηγορίας τόσο στο έμβρυο όσο και στο νεογνό.

### ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Δεν υπάρχουν δεδομένα για το ανθρώπινο είδος. Η American academy of pediatrics επιτρέπει τη λήψη τόσο της ιβερσαρτάνης όσο και της τελμισαρτάνης σε ανεξέλεγκτη αρτηριακή υπέρταση με την προϋπόθεση της στενής παρακολούθησης.

### ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Η βαρφαρίνη, τα κουμαρινικά, η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη και η χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη είναι τα κυριότερα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην εγκυμοσύνη από τη μια, από την άλλη δε προβληματίζουν τους θεράποντες ιατρούς στη χορήγηση τους σε περιπτώσεις όπως τα θρομβοεμβολικά επεισόδια, ως προφυλακτική αγωγή σε γυναίκες με προσθετική βαλβίδα, σε γυναίκες με κολπική μαρμαρυγή ή με σύνδρομο αντιφωσφολιπίνης.

### ΚΟΥΜΑΡΙΝΙΚΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ

#### ΒΑΡΦΑΡΙΝΗ

Είναι δραστική με την διαμεσολάβηση της βιταμίνης Κ στη γ – υρδοξυλίωση των παραγόντων II, VII, IX και X καθώς και της πρωτεΐνης S και C.

Η αντιπηκτική δράση της βαρφαρίνης καθυστερεί μέχρι να απομακρυνθούν από την κυκλοφορία οι φυσιολογικοί παράγοντες πήξεως. Αυτό διαρκεί 36 – 72 ώρες μετά τη λήψη του φαρμάκου.

Η βαρφαρίνη είναι μακράς δράσης αντιπηκτικό, πρώτης επιλογής σε μη εγκυμονούσες γυναίκες, προκαλεί παράταση του χρόνου προθρομβίνης κυρίως λόγω της αναστολής του παράγοντα VII, ο οποίος έχει χρόνο ημίσειας ζωής 5 – 7 ώρες. Έτσι τις πρώτες ώρες το αντιπηκτικό αποτέλεσμα δεν είναι επαρκές και ως ότου μειωθούν και οι παράγοντες II, IX, X, το οποίο συμβαίνει μετά από 5 μέρες.

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης η βαρφαρίνη αποτελεί σχετική αντένδειξη, καθώς διέρχεται τον πλακούντα ως χαμηλομοριακή ένωση και βλάπτει το έμβρυο.

Από τη βιβλιογραφία φαίνεται ότι η λήψη βαρφαρίνης μεταξύ 7ης και 12ης εβδομάδας της κύησης έχει δυνητικά τερατογόνο δράση, καθώς επίσης σχετίζεται με υψηλό ποσοστό αυτόματων αποβολών και προώρων τοκετών. Η τερατογονική δράση της βαρφαρίνης φαίνεται να είναι δόσοεξαρτώμενη με τη δόση των 5 mg ημερησίως να είναι το ψηλότερο όριο ασφαλείας.

Όταν η βαρφαρίνη λαμβάνεται στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο ενοχοποιείται για ανωμαλίες του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως οπτική ατροφία, μικροεγκεφαλία, διανοητική καθυστέρηση, σπαστικότητα. Στην πραγματικότητα αυτές οι βλάβες εκδηλώνονται μονό στο 5 – 7 %. Άλλη μια ανησυχία αφορά τον κίνδυνο της ενδοκρανιακής αιμορραγίας του εμβρύου στον τοκετό, αν η μητέρα εξακολουθεί να παίρνει κουμαρινικά από το στόμα. Ο τοκετός με καισαρική τομή αποτρέπει την εμβρυική αιμορραγία στο τοκετό, επίσης το νεογνό θα χρειαστεί άμεσα πλάσμα.

Οι περισσότερες μελέτες που αφορούν τη βαρφαρίνη έχουν καταγράψει εμβρυικές επιπλοκές και συσχετίζουν τη χρήση σε όλα τα τρίμηνα της εγκυμοσύνης. Στα αιμορραγικά συμβάματα η χρήση της βιταμίνης Κ μπορεί να αναστρέψει άμεσα το αντιπηκτικό αποτέλεσμα σε ένα διάστημα έως 24 ωρών. Ενώ δραστικότερο αποτέλεσμα έχει η χορήγηση φρέσκου πλάσματος, το οποίο αφορά βέβαια μονό τη μάνα.

## ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Στο θηλασμό η μητέρα μπορεί να λαμβάνει βαρφαρίνη εφόσον μονό ένας ανενεργής μεταβολίτης με αντιπηκτική δράση εκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

## ΚΟΥΜΑΔΙΝΗ

Η χρήση των κουμαρινικών στην εγκυμοσύνη μπορεί να προκαλέσουν σοβαρά προβλήματα σε έμβρυο και νεογνό. Πρώτος ο DiSaia το 1966 περιέγραψε τη βλαπτική δράση των κουμαρινικών στο έμβρυο. Εκτοτε η βιβλιογραφία είναι πολύ μεγάλη. Τα κυριότερα προβλήματα για το νεογνό και το έμβρυο μετά τη λήψη των κουμαρινικών αντιπηκτικών από τη μητέρα είναι, η εμβρυοπάθεια (FWS), διαταραχές στο κεντρικό νευρικό σύστημα, αυτόματες αποβολές, ενδομήτριοι θάνατοι, προωρότητα, αιμορραγίες.

Η χρήση των κουμαρινικών παραγώγων στο πρώτο τρίμηνο της κύησης μπορεί να προκαλέσει εμβρυοπάθεια που περιλαμβάνει ρινική υποπλασία, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των νεογνών, χαμηλότερο της 10ης εκατοστιαίας θέσης βάρος γέννησης. Στο δεύτερο και το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης συχνές είναι, οι οφθαλμικές ανωμαλίες όπως τύφλωση, οπτική ατροφία και μικροφθαλμία. Άλλες διαταραχές που μπορεί να προκύψουν από τη χορήγηση της βαρφαρίνης στην εγκυμοσύνη είναι σκελετικές ανωμαλίες των κάτω ακρών, καθυστέρηση της

ενδομήτριας ανάπτυξης, σκολίωση, κώφωση, συγγενείς καρδιοπάθειες και ενδομήτριος θάνατος.

Από το 1988 μελετήθηκαν 471 περιπτώσεις έκθεσης σε κουμαρινικούς παράγοντες και το 73% ή 342 φυσιολογικά παιδιά, 10% ή 45 αυτόματες αποβολές, 8% ή 36 ενδομήτριοι θάνατοι, 10% ή 48 ανωμαλίες της FWS, ΚΝΣ η άλλες.

Στις μέρες μας υπάρχει μια διεθνής παράμετρος το INR το οποίο είναι μια σχέση του χρόνου προθρομβίνης με έναν καθαρό αριθμό. Οι βέλτιστες τιμές του INR είναι 2 -4 ανάλογα με την πάθηση.

## ΗΠΑΡΙΝΗ

Η ηπαρίνη είναι ουσία με μεγάλο μοριακό βάρος, γεγονός που δυσκολεύει τη διέλευση του πλακούντα. Από τον FDA έχει ένδειξη κατηγορίας C, δεν έχει παρουσιάσει τερατογόνο δράση και δεν έχει αντιπηκτικές συνέπειες στο έμβρυο.

Από μεγάλο αριθμό επιστημονικών μελετών αποδείχτηκε ότι η χρήση ηπαρίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, είναι ασφαλής για το έμβρυο και το νεογνό. Για την μητέρα η λήψη της για παρατεταμένο διάστημα μεγαλύτερο των επτά εβδομάδων μπορεί να προκαλέσει οστεοπόρωση ή οστεόλυση, με επακόλουθο κατάγματα οστών.

Η ηπαρίνη στις εγκυμονούσες γυναίκες πρέπει να χορηγείται σε μεγαλύτερες δόσεις σε σχέση με τις μη εγκυμονούσες. Οι αυξημένες δόσεις για το ίδιο αποτέλεσμα οφείλονται στις αυξημένες πρωτεΐνες που συνδέονται με την ηπαρίνη, στον όγκο του πλάσματος, στην νεφρική κάθαρση και στην αποδόμηση της ηπαρίνης στον πλακούντα κατά την κύηση. Ο καθορισμός της δόσης βασίζεται στην μέτρηση του χρόνου ενεργοποίησης της μερικής θρομβοπλαστίνης (APTT). Η προτεινόμενη δόση είναι 5000 ή 7500 μονάδες ανά 12ωρο υποδορίως.

Σημαντική είναι η παρατήρηση απ' την ανασκόπηση των δεδομένων ότι, σε φυσιολογικό τοκετό δεν εμφανίστηκε μεγαλύτερο ποσοστό αιμορραγιών σε αυτές που λάμβαναν ηπαρίνη από αυτές που δε λάμβαναν, ενώ αντίθετα σε καισαρική τομή οι αιμορραγίες είναι σημαντικά συχνότερες. Σε προγραμματισμένη καισαρική τομή η τελευταία δόση πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 4 ώρες πριν, ενώ σε μη προγραμματισμένη καισαρική τομή, χορηγείται στην μητέρα που έχει λάβει ηπαρίνη, θειική πρωταμίνη, ώστε να αναστραφεί ο μητρικός ηπαρινισμός.

## ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Η ηπαρίνη δεν εκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

## ΧΑΜΗΛΟΥ ΜΟΡΙΑΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΗΠΑΡΙΝΗ

Η χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη αποτελεί μια κατηγορία αντιπηκτικών ουσιών, που περιέχει μια αλυσίδα ενός βραχέος πολυσακχαρίτη. Με τον τρόπο αυτό γίνεται χαμηλότερου μοριακού βάρους σε σχέση με την κλασική ηπαρίνη. Ανάλογα με τον

τρόπο παρασκευής διαφέρουν χημικά και φαρμακοκινητικά και όσες περιέχουν βενζυλική αλκοόλη προκαλούν ανεπιθύμητες ενέργειες στο κύημα.

Δεν απαιτείται μέτρηση του παράγοντα αντιΧα και η δοσολογία της υπολογίζεται αναλόγως το βάρος της εγκυμονούσας.

Το αμερικανικό κολέγιο της γυναικολογίας και της μαιευτικής θεωρεί ότι η χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη υπερτερεί, τόσο στην προφύλαξη όσο και στη συστηματική θεραπεία κατά την κύηση. Η τεκμηρίωση αυτής της πρότασης προέρχεται από μια συστηματική ανασκόπηση ερευνητικών μελετών σε 2.777 εγκύους.

Τέλος η χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη μπορεί να επαναχορηγηθεί 12 ώρες μετά την καισαρική και 6 ώρες μετά το φυσιολογικό τοκετό εάν δεν έχει προηγηθεί σοβαρή αιμορραγία.

### ΦΟΝΤΑΠΑΡΙΝΟΥΞΗ

Είναι ένας συνθετικός πεντασακχαρίτης, που δεν προκάλεσε ποτέ θρομβοπενία, στις μελέτες που έχουν δημοσιευτεί.

Στις περιπτώσεις που η ηπαρίνη ή η χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη, προκαλούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας ή θρομβοπενίας (HIT II), μπορεί εναλλακτικά να χορηγηθεί η φονταπαρινούξη.

Για το δασολογικό σχήμα δε χρειάζεται προσδιορισμός του παράγοντα αντιΧα,

Λόγω της μικρής εμπειρίας η φονταπαρινούξη πρέπει να χορηγείται μονό σε απόλυτα ενδεικνυόμενες περιπτώσεις.

### ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΑ

#### ΓΕΝΙΚΑ

Κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να εμφανιστούν διάφορες αρρυθμολογικές καταστάσεις τόσο στη μητέρα όσο και στο έμβρυο. Οι μικρού βαθμού αρρυθμίες δεν χρήζουν αντιμετώπισης, αλλά όταν η αιμοδυναμική αστάθεια θέτει σε κίνδυνο τη μητέρα και το κύημα, εξ' αιτίας της μειωμένης αιμάτωσης της μήτρας οι θεραπευτικοί χειρισμοί είναι επιβεβλημένοι. Όλα τα αντιαρρυθμικά φάρμακα ανήκουν στην κατηγορία των φαρμάκων που μπορεί να θέσουν σε κίνδυνο τη μητέρα και το έμβryo. Τις περισσότερες φορές λόγω του επείγοντος της κατάστασης η χορήγηση είναι υποχρεωτική.

Ο πραγματικός επιπολασμός των αρρυθμιών στη διάρκεια της κύησης δεν είναι γνωστός. Επιδημιολογικά είναι αυξημένη η επίπτωση των αρρυθμιών στην κύηση.

Οι υπερκοιλιακές ταχυκαρδίες είναι συχνότερες στην εγκυμοσύνη, αν και θεωρούνται συχνές στις νεαρές ηλικίες.



Οι κολποκοιλιακές ταχυκαρδίες επανεισόδου του κόμβου είναι συχνότερες στην εγκυμοσύνη σε σχέση με τις μη εγκύμονες καταστάσεις.

Το σύνδρομο μακρού QT προδιαθέτει σε κοιλιακές αρρυθμίες. Υπάρχουν μελέτες που προτείνουν εξαίρεση του αστεροειδούς γαγγλίου θεραπευτικά πριν την εγκυμοσύνη.

Η κολπική μαρμαρυγή είναι συχνή σε γυναίκες με ρευματικής αιτιολογίας καρδιοπάθειες, που φαίνεται να επιδεινώνονται με την εγκυμοσύνη.

## ΗΛΕΚΤΡΙΚΗ ΑΝΑΤΑΞΗ

Η ηλεκτρική ανάταξη φαίνεται να είναι ασφαλής και αποτελεσματική κατά την κύηση, όταν σε κολπική μαρμαρυγή, κολπικό πτερυγισμό και κοιλιακή ταχυκαρδία έχει προηγηθεί φαρμακευτική αγωγή και ανθίστανται στη θεραπεία ή υπάρχει αιμοδυναμική αστάθεια.

## ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ 1Α

Η κινιδίνη, η προκainaμίδα, και η δισοπυραμίδα έχουν χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία των κοιλιακών και υπερκοιλιακών αρρυθμιών της εγκυμοσύνης, τόσο στη μητέρα όσο και στο έμβρυο.

## ΚΙΝΙΔΙΝΗ

Η κινιδίνη χρησιμοποιήθηκε ως αντιαρρυθμικό φάρμακο για περισσότερα από 100 χρόνια. Η κινιδίνη διέρχεται τον πλακούντα και τα επίπεδα της ουσίας στον ορό της μητέρας και του εμβρύου είναι στα ίδια επίπεδα.

Στην μελέτη surveillance study of Michigan κατά την περίοδο 1985 – 1992, 17 έμβρυα είχαν εκτεθεί σε κινιδίνη στη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης χωρίς να εμφανιστεί κάποια ανατομική ανωμαλία ή φαινόμενα τοξικότητας. Το φάρμακο είχε χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με δακτυλίτιδα, για τη θεραπεία των υπερκοιλιακών και κολποκοιλιακών αρρυθμιών.

Η κινιδίνη στην κύηση κατατάσσεται στα σχετικά ασφαλή φάρμακα, όταν χορηγείται σε θεραπευτικές δόσεις. Αυτόματες αποβολές μπορεί να προκληθούν όταν η κινιδίνη χορηγείται σε υψηλές δόσεις και εμφανίζει ωκυτοκινικές δράσεις.

## ΠΡΟΚΑΙΝΑΜΙΔΗ

Η προκainaμίδα είναι αντιαρρυθμικό φάρμακο που χρησιμοποιείται στη θεραπεία και διαφοροδιάγνωση της κολπικής και κοιλιακής ταχυκαρδίας. Η χρήση της δεν έχει συνδεθεί με συγγενείς ανωμαλίες ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες στο έμβρυο.

Σε δημοσίευση έγινε επιτυχής ανάταξη εμβρυικής υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας την 30η εβδομάδα της κύησης. Η προκainaμίδα είχε συνδυαστεί με δακτυλίτιδα και ο φλεβοκομβικός ρυθμός επανήλθε. Τις επόμενες 3 εβδομάδες η μητέρα λάμβανε 1 g

προκαιναμίδη κάθε 6 ώρες μαζί με δακτυλίτιδα. Την 33η εβδομάδα επανήλθε η ταχυκαρδία και δύσκολα ελέγχθηκε με επιπρόσθετη δόση προκαιναμίδης. Ο τοκετός έγινε με καισαρική τομή μετά από 3 ώρες από την τελευταία δόση προκαιναμίδης.

Η προκαιναμίδη χορηγήθηκε και σε κοιλιακή ταχυκαρδία σε μεγαλύτερη δοσολογία, 2g κάθε 6 ώρες σε συνδυασμό με μετοπρολόλη 100mg ανά 12 ώρες, με κατάληξη να γεννηθεί ένα φυσιολογικό παιδί την 38η εβδομάδα.

### ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Η προκαιναμίδη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Η American academy of pediatrics θεωρεί συμβατή τη λήψη της προκαιναμίδης με το θηλασμό αν και παρατεταμένη έκθεση στο φάρμακο μπορεί να προκαλέσει τοξικότητα με ανάπτυξη αντιπυρηνικών αντισωμάτων.

### ΔΙΣΟΠΥΡΑΜΙΔΗ

Λίγες είναι οι μελέτες και οι βιβλιογραφικές αναφορές που αφορούν τη δισοπυραμίδη, από τις οποίες δε φαίνεται να συνδέεται με συγγενείς ανωμαλίες των εμβρύων. Σε μια περίπτωση προκλήθηκε πρόωρος τοκετός όταν μητέρα με πρόπτωση της οπίσθιας γλωχίνας της μιτροειδούς βαλβίδας έκανε εκτακτοσυστολική αρρυθμία, έλαβε την 32η εβδομάδα της κύησης δισοπυραμίδη. Περί τις 1 -2 ώρες μετά από κάθε δόση παρουσιάστηκαν συσπάσεις της μήτρας, χωρίς αιμορραγία ή μεταβολές του τραχήλου. Όταν διακόπηκε η χορήγηση της δισοπυραμίδης υφέθηκαν και τα συμπτώματα μετά από λίγες ώρες.

### ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Η δισοπυραμίδη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Η American academy of pediatrics θεωρεί συμβατή τη λήψη της δισοπυραμίδης με το θηλασμό υπό προϋποθέσεις.

### ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ 1B

Τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας χορηγούνται στη θεραπεία της κοιλιακής ταχυκαρδίας και της κοιλιακής μαρμαρυγής.

### ΛΙΔΟΚΑΙΝΗ (ΞΥΛΟΚΑΙΝΗ)

Η λιδοκαΐνη είναι τοπικό αναισθητικό που χρησιμοποιείται στη θεραπεία των κοιλιακών αρρυθμιών.

Το φάρμακο διέρχεται τον πλακούντα και εμφανίζεται στην εμβρυική κυκλοφορία λίγα λεπτά μετά τη χορήγηση στη μητέρα.

Η λιδοκαΐνη φαίνεται να είναι ανεκτή κατά την εγκυμοσύνη όταν χορηγείται ως αντιαρρυθμικό φάρμακο και δεν διαπιστώθηκαν ανωμαλίες ή ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Προσοχή κατά την χορήγηση της κατά την τοπική εφαρμογή τοπικής αναισθησίας για επισχεοτομή. Αν χορηγηθεί στο εμβρυικό κρανίο, τότε παρατηρείται

άπνοια, υποτονία, καθηλωμένες οφθαλμικές κόρες με μυδρίαση για τουλάχιστον 15 λεπτά.

### ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Η λιδοκαΐνη εκκρίνεται σε μικρή ποσότητα στο μητρικό γάλα. Η χορήγηση του φαρμάκου δεν είναι χρόνια.

### ΜΕΞΙΛΕΤΙΝΗ

Το φάρμακο έχει χρησιμοποιηθεί σπάνια στην κύηση και παρά τη μικρή εμπειρία έχει ως ανεπιθύμητη δράση τη νεογνική υπογλυκαιμία. Υπάρχει περιορισμένη βιβλιογραφία.

### ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Η μεξιλετίνη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

### ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ 1C

### ΦΛΕΚΑΙΝΙΔΗ

Η φλεκαινίδη ενδείκνυται στη θεραπεία της κοιλιακής αρρυθμίας, της υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας της μητέρας ή της εμβρυϊκής υπερκοιλιακής και κομβικής ταχυκαρδίας.

Από τις βιβλιογραφικές αναφορές βρίσκουμε ότι σε εγκυμονούσα 30 εβδομάδων, που έπασχε από επίμονη εμβρυϊκή υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, ανθεκτική στη δακτυλίτιδα χορηγήθηκε ενδοφλεβίως φλεκαινίδη και ο καρδιακός ρυθμός επανήλθε σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Η μητέρα συνέχισε να λαμβάνει 100mg ανά 8ωρο για 8 ακόμη εβδομάδες και γέννησε υγιές παιδί. Σε άλλες μελέτες αναφέρονται θεραπείες σε πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία, σε εκτακτοσυστολική αρρυθμία, σε υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, σε κολπικό πτερυγισμό με επιτυχής χρήση ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με σοταλόλη ή δακτυλίτιδα. Σε μελέτη 14 γυναικών με υπερκοιλιακή ταχυκαρδία ή κολπικό πτερυγισμό, 12 νεογνά γεννηθήκαν υγιέστατα, το ένα πέθανε στους 4,5 μήνες από αιφνίδιο νεογνικό θάνατο, ενώ το άλλο πέθανε ενδομητρίως την τρίτη μέρα θεραπείας της μητέρας με φλεκαινίδη. Η υπερχολερυθριναιμία του νεογνού μετά από χρήση φλεκαινίδης αποδίδεται στην φλεκαινίδη διότι υπάρχουν παρόμοια δεδομένα και σε ενήλικες χρήστες αυτού του φαρμάκου.

### ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Η φλεκαινίδη συγκεντρώνεται στο μητρικό γάλα, άλλα δεν υπάρχει επαρκής βιβλιογραφία σε θηλάζοντα νεογνά. Η American academy of pediatrics θεωρεί συμβατή με το θηλασμό την περιορισμένου χρονικού διαστήματος λήψη της φλεκαινίδης. Θεωρητικά ένα νεογνό που θηλάζει 700 ml γάλακτος ημερησίως και η μητέρα λαμβάνει 100mg φλεκαινίδης ανά δώδεκα ώρες, στο γάλα εκκρίνονται 62 μg/dl επίπεδα μη τοξικά.

## ΠΡΟΠΑΦΕΝΟΛΗ

Η προπαφαινόλη είναι αντιαρρυθμικό φάρμακο, δραστικό όταν χορηγείται από το στόμα για τη θεραπεία της κοιλιακής ταχυκαρδίας, κολπικής μαρμαρυγής. Δεν παρατηρήθηκε τερατογενετική επίδραση σε μελέτες που έγιναν σε πειραματόζωα παρά μόνο εμβρυοτοξικότητα.

## ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Δεν υπάρχουν δεδομένα.

## ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ 2

Σε αυτή την κατηγορία περιλαμβάνονται οι β – αναστολείς.

## ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ 3

Η αμιωδαρόνη, η σοταλόλη, η ιμπουτιλίδη και το βρετύλιο είναι οι φαρμακευτικές ουσίες της κατηγορίας 3.

## ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗ

Η αμιωδαρόνη είναι ένα αντιαρρυθμικό φάρμακο που χρησιμοποιείται σε ανθεκτικές και δύσκολες περιπτώσεις αρρυθμιών. Τα τελευταία χρόνια έχει αντικαταστήσει τα φάρμακα των περισσότερων κατηγοριών.

Κάθε 200 mg αμιωδαρόνης περιέχουν 75 mg ιωδίνης. Η αμιωδαρόνη έχει αποδειχτεί δυνητικά τοξική σε μητέρα και έμβryo από της μελέτες σε ζώα. Η αμιωδαρόνη διέρχεται τον πλακούντα και ανιχνεύεται στο έμβryo.

Σε 22 περιπτώσεις εγκύων που έλαβαν αμιωδαρόνη, η χορηγούμενη αγωγή αφορούσε την αντιμετώπιση της αρρυθμίας της μητέρας. Μητέρα και παιδιά μετά τον τοκετό ήταν υγιέστατα. Συνεχείς μετρήσεις των θυρεοειδικών ορμονών FT3, FT4, TSH του παιδιού βρέθηκαν φυσιολογικές. Σε άλλη εργασία με 5 εγκυμοσύνες σε 4 γυναίκες, βρέθηκαν ελλειποβαρή παιδιά, ευθυρεοειδικά και μόνο ένα νεογνό είχε υποθυρεοειδισμό.

Η αμιωδαρόνη έχει μελετηθεί και σε περιπτώσεις εμβρυικών αρρυθμιών σε διάφορες εβδομάδες της εγκυμοσύνης, σε συνδυασμό με δακτυλίτιδα, σοταλόλη, φλεκαινίδη και βρέθηκε ότι μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητα αποτελέσματα στο έμβryo, όπως υπέρ ή υποθυρεοειδισμό, βραδυκαρδία, ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου και μακρύ Q – T διάστημα.

Για όλα τα παραπάνω η αμιωδαρόνη δε θα πρέπει να θεωρείται φάρμακο πρώτης επιλογής κατά την κύηση, ούτε για την αντιμετώπιση των μητρικών αρρυθμιών, ούτε για τις απλές περιπτώσεις εμβρυικής υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας.

Τέλος η αμιωδαρόνη έχει παρατεταμένο χρόνο ημίσειας ζωής που κυμαίνεται μεταξύ 14 και 58 ημερών και πρέπει να διακόπτεται πριν τη σύλληψη.

## ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Η αμιοδαρόνη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Η αμιοδαρόνη δεν επιτρέπεται να χορηγείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού και εάν η μητέρα έχει λάβει θεραπεία κατά τη διάρκεια των προηγούμενων μηνών πάλι αντενδεικνύεται ο θηλασμός.

## ΙΜΠΟΥΤΙΛΙΔΗ

Η ιμπουτιλίδη είναι ένας αντιαρρυθμικός παράγοντας με προεξάρχουσες τις ιδιότητες της κατηγορίας 3.

Χορηγείται αποκλειστικά ενδοφλεβίως και έχει μέσο χρόνο αποβολής 6 ώρες.

Δοσοεξαρτώμενη τερατογενετική και εμβρυοτοξική σε ζώα έχει τεκμηριωθεί.

Δεν υπάρχουν αναφορές χορήγησης ιμπουτιλίδης σε γυναίκες. Το μοριακό βάρος της ιμπουτιλίδης είναι σχετικά χαμηλό όμως δεν έχει μελετηθεί εάν διέρχεται τον πλακούντα. Η ιμπουτιλίδη χορηγείται σε σοβαρές αρρυθμιολογικές καταστάσεις, όπως κολπική μαρμαρυγή ή κολπικός πτερυγισμός με ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση και επομένως η απόφαση χορήγησης πρέπει να εξατομικεύεται με γνώμονα τη σωτηρία της μητέρας. Η ιμπουτιλίδη γίνεται πάντα ενδονοσοκομειακά και η παρακολούθηση του εμβρύου και της μητέρας πρέπει να είναι συνεχής.

## ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χορήγηση της ιμπουτιλίδης στο θηλασμό.

## ΣΟΤΑΛΟΛΗ

Η σοταλόλη έχει χορηγηθεί τόσο σε αρρυθμίες της μητέρας όσο και του εμβρύου. Όπως όλοι οι β – αναστολείς μπορεί να προκαλέσει ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης και ελάττωση του βάρους του πλακούντα. Οι Oudijk και συν. αξιολόγησαν τη χρήση της σοταλόλης στην αντιμετώπιση εμβρυικών ταχυκαρδιών σε 21 κηφίσεις και συμπέραναν ότι η σοταλόλη είναι αποτελεσματική στον κολπικό πτερυγισμό, άλλα σε εμβρυική υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, το ποσοστό θνητότητας ήταν υψηλό και το ποσοστό διόρθωσης της ταχυκαρδίας ήταν τόσο χαμηλό, που ο κίνδυνος υπερτερούσε του οφέλους.

Σε περίπτωση που χορηγηθεί συνιστούνται συνεχή υπερηχογραφήματα για τον έλεγχο της ανάπτυξης. Τέλος η σοταλόλη μπορεί να προκαλέσει νεογνική βραδυκαρδία ή υπογλυκαιμία.

## ΘΑΛΑΣΜΟΣ

Η σοταλόλη έχει την τάση να αθροίζεται στο μητρικό γάλα, ωστόσο δεν έχουν καταγραφεί παρενέργειες από τη σοταλόλη. Τα μακροχρόνια αποτελέσματα από την παρουσία τους στο μητρικό γάλα δεν είναι γνωστά. Η American academy of pediatrics θεωρεί συμβατή τη λήψη της σοταλόλης με το θηλασμό.

## ΒΡΕΤΥΛΙΟ

Το βρετύλιο είναι αδρενεργικός β – αναστολέας με αντιαρρυθμιολόγο δράση και κατατάσσεται στην κατηγορία 3. Σύμφωνα με τις οδηγίες του FDA, μόνο παρεντερική χορήγηση του φαρμάκου επιτρέπεται στις περιπτώσεις που κοιλιακές αρρυθμίες θέτουν σε κίνδυνο τη ζωή της μητέρας και αφού έχει προηγηθεί ανεπιτυχή θεραπεία με λιδοκαΐνη και κυρίως αμιωδαρόνη.

Το βρετύλιο αν και αναφέρεται συχνά στη βιβλιογραφία στην Ελλάδα δε χρησιμοποιείται συχνά. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χορήγηση στην εγκυμοσύνη. Μια δημοσίευση με γυναίκα 39 ετών που έπασχε από μακρύ Q – T και ελάμβανε χρονίως από το στόμα βρετύλιο σε όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού. Κατά τον τοκετό και στη μετά ζωή το νεογνό δεν εμφάνισε κανένα πρόβλημα. Το βρετύλιο προκαλεί σοβαρή υπόταση, ναυτία και εμέτους. Μη έχοντας επαρκή δεδομένα πρέπει να χορηγείται μόνο σε σοβαρές καταστάσεις όπου έχουν αποτύχει οι υπόλοιπες θεραπείες και τίθεται σε κίνδυνο η ζωή της μητέρας.

## ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Δεν υπάρχουν δεδομένα.

## ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ 4

Η κατηγορία αυτή περιλαμβάνει τους ανταγωνιστές ασβεστίου με κύριους εκπροσώπους τη βεραπαμίλη και τη διλτιαζέμη.

## ΆΛΛΟΙ ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

### ΑΔΕΝΟΣΙΝΗ

Η αδενοσίνη είναι ένα ενδογενές νουκλεοτίδιο, που βρίσκεται σε όλα τα κύτταρα του οργανισμού. Χρησιμοποιήθηκε στη θεραπεία της παροξυσμικής υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας. Δεν αναμένονται ανεπιθύμητες ενέργειες στο κύημα μετά τη χορήγηση μιας μόνο δόσης, λόγω του βραχύτατου χρόνου ημίσειας ζωής της αδενοσίνης. Οι υψηλές δόσεις ενδοφλέβιας χορήγησης της, προκάλεσαν τοξικότητα στο έμβρυο.

Η αδενοσίνη για πρώτη φορά χρησιμοποιήθηκε το 1991, σε μια γυναίκα 40 ετών στην 39η εβδομάδα κύησης, που παρουσίασε αιφνιδίως κολποκοιλιακή ταχυκαρδία επανεισόδου του κόμβου με στενά συμπλέγματα του QRS. Το ίδιο επεισόδιο ήταν η αιτία να νοσηλευτεί πριν από 6 μήνες και να διαγνωστεί πρόπτωση μιτροειδούς και έλαβε ως θεραπεία προφύλαξης για επανεμφάνιση της ταχυαρρυθμίας ατενολόλη. Η καρδιακή της συχνότητα ήταν 240 σφύξεις το λεπτό και η αρτηριακή πίεση 80 mmHg. Μετά από δυο δόσεις 6 και 12 mg bolus αδενοσίνης ενδοφλεβίως, επανήλθε ο φλεβοκομβικός ρυθμός με συχνότητα 80 σφίξεις το λεπτό. Μετά από δυο εβδομάδες γεννήθηκε ένα υγιέστατο παιδί. Σε εμβρυική ταχυκαρδία σε έμβρυο 28 εβδομάδων με υπερκοιλιακή ταχυκαρδία έγινε εκτίμηση του εμβρυικού σωματικού βάρους και

χορηγήθηκε 0,2mg/kg σώματος bolus από την ομφαλική φλέβα, σε λίγα δευτερόλεπτα επανήλθε φλεβοκομβικός ρυθμός.

### ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Με δεδομένο ότι ο χρόνος ημίσειας ζωής της αδενοσίνης είναι ελάχιστος και τον τρόπο χορήγησης, η αδενοσίνη δεν ανιχνεύεται στο μητρικό γάλα.

### ΑΤΡΟΠΙΝΗ

Η ατροπίνη είναι ένα αντιχολινεργικό φάρμακο που διέρχεται τον πλακούντα πολύ γρήγορα. Σε δημοσίευση που αφορά 1000 εγκύους, έλαβαν ατροπίνη στο πρώτο τρίμηνο 11 εγκυμονούσες, στο δεύτερο τρίμηνο 6 και στο τρίτο τρίμηνο 6, μετά από βαγοτονικό επεισόδιο της μητέρας ή ως δοκιμασία λειτουργικότητας του πλακούντα.

Η χορήγηση 0,5 mg ενδοφλεβίως προκάλεσε σε 13 από τα 15 έμβρυα μείωση του αριθμού των αναπνοών κατά 10 έως 100% , αύξηση κατά 300% των αναπνοών σε ένα έμβρυο και μόνο ένα παρέμεινε ανεπηρέαστο. Η ανεπιθύμητη ενέργεια παρουσιάστηκε 2 λεπτά μετά τη χορήγηση και είχε διάρκεια 5 έως 10 λεπτά. Δεν παρατηρήθηκε εμβρυική υποξία, ούτε παρουσιάστηκε επίδραση στην καρδιακή συχνότητα συχνότητα.

Στην μελέτη surveillance study of Michigan κατά την περίοδο 1985 – 1992, στο πρώτο τρίμηνο της κύησης εκτέθηκαν 381 νεογνά στην ατροπίνη. Η μελέτη απέδειξε ότι ενώ αναμένονταν 16, τελικά παρουσιάστηκαν 18 περιπτώσεις με μείζονες ανωμαλίες, κυρίως καρδιαγγειακές και ανατομικές. Μια άλλη ένδειξη της ατροπίνης είναι η χορήγηση της προ της καισαρικής τομής για τη μείωση της γαστρικής έκκρισης, χωρίς να παρατηρείται κάποια αρνητική επίδραση σε μητέρα και νεογνό.

### ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Το φάρμακο σε έκτακτες περιπτώσεις μπορεί να χορηγηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Ομοφωνία στους επιστημονικούς κύκλους δεν υπάρχει για την ποσότητα της ουσίας που εκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

### ΙΣΟΠΡΟΤΕΡΕΝΟΛΗ

Η ισοπροτερενόλη είναι συμπαθητικομιμητικό φάρμακο. Χορηγείται σπάνια και η χρήση του δεν έχει συνδεθεί με συγγενείς ανωμαλίες.

Η ισοπροτερενόλη χορηγείται σε περιπτώσεις υψηλού κολποκοιλιακού αποκλεισμού, όταν χρειάζεται να επιταχυνθεί η καρδιακή συχνότητα ή στη θεραπεία της κοιλιακής αρρυθμίας με μακρύ Q – T διάστημα. Επίσης λόγω της β - αδρενεργικής δράσης της αποτρέπει τις συσπάσεις της μήτρας.

### ΚΑΡΔΙΑΚΕΣ ΓΛΥΚΟΣΙΔΕΣ

Οι γλυκοσίδες έχουν χορηγηθεί επί ετών στη θεραπεία των υπερκοιλιακών και κολποκοιλιακών ταχυκαρδιών επανεισόδου του κόμβου, άλλα και στην επιβράδυνση της κοιλιακής ανταπόκρισης της κολπικής μαρμαρυγής και του κολπικού πτερυγισμού. Οι γλυκοσίδες έχουν θετική ινότροπο δράση και αυξάνουν τον τόνο του πνευμονογαστρικού νεύρου, εξ' ου και η αντιαρρυθμική δράση τους πρώτα στους κόλπους και τον κολποκοιλιακό κόμβο.

Η δακτυλίτιδα μειώνει την κοιλιακή ανταπόκριση σε κολπική μαρμαρυγή, κολπικό πτερυγισμό και υπερκοιλιακές ταχυκαρδίες. Σε υπερδυναμικές καταστάσεις όπως η θυρεοτοξίκωση, ο πυρετός, η σοβαρού βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια, οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές περιορίζουν την αποτελεσματικότητα της δακτυλίτιδας στον έλεγχο της κοιλιακής ανταπόκρισης. Πολλά είδη γλυκοσιδών έχουν χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς τέτοιες είναι η διγίτοξίνη, η ουαμπαΐνη και άλλες. Στις μέρες μας η πιο δημοφιλής είναι η δακτυλίτιδα.

### ΔΑΚΤΥΛΙΤΙΔΑ

Η δακτυλίτιδα είναι ένα από τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα φάρμακα στη θεραπεία των γυναικών με καρδιολογικά προβλήματα. Η ευρεία αναγνώριση της οφείλεται στο σχετικά γρήγορο χρόνο δράσης της και στο τρόπο χορήγησης της, από του στόματος και ενδοφλεβίως. Σε ενήλικες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ο χρόνος ημίσειας ζωής της είναι περίπου 40 ώρες. Απεκκρίνεται κατά 80 % από τους νεφρούς σχεδόν αναλλοίωτη από τα ούρα.

Η τοξικότητα της δακτυλίτιδας αποτελεί πρόβλημα, καθώς η δηλητηρίαση της μητέρας μπορεί να αποβεί μοιραία για το έμβryo. Η μέτρηση των επιπέδων της δακτυλίτιδας τακτικά επιβάλλεται. Προδιαθεσικοί παράγοντες που ευοδώνουν την τοξικότητα της δακτυλίτιδας είναι η υποξία, η αναπνευστική νόσος, οι διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας, η νεφρική ανεπάρκεια κατά την οποία θα πρέπει η δόση να μειώνεται και να υπολογίζεται αναλόγως της κάθαρσης της κρεατινίνης, η συγχορήγηση με άλλα φάρμακα όπως, διουρητικά, ανταγωνιστές ασβεστίου, αναισθητικά. Άλλες καταστάσεις που επηρεάζουν τη δακτυλίτιδα είναι η υπονατριαιμία, η υποασβεστιαμία, υποκαλιαμία.

Τα συμπτώματα του τοξικού δακτυλιδισμού χωρίζονται σε εξωκαρδιακά και καρδιοτοξικά. Τα καρδιοτοξικά είναι οι έκτακτες κοιλιακές και έκτακτες κολπικές συστολές, οι κολπικές ταχυκαρδίας, ο κομβικός ρυθμός και ο 1ου, 2ου και πλήρους κολποκοιλιακός αποκλεισμός. Τα εξωκαρδιακά συμπτώματα περιλαμβάνουν την ανορεξία, ναυτία, κεφαλαλγία, κόπωση, κίτρινη όραση και αποπροσανατολισμός. Η θεραπεία του τοξικού δακτυλιδισμού είναι η άμεση διακοπή της δακτυλίτιδας, η διόρθωση των επιμέρους ηλεκτρολυτικών διαταραχών η χρήση λιδοκαΐνης ή β αναστολέων ή ακόμη και η προσωρινή βηματοδότηση.

Στην κύηση είναι φάρμακο πρώτης επιλογής στις καρδιακές αρρυθμίες μητέρας και νεογνού. Είναι ασφαλές φάρμακο για τη μητέρα και το παιδί και οι καταστάσεις που επιβάλλουν τη χρήση της είναι σαφώς πιο επικίνδυνες και για τους δυο τους.



Η φαρμακοδυναμική και η φαρμακοκινητική της δακτυλίτιδας διαφοροποιούνται στην εγκυμοσύνη και παρά το μεγάλο αριθμό των μελετών δεν έχει συμφωνηθεί ακριβής δοσολογία.

Ψευδώς θετικές συγκεντρώσεις δακτυλίτιδας ανιχνεύθηκαν στο αμνιακό υγρό, άλλα και στον ορό της μητέρας και του νεογνού. Ακόμη και σε περιπτώσεις που δεν εκτέθηκαν σε δακτυλίτιδα. Η ανοσοαντιδρώσα ουσία σαν τη δακτυλίτιδα η οποία είναι ενδογενής και ανιχνεύεται στο αμνιακό υγρό, και τον ορό της μητέρας και του νεογνού έχει δομικές ομοιότητες με τη δακτυλίτιδα και με ουσίες όπως η προγεστερόνη, τα οιστρογόνα, η κορτιζόλη, η σπιρονολακτόνη και κάποια ανδρογόνα. Η ουσία αυτή δεν ανιχνεύεται σχεδόν ποτέ μετά την 33η εβδομάδα και εάν ανιχνευτεί εξαφανίζεται 24 ώρες μετά τον τοκετό.

Έτσι λοιπόν η δακτυλίτιδα δεν έχει συνδεθεί με τερατογένεση ή άλλες συγγενείς ανωμαλίες. Διέρχεται τον πλακούντα και έτσι μπορεί να δακτυλιδιστεί και το έμβρυο. Το πρώτο μισό της κύησης η δακτυλίτιδα έχει περιορισμένη δεσμευτική ικανότητα στο έμβρυο, ενώ στο δεύτερο μισό της κύησης, υψηλότερες συγκεντρώσεις δακτυλίτιδας στο έμβρυο βρέθηκαν στον καρδιακό μυ. Τοξικός δακτυλιδισμός διαπιστώθηκε σε ένα έμβρυο που η μητέρα την όγδοο μήνα κύησης είχε λάβει 8,9 γραμμάρια δακτυλίτιδας σε μια μόνο δόση. Ο τοκετός έγινε μετά από 4 μέρες και το νεογνό πέθανε με τοξικό δακτυλιδισμό 3 μέρες αργότερα πιθανώς από την παρατεταμένη ενδομήτρια ανοξία.

## ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Η δακτυλίτιδα εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Η American academy of pediatrics θεωρεί συμβατή τη λήψη της δακτυλίτιδας με το θηλασμό πάντα με την επιφύλαξη για τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες στο νεογνό που θηλάζει.

## ΥΠΟΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Η υπερλιπιδαιμία αποτελεί σοβαρό παράγοντα κινδύνου στα καρδιαγγειακά συμβλήματα και αυξάνει τη νοσηρότητα. Η χοληστερίνη είναι βασικό συστατικό των ορμονών και των κυτταρικών μεμβρανών, ως εκ τούτου είναι αυξημένη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Φάρμακα όπως οι στατίνες και οι φιβράτες πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της κύησης διότι δεν υπάρχουν μελέτες που να αφορούν την ασφαλή χρήση τους.

Το ίδιο ισχύει και για το νικοτινικό οξύ. Πρέπει να αποφεύγεται τόσο στην κύηση όσο και στο θηλασμό, εκτός πολύ ειδικών περιπτώσεων και με στενή παρακολούθηση της μητέρας και του κυήματος.

Γενικότερα σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που μπορεί να τεκνοποιήσουν ανά πάσα στιγμή πρέπει να αποφεύγεται να λαμβάνουν υπολιπιδαιμικά φάρμακα, εκτός πολύ ειδικών περιπτώσεων, όπως η οικογενής υπερλιπιδαιμία.

Σε περίπτωση που η γυναίκα λαμβάνει υπολιπιδαιμική αγωγή και διαπιστωθεί εγκυμοσύνη, τότε πρέπει άμεσα να διακόπτει την αγωγή εξ' αιτίας των δυνητικών κινδύνων που διατρέχει το έμβρυο.

Τα χολικά οξέα από την άλλη πλευρά, επειδή δεν απορροφώνται και απεκκρίνονται με τα κόπρανα, δεν αναμένεται να επηρεάσουν άμεσα το έμβρυο, αρκεί να μη χορηγούνται μακροχρόνια, καθώς επηρεάζουν τις λιποδιαλυτές βιταμίνες ADEK.

Αυτό αποτελεί ακόμη ένα επιχείρημα ώστε να αποφεύγονται, αν είναι δυνατόν, όλα τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής ανεξαιρέτως.

Οι ειδικοί συνιστούν διαιτητικά μέτρα στη θεραπεία της υπερλιπιδαιμίας στην εγκυμοσύνη και το θηλασμό.

## Γ2.ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΛΟΧΕΙΑ

### ΓΕΝΙΚΑ

Η πρόοδος της καρδιοχειρουργικής στην αντιμετώπιση των περισσοτέρων συγγενών καρδιοπαθειών, έχει καταστήσει πολλές γυναίκες ικανές να τεκνοποιήσουν και να ζουν μια φυσιολογική ζωή.

Η εγκυμοσύνη σε γυναίκες με συγγενή καρδιοπάθεια είναι υψηλού κινδύνου ακόμη και αν είναι διορθωμένη και χρήζει στενής παρακολούθησης από γυναικολόγο – καρδιολόγο – αναισθησιολόγο.

Οι συχνότερες είναι ο ανοιχτός βοτάλειος πόρος, η μεσοκοιλιακή επικοινωνία και η μεσοκοιλιακή επικοινωνία και υπολογίζεται ότι αποτελούν το 60% του συνόλου των συγγενών καρδιοπαθειών. Ακολουθούν η πνευμονική στένωση, η τετραλογία Fallot, αορτική και μιτροειδική νόσος και στένωση ισθμού της αορτής.

Η μητρική θνησιμότητα είναι υψηλή κυρίως στις κυανωτικές συγγενείς καρδιοπάθειες με ή χωρίς πνευμονική υπέρταση. Τα νεογνά με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, ενώ ο εμβρυϊκός θάνατος ανέρχεται στο 45%.

Όταν ένας από τους δυο γονείς πάσχει από συγγενή καρδιοπάθεια, η πιθανότητα να πάσχει το παιδί τους από συγγενή καρδιοπάθεια ανέρχεται στο 2 – 4% σε σχέση με τον κοινό πληθυσμό. Σύμφωνα με μελέτη ο κίνδυνος για το έμβρυο είναι πολύ μεγαλύτερος εάν τη συγγενή καρδιοπάθεια την έχει η μητέρα σε σχέση με τον πατέρα και η καρδιοπάθεια του νεογνού ομοιάζει με αυτήν της μητέρας.

Οι εφεδρείες των γυναικών με συγγενή καρδιοπάθεια, είναι μειωμένες κατά την κύηση. Έτσι λοιπόν η έγκυος πρέπει να αποφεύγει την κόπωση, τα ήπια οιδήματα δεν μας θορυβούν, η διόρθωση της αναιμίας πρέπει να γίνεται σε όλες τις περιπτώσεις έκτος των κυανωτικών καρδιοπαθειών, γενική ούρων και ουροκαλλιέργεια τακτικότερα για την έγκυρη εντόπιση πιθανής ασυμπτωματικής βακτηριουρίας.

Οι συγγενείς καρδιοπάθειες χωρίζονται σε μη κυανωτικές και στις κυανωτικές.

## ΜΗ ΚΥΑΝΩΤΙΚΕΣ ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Χωρίζονται σε 3 μεγάλες κατηγορίες

### ΚΑΛΩΣ ΑΝΕΚΤΕΣ ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ

Μεσοκολπική επικοινωνία

Μεσοκοιλιακή επικοινωνία

Μικρός ανοικτός βοτάλειος πόρος

Ανωμαλία του Ebstein, στένωση πνευμονικής αρτηρίας

Μικρή έως μέτρια αορτική στένωση

Διορθωμένη μετάθεση, χωρίς μεγάλες ανατομικές ανωμαλίες

### ΜΕΤΡΙΑ ΑΝΕΚΤΕΣ ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ

Ισθμική στένωση της αορτής

Πνευμονική στένωση με επικοινωνία από δεξιά προς αριστερά

Πνευμονική υπέρταση από μετάθεση μεγάλων αγγείων

Πνευμονική υπέρταση από αορτοπνευμονικό έλλειμμα

Πνευμονική υπέρταση από μεσοκοιλιακό έλλειμμα

### ΥΨΗΛΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΓΙΑ ΜΗΤΕΡΑ ΚΑΙ ΠΑΙΔΙ

Σύνδρομο Eisenmenger

Σοβαρή αορτική στένωση

Κυάνωση

### ΜΕΣΟΚΟΛΠΙΚΗ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ

Είναι η συχνότερη συγγενής καρδιοπάθεια, που μπορεί να διαλάθει μέχρι την ενήλικα ζωή. Είναι 2 με 3 φορές συχνότερη στις γυναίκες και συχνά διαγιγνώσκεται για πρώτη φορά στην εγκυμοσύνη. Συχνά είναι ανεπίπλεκτες και ασυμπτωματικές χωρίς να δημιουργούν πρόβλημα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Η πτώση της αρτηριακής πίεσης και το συγκοπτικό επεισόδιο μπορούν να επιπλέξουν εγκύους και μη, κυρίως όταν επιπλακή με AVNRT.

Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται σε αιμορραγικά επεισόδια, όπως κατά τη διάρκεια του τοκετού, με αποτέλεσμα την καρδιοαναπνευστική ανακοπή.

Η βεραπαμίλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί επιτυχώς στην εγκυμοσύνη, ενώ σε περιπτώσεις ταχυκαρδίας η αδενοσίνη έχει καλύτερα αποτελέσματα. Εάν εμφανιστεί, σπανιότερα, κολπική μαρμαρυγή ή κολπικός πτερυγισμός η ηλεκτρική καρδιομετατροπή θεωρείται προτιμότερη.

### ΑΝΟΙΚΤΟΣ ΒΟΤΑΛΕΙΟΣ ΠΟΡΟΣ

Μικρός ανοικτός βοτάλειος πόρος σε συνύπαρξη με μικρή επικοινωνία και φυσιολογική πίεση στην πνευμονική αρτηρία δεν εγείρει ιδιαίτερα προβλήματα στην κύηση. Αντίθετα όπου υπάρχει μεγαλύτερο έλλειμμα και σοβαρές επικοινωνίες μπορεί να προκαλέσει συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και φυσικά πρέπει να διορθωθεί προ της εγκυμοσύνης. Μη διορθωμένος βοτάλειος πόρος με πνευμονική υπέρταση μπορεί να δημιουργήσει ανεύρυσμα της πνευμονικής αρτηρίας. Από τις δημοσιεύσεις, έχει δημιουργηθεί ανεύρυσμα πνευμονικής αρτηρίας κατά τη διάρκεια της κύησης και διαχωριστικό ανεύρυσμα της πνευμονικής αρτηρίας και της αορτής.

Το έγχρωμο Doppler διευκολύνει τη διάγνωση και μπορεί να εκτιμήσει την πίεση στην πνευμονική αρτηρία. Δεν έχουν αναφερθεί θάνατοι σε ανεγγχείρητες εγκύους με ανοικτό βοτάλειο πόρο.

Συμπερασματικά σε μικρού βαθμού ανοικτό βοτάλειο πόρο, η χειρουργική διόρθωση δεν είναι απαραίτητη. Χημειοπροφύλαξη με αντιβίωση για τον κίνδυνο της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας. Ιδανικά η χειρουργική αποκατάσταση πρέπει να γίνεται πριν από την τεκνοποίηση. Εάν υπάρχουν ήδη συμπτώματα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, τότε χορηγούνται δακτυλίτιδα και διουρητικά. Ο τοκετός είναι ασφαλέστερος με καισαρική τομή και γενική αναισθησία.

### ΜΕΣΟΚΟΙΛΙΑΚΗ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ

Η μεσοκοιλιακή επικοινωνία ακόμη και όταν είναι ανατομικά πολύ μικρή είναι θορυβώδης και η διόρθωση της γίνεται από την παιδική ηλικία.

Η κλινική εικόνα εξαρτάται από το μέγεθος και τη θέση του ελλείμματος. Στη φυσική εξέταση ολοσυστολικό φύσημα αριστερά.

Η οριστική διάγνωση τίθεται με το υπερηχοκαρδιογράφημα.

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αναφορές με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και θανάτους απότοκους της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας σε εγκύους.

Οι κίνδυνοι στην εγκυμοσύνη γυναίκας με διορθωμένη χειρουργικά μεσοκοιλιακό επικοινωνία δεν είναι αμελητέοι. Όταν η πίεση στην πνευμονική κυκλοφορία είναι εξισωμένη με αυτήν της συστηματικής ή δύσπνοια και η εύκολη κόπωση εκδηλώνονται και απειλούν την έγκυο. Η λειτουργικότητα των κοιλιών πρέπει να εξετάζονται πολύ προσεκτικά στο υπερηχοκαρδιογράφημα. Χημειοπροφύλαξη με αντιβίωση για την αποτροπή λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας. Ο τοκετός πρέπει να γίνεται με καισαρική τομή και γενική αναισθησία.

## ΣΤΕΝΩΣΗ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ

Η στένωση του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας μπορεί να οφείλεται σε υποβαλβιδική, βαλβιδική και υπερβαλβιδική στένωση.

Η δίπτυχη αορτική βαλβίδα, είναι η συχνότερη καρδιακή ανωμαλία κυρίως στους άνδρες με συχνότητα 5 φορές υψηλότερη, οπότε στην εγκυμοσύνη η εμφάνιση της είναι σπάνια. Οι περισσότερες νέες γυναίκες με συγγενή στένωση της αορτικής βαλβίδας είναι ασυμπτωματικές, ενώ στη σοβαρού βαθμού στένωση εμφανίζουν συμπτώματα, όπως εύκολη κόπωση, πνευμονικό οίδημα στηθαγχοειδή ενοχλήματα και αιφνίδιο θάνατο. Έτσι λοιπόν οι γυναίκες με μικρή στένωση αορτικής βαλβίδας πρέπει να τεκνοποιούν πριν η στένωση γίνει σοβαρού βαθμού.

Από την ακρόαση έχουμε συστολικό φύσημα στο πεδίο ακρόασης της αορτής, επικαλύπτεται ο δεύτερος τόνος σε σοβαρού βαθμού στένωση αορτής επίσης ψηλαφάτε συστολικός ροίζος.

Σε μετρίου και σοβαρού βαθμού στένωση αορτικής βαλβίδας πρέπει να γίνει βαλβιδοπλαστική ή χειρουργική αντικατάσταση της βαλβίδας, πριν από την εγκυμοσύνη. Το ποσοστό της μητρικής θνητότητας είναι υψηλό 17% και της εμβρυικής θνητότητας ακόμη υψηλότερο 32%. Επίσης σε μεγάλο ποσοστό βρέθηκε και δεύτερη συγγενή καρδιοπάθεια, όπως ισθμική στένωση, ανοιχτός βοτάλειος πόρος, μεσοκοιλιακή επικοινωνία. Υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές όπου κατά τη διάρκεια της κύησης και συγκεκριμένα στην 29 εβδομάδα έχει γίνει χειρουργική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας. Σε άλλες 5 περιπτώσεις με συγγενή στένωση της αορτικής βαλβίδας έγινε διαδερμική βαλβιδοπλαστική στο 2ο και το 3ο τρίμηνο της κύησης. Όλες απέκτησαν υγιή νεογνά.

Τα συμπτώματα που μπορεί να παρουσιάσει μια εγκυμονούσα με συγγενή αορτική στένωση είναι, ταχυκαρδία, δύσπνοια, στηθάγχη, συγκοπτικό επεισόδιο, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και οξύ πνευμονικό οίδημα.

Αν για οπουδήποτε λόγο δεν έχει διορθωθεί η συγγενής αορτική στένωση και η κύηση προχωρά, τότε συνεχείς εκτιμήσεις με υπερήχους για τον υπολογισμό της μέσης κλίσης πίεσης είναι απαραίτητες. Όσες έχουν αιμοδυναμική αστάθεια και συμπτωματολογία με συνεχή επιδείνωση πρέπει να νοσηλεύονται και να λαμβάνουν β αναστολείς. Η έγκυος με μετρίου και σοβαρού συγγενή στένωση της αορτικής βαλβίδας δεν μπορεί εύκολα να διαχειριστεί μεταβολές του όγκου του προφόρτιου. Έτσι με μείωση μπορεί να οδηγηθεί σε καρδιογενές shock, ενώ με αύξηση του προφόρτιου προκαλείται πνευμονικό οίδημα.

Σε κάθε περίπτωση είτε νωρίτερα από το επιθυμητό είτε προγραμματισμένα ο τοκετός θα πραγματοποιηθεί με καισαρική τομή και γενική αναισθησία.

## ΣΤΕΝΩΣΗ ΤΟΥ ΙΣΘΜΟΥ ΤΗΣ ΑΟΡΤΗΣ

Η στένωση του ισθμού της αορτής πρέπει να διορθώνεται πριν τη γόνιμη ηλικία. Ο επιπολασμός είναι τρεις φορές περισσότερο στους άνδρες, στις γυναίκες τις περισσότερες φορές η πρώτη διάγνωση γίνεται την περίοδο της κύησης. Το συχνότερο σημείο εντόπισης είναι κάτω από την έκφυση της υποκλειδίας αρτηρίας. Συνήθως, συνυπάρχει με στένωση δίπτυχης αορτικής βαλβίδας και μεσοκοιλιακή επικοινωνία. Η μη διορθωμένη στένωση προκαλεί πρόωρους θανάτους. Στη εγκυμοσύνη η θνητότητα κυμαίνεται έως και 9%. Οι κίνδυνοι διαχωριστικού ανευρύσματος ή λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας είναι υψηλοί.

Η Χημειοπροφύλαξη συνιστάται σε όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θεραπευτικά κλινοστατισμός και β – αναστολείς για την μείωση της αρτηριακής πίεσης που δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 140mmHg.

Ως τρόπος τοκετού η καισαρική τομή με γενική αναισθησία είναι η ενδεικνυόμενη.

### ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΑ ΠΡΟΣΚΕΦΑΛΑΙΟΥ

Οι διαταραχές του προσκεφαλαίου πλήρεις ή ατελείς συνήθως διαγιγνώσκονται στη βρεφική ή παιδική ηλικία. Κολποκοιλιακά ελλείμματα με διακολλικές επικοινωνίες και φυσιολογικές πιέσεις της δεξιάς κοιλίας συμπεριφέρονται όπως οι μεσοκοιλιακές επικοινωνίες και μπορούν να πρωτοδιαγνωστούν σε σχετικά μεγαλύτερες ηλικίες ή ακόμη και στην κύηση. Στη διάρκεια της κύησης υπάρχει η πιθανότητα των κολπικών αρρυθμιών. Σε συνδυασμό δε με ανεπάρκεια μιτροειδούς ή πνευμονικής υπέρτασης, ο κίνδυνος της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας είναι πιθανός.

### ΣΤΕΝΩΣΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΣ

Στη διάρκεια της εγκυμοσύνης η μικρή ή μετρίου βαθμού στένωση της πνευμονικής αρτηρία είναι ανεκτή και της περισσότερες φορές η διάγνωση τίθεται κατά την κύηση. Οι επιπλοκές είναι σπάνιες και θάνατοι δεν έχουν αναφερθεί.

Η σοβαρού βαθμού στένωση της πνευμονικής αρτηρίας, αν δε συνυπάρχει με υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας από υπερφόρτωση όγκου με αποτέλεσμα συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, τότε είναι σχετικά καλά ανεκτή. Αρρυθμίες, υπόταση, και block δεξιού σκέλους είναι δυνατόν να συνυπάρχουν.

Η διαδερμική βαλβιδοπλαστική είναι η θεραπεία εκλογής, αλλά μετά το δεύτερο τρίμηνο.

### ΔΙΟΡΘΩΜΕΝΗ ΜΕΤΑΘΕΣΗ ΑΓΓΕΙΩΝ

Η διορθωμένη μετάθεση αγγείων συνήθως συνυπάρχει με άλλες συγγενείς καρδιοπάθειες, όπως η μεσοκοιλιακή επικοινωνία, η πνευμονική στένωση και η ανωμαλία του Ebstein. Εάν οι διαταραχές δεν είναι πολύ σοβαρές, μπορεί η ανωμαλία να διαλάθει.

Αν οι κολποκοιλιακές βαλβίδες εμφανίζουν ανεπάρκεια, τότε οι γυναίκες με διορθωμένη μετάθεση αγγείων είναι δυνατόν να εμφανίσουν δυσλειτουργία δεξιάς κοιλίας στην εγκυμοσύνη. Έγκυος με μικρή στένωση αορτής είναι συμπτωματική, αντίθετα έγκυος με σοβαρή στένωση αορτής παρουσιάζει κυάνωση. Σε εγκυμονούσες με ηλεκτροκαρδιογραφικά παθολογικά ευρήματα, όπως κολποκοιλιακός αποκλεισμός ή με αλλά παθολογικά ευρήματα μπορεί να έγινε εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη, να αντιμετωπίστηκαν υπερκοιλιακές ταχυκαρδίες, όμως όλες είχαν ανεπίπλεκτες εγκυμοσύνες χωρίς ανατομικές ανωμαλίες των νεογνών.

Σε κάθε περίπτωση η παρακολούθηση της εγκύου ήταν στενή, Χημειοπροφύλαξη για την πιθανότητα της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας επίσης σε κάθε έγκυο προ το τοκετού.

### ΑΝΩΜΑΛΙΑ ΤΟΥ EBSTEIN

Οι γυναίκες με ανωμαλία του Ebstein φτάνουν στην αναπαραγωγική ηλικία χωρίς συμπτώματα κυάνωσης και να ανεχθούν τη διαδικασία της εγκυμοσύνης. Οι πιο συχνές επιπλοκές είναι οι σοβαρές αρρυθμίες από δεξιό δεμάτιο με μορφή συνδρόμου προδιέγερσης, που μπορεί να οδηγήσουν ακόμη και σε αιφνίδιο θάνατο. Σε άλλες περιπτώσεις συχνό ήταν το φαινόμενο του περυγισμού. Η Χημειοπροφύλαξη με αντιβίωση στην ανωμαλία του Ebstein αμφισβητείται.

### ΚΥΑΝΩΤΙΚΕΣ ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ

Όλες οι γυναίκες που πάσχουν από καρδιοπάθεια αυτής της κατηγορίας πρέπει να αποτρέπονται από τη διαδικασία της τεκνοποίησης

### ΑΤΡΗΣΙΑ ΤΗΣ ΤΡΙΓΛΩΧΙΝΑΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ

Η ατρησία της τριγλώχινας βαλβίδας χαρακτηρίζεται από απουσία γλωχίνων της τριγλώχινας βαλβίδας, υποπλασία της δεξιάς κοιλίας και μεσοκολπική επικοινωνία.

Υπάρχουν δημοσιεύσεις σε εγκύους με ατρησία τριγλώχινας που είχαν αίσιο τέλος με καισαρική τομή και γέννηση υγιών παιδιών. Οι εγκυμονούσες βρίσκονταν σε NYHA III. Σε άλλη μελέτη με 26 γυναίκες με ατρησία τριγλώχινας δεν καταγράφηκε μητρική θνησιμότητα, όμως το 31% των εμβρύων γεννήθηκαν ζωντανά. Υπάρχει συσχέτιση με τον κορεσμό της αρτηριακής οξυγόνωσης στη μητέρα και την πιθανότητα αυτόματης αποβολής, πρόωρου τοκετού, ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης

### ΤΕΤΡΑΛΟΓΙΑ FALLOT

Η τετραλογία Fallot είναι η πιο συχνή κυανωτική συγγενή καρδιοπάθεια σε παιδιά και νέους και η πιο συχνή κυανωτική καρδιοπάθεια που απαντάται στην εγκυμοσύνη.

Οι ανατομικές ανωμαλίες που τη χαρακτηρίζουν είναι η στένωση της πνευμονικής, η όποια είναι συνήθως στο χώρο εξόδου της δεξιάς κοιλίας ή σε συνδυασμό με βαλβιδική ή υπερβαλβιδική στένωση της βαλβίδας. Άλλη ανατομική ανωμαλία στην τετραλογία του Fallot είναι η μεγάλη μεσοκοιλιακή επικοινωνία ακριβώς κάτω από την αορτική βαλβίδα και αφίπνευση της αορτής δια του μεσοκοιλιακού ελλείμματος. Υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας αποτέλεσμα της πνευμονικής στένωσης.

Οι θάνατοι από μη διορθωμένη τετραλογία Fallot προέρχονται από τις κοιλιακές αρρυθμίες, τα θρομβοεμβολικά επεισόδια, σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια.

Η διάγνωση τίθεται με υπερηχοκαρδιογράφημα και το Doppler καθορίζει το βαθμό της πνευμονικής στένωσης ή της μεσοκοιλιακής και αορτικής ανεπάρκειας.

Η μητρική θνησιμότητα σε μη διορθωμένες χειρουργικά είναι 4%. Ο τοκετός είναι επισφαλής και η όποια υπόταση μπορεί να επιδεινώσει την δεξιά προς τα αριστερά επικοινωνία. Η διορθωτική επέμβαση βελτιώνει την κύανωση και η ασθενής μπορεί να ανταπεξέλθει στην εγκυμοσύνη.

Σε μελέτη 18 γυναικών με χειρουργικά διορθωμένη τετραλογία Fallot και 40 εγκυμοσύνες, έδειξε πέντε αυτόματες αποβολές και πέντε διακοπές της κύησης.

### ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΤΡΗΣΙΑ

Είναι ακραία μορφή τετραλογίας Fallot κατά την όποια οι πνεύμονες τροφοδοτούνται με αίμα από αρτηριακούς κλάδους της κατιούσης αορτής.

Βιβλιογραφικά δεδομένα υπάρχουν ελάχιστα και ο ασθενής σπανιότατα επιβιώνει μέχρι την εφηβεία χωρίς χειρουργική διόρθωση.

Σε γυναίκες με πνευμονική ατρησία το ποσοστό αποβολών ανέρχεται στο 50%.

### ΜΕΤΑΘΕΣΗ ΜΕΓΑΛΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ

Όταν η αορτή εκπορεύεται από τη μορφολογικά δεξιά κοιλία και η πνευμονική αρτηρία από τη μορφολογικά αριστερή κοιλία, το αποτέλεσμα είναι δυο διακριτές κυκλοφορίες που επικοινωνούν μεταξύ του μέσω της μεσοκοιλιακής ή της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας.

Το 90% των παιδιών με μετάθεση μεγάλων αγγείων πεθαίνουν πριν το πρώτο έτος της ζωής τους, εάν δε γίνει χειρουργική διόρθωση. Οι κυριότεροι τύποι επέμβασης είναι ο τύπος Mustard και ο τύπος Rastelli. Με αυτές τις επεμβάσεις η κυκλοφορία γίνεται κανονικά και η δεξιά κοιλία υποστηρίζει την αριστερή κυκλοφορία με αποτέλεσμα μετά από μερικές δεκαετίες η δεξιά κοιλία να ανεπαρκή.

Τα δεδομένα δεν είναι πολλά, αλλά από τις δημοσιεύσεις φαίνεται ότι μετά από χειρουργική διόρθωση της μετάθεσης των μεγάλων αγγείων και με λειτουργικό στάδιο NYHA I ή II, η εγκυμοσύνη είναι σχετικά καλά ανεκτή. Εκδηλώσεις αρρυθμιών, ενδομήτριας καθυστέρησης του εμβρύου και πρόωρος τοκετός είναι



συχνές. Η Χημειοπροφύλαξη πρέπει να προηγηθεί του τοκετού για την πιθανότητα της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας.

## ΜΟΝΗΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑ

### ΣΥΝΔΡΟΜΟ EISENMENGER

Το σύνδρομο Eisenmenger περιγράφει σοβαρή πνευμονική υπέρταση και αποφρακτική πνευμονική νόσο, με συνηθέστερα μεσοκοιλιακό επικοινωνία από τα δεξιά προς τα αριστερά. Ο βαθμός της κύνωσης καθορίζεται από τη σοβαρότητα της αποφρακτικής αγγειακής πνευμονικής νόσου.

Το σύνδρομο Eisenmenger έκτος από σπάνιο αποτελεί και απόλυτη αντένδειξη για τεκνοποίηση. Η θνητότητα στις εγκυμονούσες είναι πολύ μεγάλη. Έκτος από τη μητέρα κίνδυνο διατρέχουν και τα έμβρυα. Από όλες τις γεννήσεις 26% θεωρούνται τελειόμηνες, 55% ήταν πρόωροι τοκετοί και 30% εμφάνισαν ενδομήτριο καθυστέρηση. Χορήγηση οξυγόνου σε υψηλές συγκεντρώσεις, ανάπαυση, ντοπαμίνη για τη χαμηλή καρδιακή παροχή φαίνεται να βελτιώνουν την κλινική εικόνα της εγκυμονούσες.

## ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΚΑΡΔΙΑ – ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Στις παθήσεις αυτές η μητρική θνητότητα είναι πολύ υψηλή και όσο το δυνατόν έγκαιρη διακοπή της εγκυμοσύνης είναι η ενδεδειγμένη απόφαση. Αντιπηκτική αγωγή εξ' αιτίας του θρομβοεμβολικού κινδύνου πρέπει να χορηγείται δια βίου. Κατά τον τοκετό πρέπει να υπάρχει η δυνατότητα προσωρινής βηματοδότησης.

### ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΠΛΗΡΗΣ ΚΟΛΠΟΚΟΙΛΙΑΚΟΣ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ

Εάν είναι ασυμπτωματικός ο πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός δεν χρειάζεται μόνιμη βηματοδότηση, ωστόσο κατά τον τοκετό πρέπει να υπάρχει ειδική μέριμνα άμεσης τοποθέτησης βηματοδότη εάν χρειαστεί.

## Γ3.ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

### ΓΕΝΙΚΑ

Η αρτηριακή υπέρταση είναι η πιο συχνή επιπλοκή από καρδιολογικής απόψεως στην εγκυμοσύνη και αφορά το 10 – 20% του συνόλου των κυήσεων παγκοσμίως.

Η αυξημένη αρτηριακή πίεση αφορά πολλές και διαφορετικές παθολογικές οντότητες όπως την υπέρταση κυήσεως, την προεκλαμψία, την εκλαμψία και το σύνδρομο HELLP.

Οι υπερτασικές διαταραχές αποτελούν την κυριότερη αιτία μητρικού θανάτου στην κύηση, σε ποσοστό 17,6%, ενώ η θνητότητα σε σχέση με την κύηση φθάνει τους 1,6

θανάτους /100.000 γεννήσεις. Επίσης η περιγεννητική θνητότητα υπερτασικών προς νορμοτασικές εγκυμονούσες είναι 3,6/1,5 αντίστοιχα.

Μελέτες έχουν δείξει ότι όταν η πρώτη κύηση επιπλακεί με υπέρταση, τότε είναι πολύ πιθανό η γυναίκα να εμφανίσει μόνιμη υπέρταση ή αγγειακό επεισόδιο στη μετέπειτα ζωή της.

Με τον όρο υπέρταση εννοούμε κάθε μετρούμενη τιμή μεγαλύτερη της φυσιολογικής τιμής. Η υπέρταση μπορεί να οφείλεται στην κύηση, να προϋπήρχε ή να είναι νέα κατάσταση. Παράγοντες που επηρεάζουν την αρτηριακή πίεση στην κύηση είναι η ηλικία, το φύλο, η φυλή, ο σωματότυπος, οι συνθήκες κατά τις οποίες μετράται η πίεση και η χρονική περίοδος στη διάρκεια της ημέρας.

Οι εγκυμονούσες είναι νεότερες και λεπτότερες από το γενικό γυναικείο πληθυσμό με υπέρταση και ως εκ τούτου το εύρος των τιμών είναι μικρότερο από το γενικό γυναικείο υπερτασικό πληθυσμό.

Τα λάθη κατά την μέτρηση της αρτηριακής πίεσης από το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό είναι συχνά χωρίς να υπάρχει σαφής λόγος. Άλλες καταστάσεις που επηρεάζουν τις τιμές της αρτηριακής πίεσης είναι το μέγεθος της περιχειρίδας, το ύψος που πρέπει να βρίσκεται, διότι λόγω των υδροστατικών δυνάμεων εάν είναι ψηλότερα ή χαμηλότερα από το ύψος της καρδιάς, μεταβάλλεται το αποτέλεσμα της μέτρησης. Η θέση του σώματος είναι επίσης σημαντική για την εύρεση της πραγματικής τιμής της αρτηριακής πίεσης. Το 1990 προτάθηκε η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, από τις υπερτασικές εταιρίες, να λαμβάνεται σε καθιστή θέση. Για την αποφυγή των λαθών η ασφαλέστερη μέθοδος είναι η λήψη πολλών μετρήσεων στο ίδιο άτομο ώστε η πιθανότητα του λάθους να μειώνεται.

## ΧΡΟΝΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Αυξημένες τιμές συστολικής πίεσης μεγαλύτερης από 140 mmHg και διαστολικής μεγαλύτερης από 90 mmHg πριν από την 20η εβδομάδα κύησης. Συνήθως οι αυξημένες τιμές παρατηρούνται από το πρώτο τρίμηνο κύησης. Το σημαντικότερο που θα μας απασχολήσει σε αυτή την κατάσταση είναι ότι πρόκειται για σημαντικό προδιαθεσικό δείκτη προεκλαμψίας. Η πιθανότητα να παρουσιάσουν προεκλαμψία είναι 5 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με τις νορμοτασικές.

Η χρόνια υπέρταση επιπλέκει το 3% των κυήσεων και η υπέρταση της κύησης εμφανίζεται σε ποσοστό 6%.

## ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ - ΕΚΚΛΑΜΨΙΑ

Προεκλαμψία ορίζεται η κατάσταση εκείνη της νεοεμφανιζόμενης υπέρτασης στη διάρκεια της κύησης, που συνοδεύεται από πρωτεϊνουρία μετά την 20η εβδομάδα της εγκυμοσύνης σε προηγούμενα νορμοτασικές γυναίκες.

Εκλαμψία είναι η κατάσταση όπου σε προεκλαμψία προστίθενται και οι σπασμοί που δεν οφείλονται σε άλλα αίτια. Μπορούν δε να εμφανιστούν από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης και μέχρι την πρώτη λοχεία.

Η εκλαμψία αποτελεί, οι σπασμοί της, κλινική εκδήλωση σοβαρής προεκλαμψίας.

Παρά την πρόοδο της επιστήμης αυτές οι δυο καταστάσεις αποτελούν σοβαρά αίτια θανάτου σε αναπτυγμένες και αναπτυσσόμενες χώρες.

Η εκλαμψία στις αναπτυγμένες χώρες έχει επίπτωση 5 περιπτώσεων ανά 10.000 γεννήσεις και στις αναπτυσσόμενες χώρες 6-100 περιπτώσεις ανά 10.000 γεννήσεις.

Είναι συχνότερα εμφανιζόμενη στις μαύρες από τις λευκές και στις έγκυες κάτω των 20 ετών και άνω των 40 ετών. Σπάνια εκδηλώνεται πριν από την 20η εβδομάδα και εάν συμβεί τότε θα πρέπει να συνυπάρχει αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο ή μύλη κύηση.

Η διάγνωση της εκλαμψίας είναι κλινική και βασίζεται στην εμφάνιση σπασμών μικρής διάρκειας, 60 – 75 δευτερολέπτων χωρίς να υπάρχει άλλη νευρολογική αιτιολογία. Οι κλινικές εκδηλώσεις αφορούν τόσο τη μητέρα όσο και το κύημα. Το έμβρυο μετά την εμφάνιση των σπασμών παρουσιάζει βραδυκαρδία από τρία έως πέντε λεπτά τουλάχιστον. Η σταθεροποίηση της εγκυμονούσας με φάρμακα για τον έλεγχο των σπασμών, οξυγόνωση, αντιυπερτασική αγωγή και σωστή εκτίμηση του έγκαιρου τοκετού είναι τα μέτρα που πρέπει να ληφθούν. Εάν η βραδυκαρδία στο έμβρυο διαρκέσει περισσότερο από 1 λεπτό ή αν οι σπασμοί είναι συχνοί τότε ο πρόωρος τοκετός με καισαρική τομή επιβάλλεται.

Η προεκλαμψία στο 75% των περιπτώσεων είναι μέτριας βαρύτητας, ενώ στο 25% μπορεί να εκδηλωθεί με σοβαρές για τη γυναίκα εκδηλώσεις.

## ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

Ο πλακούντας προκαλεί μέσω διαφόρων παραγόντων μικροαγγειοπάθεια σε όργανα στόχους, όπως στους νεφρούς, στον εγκέφαλο, στο ήπαρ, και τον ίδιο τον πλακούντα.

Η αλληλεπίδραση του ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα των αγγείων με τον αυξητικό παράγοντα του πλακούντα έχουν κύριο ρόλο στην εμφάνιση της προεκλαμψίας. Ενώ στις φυσιολογικές εγκυμοσύνες η τροφοβλάστη επιτίθεται στο ενδοθήλιο και στο μυϊκό μέσο χιτώνα των εσπειραμένων αρτηριών της μητέρας, που αποτελούν κλάδους της μητριαίας αρτηρίας του αιματώνει τον πλακούντα, μεταμορφώνοντας τα μικρά αρτηριόλια σε μεγάλης χωρητικότητας αγγεία, ώστε να οξυγονώνεται και να τρέφεται καλύτερα το έμβρυο. Στην περίπτωση της προεκλαμψίας, η τροφοβλάστη δεν μπορεί να διηθήσει τη μοίρα του μυομητρίου και έχει σαν αποτέλεσμα να μην αναπτύσσονται τα αγγεία. Να παραμένουν μικρά, στενά οδηγώντας σε μείωση της αιμάτωσης.

## ΙΣΧΑΙΜΙΑ ΤΟΥ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ

Η πλακουντιακή ισχαιμία φαίνεται να είναι σημαντικός παράγοντας στην παθογένεση της προεκλαμψίας. Οι παράγοντες κινδύνου της μητέρας για εμφάνιση προεκλαμψίας, περιλαμβάνουν την αρτηριακή υπέρταση, τον σακχαρώδη διαβήτη, τον ερυθματώδη λύκο, καθώς και επίκτητες ή κληρονομικές θρομβοφιλίες.

Άλλες καταστάσεις που μπορεί να αυξήσουν τη μάζα του πλακούντα σε σχέση με τη μείωση της ροής του αίματος στον πλακούντα, όπως στη μύλη κύηση ή σε πλακουντιακή ανεπάρκεια από δραματική μείωση της αιμάτωσης της μήτρας σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας.

### ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η ενοχοποίηση των ανοσολογικών παραγόντων οφείλεται στο γεγονός της μείωσης των επεισοδίων της προεκλαμψίας σε εγκύους που έχουν εκτεθεί σε πατρικό εμβρυικό αντιγόνο. Σε 1.011 έγκυες ο επιπολασμός της υπέρταση εμφανίστηκε σε ποσοστό 12% σε πρωτότοκες, 5% σε πολύτοκες με τον ίδιο πατέρα και 24% σε πολύτοκες με διαφορετικούς πατέρες.

Εξετάζοντας τον πολυμορφισμό των ανοσολογικών υποδοχέων (KIR) των μητρικών κυττάρων δολοφόνων και του εμβρυικού HLA-C φαίνεται ότι γυναίκες με γονότυπο KIR-AA και εμβρυικό γονότυπο HLA-C2 βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση προεκλαμψίας.

### ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.

Όσο αφορά τη γενετική προδιάθεση πρωτότοκες με οικογενειακό ιστορικό προεκλαμψίας έχουν 2-5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν προεκλαμψία σε σχέση με τις πρωτότοκες που έχουν ελεύθερο οικογενειακό ιστορικό. Γυναίκα, της οποίας ο σύζυγος είχε τεκνοποιήσει προηγούμενα με άλλη γυναίκα που εμφάνισε προεκλαμψία, έχει περισσότερες πιθανότητες να εμφάνιση και αυτή προεκλαμψία σε σχέση με αυτές που οι σύζυγοι τους είχαν προηγούμενες γυναίκες με φυσιολογική κύηση.

Ερευνητές έχουν εκφραστεί για το γονιδίωμα 343 γυναικών με προεκλαμψία και υπέρταση κύησης και προτείνουν ότι υπάρχει γονίδιο στο χρωμόσωμα 13 με πιθανές θέσεις 2p13, 2p12, 2p25, 9p13. Στη θέση 12p πιθανολογούν τη διαταραχή του συνδρόμου HELLP αλλά όχι της προεκλαμψίας.

### ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑΣ

#### ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Είναι η πρωιμότερη εκδήλωση της προεκλαμψίας, η αρτηριακή πίεση αυξάνεται είτε απότομα σε νορμοτασικές γυναίκες είτε σταδιακά από το τέλος του δευτέρου

τριμήνου ή συχνότερα από την 37η εβδομάδα. Αύξηση στις πιέσεις σε φυσιολογικές τιμές που όμως προηγούμενα ήταν πολύ χαμηλότερες πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπόψη και να ελέγχονται συχνότερα.

### ΠΡΩΤΕΙΝΟΥΡΙΑ

Τιμές πρωτεΐνης 0,3 g σε δείγμα ούρων 24ωρου είναι παθολογικό. Συχνά δε μπορεί να παρουσιαστεί πρωτεΐνη που να αγγίζει τις τιμές του νευρωσικού συνδρόμου > 3,5g ανά 24ωρο.

Είναι πιθανό σε ποσοστό 20% να μην παρουσιαστεί πρωτεϊνουρία σε έγκυες που ανέπτυξαν προεκλαμψία.

### ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Σε σπάνιες περιπτώσεις επιπλέκεται με οίδημα λάρυγγα και συχνότερα με πνευμονικό οίδημα.

Το πνευμονικό οίδημα συνήθως οφείλεται σε αυξημένη πίεση ενσφηνώσεως σε σχέση με την κολλοειδοσωματική πίεση στην πρώτη φάση της λοχείας ή σε υπερφόρτιση όγκου ιατρογενός.

### ΥΠΕΡΟΥΡΙΧΙΑΙΜΙΑ

Η υπερουριχαιμία ενώ θεωρείται προγνωστικός δείκτης για την προεκλαμψία δεν έχει υψηλή προγνωστική αξία για την μητέρα το κύημα ή το νεογνό.

### ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ

Η θρομβοπενία είναι σταθερό εύρημα στην προεκλαμψία, η αυξημένη τιμή της γαλακτικής δευδρογενάσης (LDH) δείχνει συσχέτιση με αιμόλυση και μικροαγγειοπάθεια.

### ΗΠΑΡ

Λόγω της ηπατικής συμμετοχής συνήθως εκδηλώσεις είναι η επιγαστραλγία, άλγος στο δεξιό υποχόνδριο, αυξημένα ηπατικά ένζυμα. Σε σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να εμφανιστεί υποκάψιο αιμάτωμα ή ηπατική ρήξη.

### ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Οι εκδηλώσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα περιλαμβάνουν την κεφαλαλγία, σκοτώματα, θάμβος οράσεως, οι σπασμοί αποδεικνύουν την εκλαμψία.

Η πιο σοβαρή επιπλοκή είναι το θανάσιμο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

## ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Η προεκλαμψία δεν επηρεάζει το μυοκάρδιο άμεσα, όταν όμως αυξάνεται το μεταφορτίο επηρεάζεται η λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας.

## ΣΥΝΔΡΟΜΟ HELLP

Το σύνδρομο HELLP αποτελεί σοβαρότατη επιπλοκή της προεκλαμψίας και απόλυτη ένδειξη για τοκετό. Χαρακτηρίζεται από αιμόλυση και χαμηλά αιμοπετάλια παράλληλα με την προοδευτικά επιδεινούμενη υπέρταση και την πρωτεϊνουρία.

Εμφανίζεται σε 1/1.000 κυήσεις ή σε ποσοστό 10-20% των περιπτώσεων με σοβαρή προεκλαμψία.

Στις επιπλοκές κατατάσσεται η ηπατική ανεπάρκεια, το ηπατικό έμφρακτο, το ηπατικό αιμάτωμα, η αιμορραγία, το πνευμονικό οίδημα, η νεφρική ανεπάρκεια και οι διαταραχές από το κεντρικό νευρικό σύστημα.

Σύμφωνα με την επιστημονική ομάδα του misissippi το σύνδρομο ταξινομείται ανάλογα με τα εργαστηριακά ευρήματα σε 3 κατηγορίες :

Κατηγορία 1 : αριθμός αιμοπεταλίων μικρότερος ή ίσος με 50.000, τρανσαμινάσες με τιμές μεγαλύτερες του 70 IU/L και LDH > ή ίση με 600 IU/L.

Κατηγορία 2 : αριθμός αιμοπεταλίων μικρότερος από 100.000 και μεγαλύτερος από 50.000, τρανσαμινάσες με τιμές μεγαλύτερες του 70 IU/L και LDH > ή ίση με 600 IU/L.

Κατηγορία 3 : αριθμός αιμοπεταλίων μεταξύ 100.000 και 150.000, τρανσαμινάσες με τιμές μεγαλύτερες του 40 IU/L και LDH > ή ίση με 600 IU/L.

Θεραπεία του συνδρόμου θεωρείται ο τοκετός. Σε ηλικία κύησης μικρότερη από 34 εβδομάδων και όταν ο εργαστηριακός έλεγχος είναι ελαφρά αυξημένος ( κατηγορίας 2) τότε πρέπει να χορηγούνται κορτικοστεροειδή για την επιτάχυνση της ωρίμανσης του αναπνευστικού συστήματος, πάντα σε στενή νοσοκομειακή παρακολούθηση. Άλλη προσέγγιση είναι η χορήγηση κορτικοστεροειδών, μαγνησίου, κλινοστατισμός σε αριστερά πλάγια θέση που βελτιώνει την καρδιακή αιμοδυναμική της εγκύου. Επί αιμορραγίας είναι απαραίτητη η χορήγηση φρέσκου πλάσματος και αιμοπεταλίων.

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΚΛΟΓΗΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ

Θεραπεία εκλογής μετά την 34η εβδομάδα είναι ο τοκετός. Σε περιπτώσεις που η προεκλαμψία εκδηλώθηκε πριν την 34η εβδομάδα τα συνηθέστερα μέτρα είναι :

Η εισαγωγή σε μαιευτήριο.

Χορήγηση κορτικοστεροειδών και προσπάθεια καθυστέρησης του τοκετού για να δράσουν τα κορτικοστεροειδή.

Κλινοστατισμός και ανάπαυση.

Μέτρηση ζωτικών σημείων ανά 3ωρο.

Μέτρηση ισοζυγίου υγρών.

Πλήρης εργαστηριακός έλεγχος κάθε 2 μέρες.

Αντιυπερτασική αγωγή.

## Γ4.ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

### ΓΕΝΙΚΑ

Το ότι η πνευμονική υπέρταση αποτελεί σπάνια κατάσταση με εξελισσόμενη πορεία και ελάχιστες θεραπευτικές επιλογές, ανήκει στο παρελθόν. Αποδεδειγμένα πια συνυπάρχει με άλλες παθολογίες, ενώ υπάρχει μεγάλη πρόοδος και αποτελεσματικότητα της θεραπείας, ως εκ τούτου τα άτομα που πάσχουν από πνευμονική υπέρταση έχουν πλέον αυξημένο προσδόκιμο επιβίωσης.

Στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, η κύηση σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μητρικού θανάτου. Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν πολλές αναφορές με ποικιλία προσεγγίσεων και αντιμετώπισης ωστόσο τα ποσοστά θνησιμότητας και παρά την εξειδικευμένη αντιμετώπιση αγγίζουν το 36%. Στις γυναίκες αυτές που επιθυμούν την εγκυμοσύνη πρέπει συνίσταται επίμονα η αποφυγή της. Όσες δε επιθυμούν να προχωρήσουν σε κύηση πρέπει να αρχίσουν θεραπευτική αγωγή άμεσα η οποία στοχεύει στη βελτίωση της κατάστασης των πνευμονικών αγγείων και μπορεί να μειώσει τις πιθανότητες θνητότητας της εγκύου.

Πνευμονική υπέρταση ορίζεται η μέση πίεση στην πνευμονική αρτηρία, σε καρδιακό καθετηριασμό, μεγαλύτερη ή ίση με 25 mmHg κατά την ανάπαυση και μεγαλύτερη ή ίση με 30 mmHg κατά την άσκηση. Συχνά η διάγνωση τίθεται και από τον υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο. Στην ταξινόμηση σύμφωνα με τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας έχουμε πέντε κύριες ομάδες, την πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, την πνευμονική υπέρταση του αριστερού τμήματος της καρδιάς, την πνευμονική υπέρταση με πνευμονοπάθεια ή και υποξαιμία, την πνευμονική υπέρταση οφειλόμενη σε θρομβωτική ή και εμβολική νόσο και την μεικτή.

### ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Τα κύρια συμπτώματα είναι η εύκολη κόπωση, λόγω της αδυναμίας του δεξιού τμήματος της καρδιάς να εξασφαλίσει ικανοποιητική καρδιακή παροχή. Τα συμπτώματα επιδεινώνονται προοδευτικά και μπορεί να συνοδεύονται από στηθάγχη,

συγκοπτικά επεισόδια κατά την κόπωση. Περιφερικά οιδήματα, όσο αυξάνεται η σοβαρότητα της καρδιακής ανεπάρκειας, εμφανίζονται και σημεία συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Στην ακρόαση ταχυκαρδία, πνευμονικό φύσημα ροής, ανεπάρκεια τριγλώχινας, έντονο πνευμονικό στοιχείο του δεύτερου καρδιακού τόνου είναι ακουστά και γίνονται εντονότερα σε προχωρημένες καταστάσεις.

## ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟΣ

Ανάλογα με την κάθε εγκυμοσύνη διαφοροποιείται η παρακολούθηση της εγκύου. Ωστόσο συνιστάται παρακολούθηση μια φορά το μήνα μέχρι την 28η εβδομάδα και τη συνέχεια κάθε 15 μέρες μέχρι την 32η και μετά ανά εβδομάδα. Σε ορισμένες περιπτώσεις δε συνιστάται εισαγωγή στο νοσοκομείο ανάλογα με την αξιολόγηση της κλινικής εξέτασης, του ιστορικού και του ηλεκτροκαρδιογραφήματος.

Η κατάσταση της υγείας της μητέρας είναι υψίστης σημασίας. Θα πρέπει να συστήνεται η διακοπή της εγκυμοσύνης εάν κατά τη διάρκεια των δυο πρώτων τριμήνων έχει επιδεινωθεί η κατάσταση της μητέρας. Η ιδανική στιγμή για τον τοκετό, εάν η κύηση εξελίχθη συμβατά και παρά τους μεγάλους κινδύνους που υπάρχουν, πρέπει να οριστεί λαμβάνοντας υπόψη την κατάσταση της μητέρας και του εμβρύου.

Αν και υπάρχουν δεδομένα στην βιβλιογραφία για φυσιολογικό τοκετό με περιοχική αναισθησία, η καισαρική τομή δείχνει να είναι ασφαλέστερη λόγω των πλεονεκτημάτων των ιδανικών συνθηκών που παρέχει ο προγραμματισμός ως προς τον χρόνο και την προετοιμασία των μελών της επεμβατικής ομάδας. Οι γυναίκες λαμβάνουν είδη αντιπηκτικά με αποτέλεσμα ο κίνδυνος των θρομβοεμβολικών επεισοδίων να ελαχιστοποιείται.

## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ

Τα αντιπηκτικά αν και αποτελούν σημείο διχογνωμίας στις εγκύους, γενικότερα προτείνονται σε ασθενείς με πνευμονική αγγειακή νόσο. Αυτό οφείλεται στην αυξημένη θρομβογένεια που αποδίδεται στη φλεγμονή του αγγειακού τοιχώματος, την κυτταρική υπερπλασία και τις διαταραχές των παραγόντων της πήξης.

Οξυγονοθεραπεία για τη διόρθωση της υποξαιμίας που προκαλεί αγγειοσύσπαση στα πνευμονικά τριχοειδή, επιδεινώνοντας έτσι την πνευμονική υπέρταση.

Διουρητικά σε συμπτωματικούς ασθενείς για την ανακούφιση από τα συμπτώματα της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Τα διουρητικά πρέπει να χορηγούνται όταν το αναμενόμενο όφελος είναι σημαντικό σε σχέση με το κόστος.

Αναστολείς διαύλων ασβεστίου σε μεγάλες δόσεις ωφελούν λόγω της αγγειοδιασταλτικής δράσης, εφόσον τις ανέχεται ο ασθενής. Στην κύηση δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία και η χορήγηση τους συστήνεται όταν το αναμενόμενο όφελος είναι σημαντικό σε σχέση με το κόστος.



Αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης V με κύριο εκπρόσωπο την σιλденаφίλη προκαλούν αγγειοδιαστολή μέσω της μείωσης της αποδόμησης της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης, αυξάνοντας έτσι την ευαισθησία των λείων μυϊκών ινών των αγγείων της πνευμονικής κυκλοφορίας. Η σιλденаφίλη στην εγκυμοσύνη φαίνεται να έχει ευεργετικές επιδράσεις καθώς προκαλεί αγγειοδιαστολή των αγγείων της μήτρας, όμως δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα.

Μονοξειδίο του αζώτου εισπνεόμενα χορηγούμενο έχει αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα στην οξεία αλλά και στη χρόνια χορήγηση σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση. Υπάρχουν ελάχιστες αναφορές κυρίως κατά την διάρκεια του τοκετού.

Παράγωγα της προστακυκλίνης έχουν αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση της πνευμονικής υπέρτασης. Σε βιβλιογραφικές αναφορές περιστατικών φαίνεται να είναι ασφαλές κατά τη διάρκεια της κύησης.

## Γ5.ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ ΤΩΝ ΓΥΝΑΙΚΩΝ

Με δεδομένο ότι η πρώτη αιτία θανάτου στο δυτικό κόσμο στις γυναίκες είναι η στεφανιαία νόσος και υπολογίζοντας στο γεγονός της επαγγελματικής εξέλιξης των γυναικών, η ηλικία τεκνοποίησης καθυστερεί, αξίζει να γίνει αναφορά στην στεφανιαία νόσο της γόνιμης ηλικίας.

Σύμφωνα με την ευρωπαϊκή καρδιολογική εταιρεία οι παράγοντες κινδύνου στη στεφανιαία νόσο είναι το κάπνισμα, η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπερλιπιδαιμία, παχυσαρκία, φύλο, αγχώδης τρόπος ζωής, ηλικία.

## ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ

Το κάπνισμα ίσως είναι ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου όσον αφορά τις επιπλοκές στην εγκυμοσύνη.

Με τη διακοπή αυτής της συνήθειας κατά τη διάρκεια της κύησης θα μπορούσε να βελτιωθεί κατά 10% η προγεννητική θνητότητα, 35% των ελλειποβαρών παιδιών, 5% των πρόωρων γεννήσεων. Επίσης είναι βέβαιο ότι το κάπνισμα αυξάνει τη στειρότητα, την αποκόλληση του πλακούντα, την πρόωρη ρήξη μεμβρανών και τον προδρομικό πλακούντα.

Σε μελέτη του 1996 σε 119.400 νοσηλεύτριες 30 – 55 ετών, χωρίς διαγνωσμένη στεφανιαία νόσο και μετά από βετη παρακολούθηση βρέθηκε ότι 65 πέθαναν από έμφραγμα του μυοκαρδίου, ενώ 242 είχαν υποστεί στεφανιαίο επεισόδιο. Στο σύνολο οι καπνίστριες είχαν 70 % μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν στεφανιαία νόσο συγκριτικά με τις μη καπνίστριες. Η επίπτωση της νόσου στις νεαρές γυναίκες καπνίστριες είναι πολύ μεγαλύτερη από τις νεαρές που δεν καπνίζουν. Τέλος οι

καπνίστριες εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά περισσότερα επεισόδια κοιλιακής αρρυθμίας ενδοαρτηριακής θρόμβωσης.

Στις καπνίστριες μητέρες έχουν τεκμηριωθεί σοβαρές παθοφυσιολογικές μεταβολές στον πλακούντα τους, όπως η μείωση του τριχοειδικού όγκου, η αύξηση του πάχους των μεμβρανών των λάχνων, συγκριτικά με τα αντίστοιχα των μη καπνιστριών.

Με πολλούς μηχανισμούς που επηρεάζουν τον πλακούντα, τη λειτουργία του και κατ' επέκταση το έμβρυο, την εμβρυική κυκλοφορία αλλά και πρωιμότερα το εμβρυικό γενετικό υλικό, από την έκθεση της μητέρας στον καπνό του τσιγάρου, στη νικοτίνη, στις ενώσεις του μονοξειδίου του άνθρακα και άλλες 2500 ουσίες που έχουν βρεθεί στο τσιγάρο έχει απολύτως τεκμηριωθεί ότι το κάπνισμα έχει ανεπιθύμητες δράσεις όπως οι αυτόματες αποβολές, αποκόλληση πλακούντα, πρόωρος τοκετός, ελλειποβαρή νεογνά, έκτοπη κύηση, εμβρυική ταχυκαρδία και μειωμένες αναπνευστικές κινήσεις.

Σε μετανάλυση 12 μελετών που σύγκριναν καπνίστριες και μη καπνίστριες, η γονιμότητα ήταν αισθητά μειωμένη στην ομάδα των καπνιστριών.

Τα ελλειποβαρή νεογνά είναι η πιο καλά τεκμηριωμένη ανεπιθύμητη δράση του καπνίσματος, νεογνά μικρότερα των 2.500 γραμμαρίων γεννήθηκαν σε ποσοστό 12.4% στις καπνίστριες μητέρες, σε σχέση 7.7% στις μη καπνίστριες. Έχει τεκμηριωθεί δε η σχέση του αριθμού των τσιγάρων με το βάρος των νεογνών. Επίσης σημαντικά δεδομένα υπάρχουν σε μητέρες που έκοψαν το τσιγάρο στο πρώτο τρίμηνο σε σχέση με τις μητέρες που άρχισαν το τσιγάρο στο τρίτο τρίμηνο και οι δεύτερες είχαν σημαντικά πιο ελλειποβαρή νεογνά. Η ηλικία της μητέρας έχει σημαντικό ρόλο ανεξάρτητα από το φύλο του παιδιού και την φυλή.

Με το κάπνισμα έχουν συνδεθεί και οι ενδομήτριοι θάνατοι και οι παθητικές καπνίστριες έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες για ενδομήτριους θανάτους σε σχέση με τις μη καπνίζουσες εγκυμονούσες.

Αποκόλληση πλακούντα με συχνότητα από 1,9 έως και 4.2 φορές περισσότερες σε καπνίστριες κατά τη διάρκεια της κύησης.

Πρόωρος τοκετός πριν την 37η εβδομάδα κύησης σε ποσοστό έως και 2.5 φορές συχνότερα και αποκλειστικά σε καπνίστριες, χωρίς να υπάρχουν άλλοι Προδιαθεσικοί παράγοντες.

Οι συγγενείς ανωμαλίες, η νεογνική θνησιμότητα, η αναπνευστική ανεπάρκεια, το βρογχικό άσθμα, η μέση ωτίτιδα, και πολλά άλλα σχετίζονται με τη συνήθεια του καπνίσματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Οι μητέρες που καπνίζουν αποδείχτηκε ότι στατιστικά διακόπτουν νωρίτερα το θηλασμό. Η νικοτίνη στα ούρα είναι 10 φορές μεγαλύτερη σε θηλάζουσες καπνίστριες απ' ότι σε καπνίστριες που δεν θηλάζουν. Στα ούρα των νεογνών

μητέρων που καπνίζουν η νικοτίνη είναι 50 φορές μεγαλύτερη από τα ούρα των νεογνών μητέρων που δεν καπνίζουν.

Το σύνδρομο του αιφνιδίου θανάτου των νεογνών είναι ισχυρά συσχετισμένο με τις καπνίστριες μητέρες έως και 7.2 φορές πιθανότερο να παρουσιαστεί σε νεογνά καπνιστριών μητέρων.

Τέλος υπάρχουν και απώτερες επιπτώσεις από την καπνιστική συνήθεια των εγκύων μητέρων όπως το σπέρμα των ανδρών που είναι 20 φορές πιο αδύνατο σε άνδρες που οι μητέρες τους κάπνιζαν κατά τη διάρκεια της κύησης.

### ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί σοβαρό προδιαθεσικό παράγοντα για στεφανιαία νόσο. Όσο αυξάνεται η αρτηριακή πίεση, τόσο υψηλότερος είναι ο κίνδυνος της εμφάνισης της στεφανιαίας νόσου. Ο κίνδυνος αυξάνεται 2 με 3 φορές σε συστολική πίεση μεγαλύτερη από 160 mmHg και διαστολική μεγαλύτερη από 90 mmHg.

### ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Η εμφάνιση της στεφανιαίας νόσου είναι συχνότερη σε διαβητικές γυναίκες. Οι διαβητικές γυναίκες έχουν τον ίδιο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου με τους αντίστοιχους μη διαβητικούς άνδρες της ίδιας ηλικίας.

### ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ

Οι γυναίκες σε όλες τις ηλικίες έχουν υψηλότερες τιμές HDL σε σχέση με τους άνδρες. Όταν όμως το πηλίκο της ολικής χοληστερίνης με την HDL είναι μεγαλύτερο του 7.5 τότε, ο κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου στις γυναίκες είναι ίδιος με αυτόν των ανδρών.

### ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ – ΤΡΟΠΟΣ ΖΩΗΣ

Η παχυσαρκία ευνοεί την αθηροσκλήρυνση. Σε συνδυασμό με τις άλλες ανεπιθύμητες συσχετίσεις όπως αρτηριακή υπέρταση, υπερουριχαιμία, παθολογική ανοχή στη γλυκόζη φαίνεται να είναι ισχυρός αθηροσκληρυντικός παράγοντας.

Η αποχή από τη σωματική άσκηση αποτελεί αξιόλογο προδιαθεσικό παράγοντα της στεφανιαίας νόσου. Η καθιστική ζωή ευνοεί την παχυσαρκία και έτσι έχουν ένα αθροιστικό κύκλο όπου τελικός παρονομαστής είναι η στεφανιαία νόσος.

Η σωστή διατροφή είναι βασικό στοιχείο για τη διατήρηση του βάρους και της υγείας σε όλες τις ηλικίες αλλά και κατά τη διάρκεια της κύησης. Την περίοδο της εγκυμοσύνης αυξάνονται οι καθημερινές απαιτήσεις σε θερμίδες της εγκύου. Η αύξηση των λαμβανόμενων θερμίδων πρέπει να είναι 150 Kcal κατά το πρώτο τρίμηνο ημερησίως και 350 Kcal το δεύτερο και το τρίτο τρίμηνο ημερησίως.

Το βάρος του πρέπει να λαμβάνει συνολικά κατά τη διάρκεια της κύησης είναι 10 έως 12.5 κιλά. Κατά το πρώτο τρίμηνο 1.5 – 2 κιλά, 3 – 4 το δεύτερο τρίμηνο και 5 – 6 κιλά στο τρίτο τρίμηνο. Από αυτά 9 κιλά είναι το βάρος του εμβρύου, του αμνιακού υγρού, του πλακούντα, της μήτρας και των μεσοκυττάρων υγρών.

### ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Οι γυναίκες με καρδιολογικό οικογενειακό ιστορικό στους γονείς τους, για τον πατέρα τους κάτω από τα 60 έτη και για τη μητέρα τους κάτω από τα 50 έτη, έχουν 3 φορές μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο σε σχέση με τις γυναίκες που δεν έχουν οικογενειακό ιστορικό.

### STRESS

Το stress έχει ενοχοποιηθεί για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, αιφνίδιο θάνατο και σοβαρές αρρυθμίες.

### ΑΣΤΑΘΗΣ ΚΑΙ ΣΤΑΘΕΡΗ ΣΤΗΘΑΓΧΗ

Η στηθάγχη και ιδιαιτέρως η ασταθής στηθάγχη είναι εξαιρετικά σπάνια, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Όταν όμως εμφανιστεί, οφείλεται σε στεφανιαία αθηροσκλήρυνση, στις μεγαλύτερες ηλικίες κυρίως, και με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου.

Προ της σύλληψης, γυναίκα με αναφορά περικάρδιου ή συσφικτικού άλγους πρέπει να διερευνάται διεξοδικά για αποκλεισμό της στεφανιαίας νόσου. Κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης μια στένωση των στεφανιαίων αρτηριών θα επιδεινώσει την κατάσταση και ο κίνδυνος που διατρέχει, η έγκυος και στεφανιαία ασθενής παράλληλα, για να υποστεί θρομβοτικό επεισόδιο ή έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι σημαντικά αυξημένος. Οι γυναίκες που δέχονται παρεμβάσεις στο μεγαλύτερο ποσοστό τους δεν είναι οι γυναίκες που έχουν είδη διαγνωστεί και αντιμετωπιστεί προ της κύησης, αλλά είναι αυτές οι γυναίκες που δεν έχουν διαγνωστεί ή σ' αυτές που έχει διαγνωστεί κάποια καρδιοπάθεια στο παρελθόν αλλά στη συνέχεια δεν έγινε σωστή αντιμετώπιση και παρακολούθηση τέλος υπάρχει άλλη μια κατηγορία εγκύων που εμφάνισαν οξέως νέο πρόβλημα όπως το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, οξεία ενδοκαρδίτιδα, αορτικό διαχωρισμό.

Κατά την περίοδο την εγκυμοσύνης δεν επιτρέπεται η δοκιμασία κόπωσης. Πρώτον διότι ψευδώς θετική δοκιμασία κόπωσης πιο πολύ περιπλέκει τη διάγνωση παρά τη διαφωτίζει και δεύτερον το έμβρυο μπορεί να παρουσιάσει σημαντική βραδυκαρδία. Η εμβρυϊκή βραδυκαρδία συνδέεται με εμβρυϊκή υποξία, οξέωση και σοβαρή υποθερμία.

Οι ραδιοισοτοπικές δοκιμασίες δεν είναι δυνατές εξ' αιτίας της ακτινοβολίας.

Οι φαρμακευτικές δοκιμασίες όπως το stress echo βλάπτουν το κύημα ως δοκιμασία κόπωσης και όχι λόγω των φαρμακευτικών ουσιών που χρησιμοποιούνται.

Ο καρδιακός καθετηριασμός με ειδικές προφυλάξεις και πολύ περίσκεψη ενδείκνυται με γνώμονα μη διαφύλαξη της ζωής της μητέρας και παρόλο που στη βιβλιογραφία χρησιμοποιείται ο όρος εμβρυική απώλεια, η μητέρα αντιμετωπίζει ένα τέτοιο γεγονός ως << το θάνατο του παιδιού της >>, οπότε καλό θα ήταν να γίνει συζήτηση μαζί της σχετικά με τους κινδύνους που διατρέχει η ίδια αλλά και το κύημα.

### ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Ασπιρίνη η οποία χρησιμοποιείται για την αντιαιμοπεταλιακή δράση της και έχει ένδειξη στη στεφανιαία νόσο, λόγω της μείωσης της θνησιμότητας και της θνητότητας από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Μικρή δόση 100 mg μπορεί να χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης.

Υπολιπιδαιμικά φάρμακα απαγορεύονται κατά την κύηση αν και μετά από οξύ στεφανιαίο επεισόδιο αποδεδειγμένα πρέπει να μειώνονται τα επίπεδα της χοληστερόλης, που ούτως ή άλλως αυξάνονται κατά την κύηση. Στην κύηση ακόμη και σε σοβαρές περιπτώσεις υπερλιπιδαιμίας, η διαίτα υπερέχει διότι τα υπολιπιδαιμικά φάρμακα επηρεάζουν και τις λιποδιαλυτές βιταμίνες σε έμβryo και μητέρα.

Εκτός εγκυμοσύνης, η λήψη υπολιπιδαιμικής θεραπείας μειώνει κατά 65% τον κίνδυνο υποτροπής στεφανιαίου επεισοδίου κατά 65%.

Τα νιτρώδη, οι β – αποκλειστές, η διλτιαζέμη βοηθούν έτσι ώστε να μειωθούν οι απαιτήσεις του μυοκαρδίου σε οξυγόνο. Η αντιστηθαγγική αγωγή είναι παρόμοια με αυτή στις μη εγκυμονούσες. Κατά τον τοκετό εάν παρουσιαστεί στηθάγχη, τότε με συνεχή παρακολούθηση σε monitor μειώνεται η καρδιακή συχνότητα και διατήρηση της πίεσης σε φυσιολογικά επίπεδα την ώρα του τοκετού.

### ΟΞΥ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Το έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι σπάνια κατάσταση στις γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας, αν και ο κίνδυνος εμφάνισης είναι αυξημένος στη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Σε δυο επιδημιολογικές μελέτες η συχνότητα εμφάνισης ήταν 2,8 και 6.2 περιπτώσεις ανά 100.000 γεννήσεις. Στις περισσότερες περιπτώσεις τα εμφράγματα εμφανίστηκαν κατά το τρίτο τρίμηνο κύησης και τις πρώτες έξι εβδομάδες της λοχείας.

Οι παράγοντες κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου σε νέες γυναίκες είναι η οικογενής υπερλιπιδαιμία, η χαμηλή HDL, ο σακχαρώδης διαβήτης, το κάπνισμα, η λήψη αντισυλληπτικών και η αρτηριακή υπέρταση.

Η κυριότερη αιτία εμφράγματος του μυοκαρδίου είναι η αθηροσκλήρυνση, όμως στις νέες γυναίκες μπορεί ως αίτιο να είναι η οξεία θρόμβωση, ο διαχωρισμός του στεφανιαίου αγγείου, νοσήματα του κολλαγόνου, η νόσος Kawasaki, η χρήση κοκαΐνης, η στένωση της αορτικής βαλβίδας, η θρόμβωση της προσθετικής βαλβίδας, ο σπασμός των στεφανιαίων αγγείων και το φαιοχρωμοκύτωμα.

Στην εγκυμοσύνη το έμφραγμα είναι συνήθως προσθίου τοιχώματος.

Η διάγνωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου στη εγκυμοσύνη και τη λοχεία τίθεται με τα ίδια κριτήρια του γενικού πληθυσμού όπως, στηθάγχη, δύσπνοια, αυξημένη τιμή τροπονίνης, ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις.

Το υπερηχοκαρδιογράφημα μπορεί να διαπιστώσει υποκινησία ή ακινησία τοιχώματος του μυοκαρδίου χωρίς να κινδυνεύει το έμβρυο ή η μητέρα. Ο κοιλιακές και κολπικές ταχυκαρδίες είναι συχνότερες στο συνδυασμό κύηση – έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Ο καρδιακός καθετηριασμός και η επαναιμάτωση είναι χειρισμοί που θα πρέπει να γίνουν με πολύ προσοχή. Η κυριότερη ανησυχία για τους κινδύνους της ακτινοβολίας επικεντρώνεται στο έμβρυο και την ηλικία κύησης όπως και το χρόνο έκθεσης, η έκθεση του εμβρύου σε ιονίζουσα ακτινοβολία μπορεί να εκδηλώσει θάνατο των κυττάρων και τερατογένεση, καρκινογένεση, γενετικές βλάβες ή μεταλλάξεις στα κύτταρα των γονάδων.

Οι δόσεις της ακτινοβολίας κατά τη διάρκεια των επεμβατικών καρδιακών καθετηριασμών κυμαίνονται μεταξύ 1 και 20 mSv αλλά μπορεί να φτάσουν και τα 45 mSv σε μια μεγάλης διάρκειας και πολυπλοκότητας διαδερμική επέμβαση στα στεφανιαία. Ο κίνδυνος του εμβρύου για καθυστέρηση της ανάπτυξης της κύησης, εμφάνιση διαμαρτιών διάπλασης, αυτόματη αποβολή δεν αυξάνονται με δόσεις ίσες με 50 mGy. Μια τέτοια δόση δεν αναμένεται να αυξήσει ουσιαστικά και τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου κατά την παιδική ηλικία.

Αντίθετα με τη γενική πεποίθηση και πρακτική, η εξωτερική προάσπιση της πυέλου και της κοιλιακής χώρας της μητέρας κατά τη διάρκεια της διαθερμικής στεφανιαίας παρέμβασης, προσφέρει ελάχιστη προστασία.

Η δόση της ακτινοβολίας που απορροφάται από το έμβρυο χωρίς την προάσπιση της κοιλιακής χώρας της μητέρας με κουβέρτα μολύβδου είναι μόλις 3% λιγότερη. Η μεγαλύτερη έκθεση του εμβρύου προκαλείται από την εσωτερική διασπορά της ακτινοβολίας από τις άμεσα εκτεθειμένες δομές. Η απεικόνιση της μητέρας με την κύστη της άδεια θα προκαλέσει μικρότερη απορρόφηση ακτινοβολίας από το έμβρυο. Η προσπέλαση των στεφανιαίων από την καρκινική αρτηρία επίσης ελαττώνει την έκθεση του εμβρύου στην ακτινοβολία. Τέλος κατά το πρώτο τρίμηνο η δόση που δέχεται το έμβρυο εξαρτάται λόγω του μικρού του μεγέθους από τη στάση του μέσα στη μήτρα.

Η συνεργασία γυναικολόγου – καρδιολόγου – αναισθησιολόγου πρέπει να είναι στενή.

Η θρομβολυτική θεραπεία αν και αποτελεί ένδειξη εκτός εγκυμοσύνης, στην κύηση αποτελεί αντένδειξη. Υπάρχουν αρκετές δημοσιεύσεις, όπου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχουν χορηγηθεί θρομβολυτικά φάρμακα, αλλά οι επιπλοκές που εμφανίστηκαν είναι υψηλού κινδύνου με αιμορραγία, αυτόματες αποβολές και εμβρυικό θάνατο.

Η μορφίνη αν και διέρχεται τον πλακούντα και σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να προκαλέσει αναπνευστική καταστολή του νεογνού εάν χορηγηθεί πριν τον τοκετό, στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι απαραίτητη για την απόληψη του πόνου και την αποφυγή του έντονου stress.

Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη είναι φάρμακο εκλογής με μεγάλο μοριακό βάρος, μικρό χρόνο δράσης και με την διακοπή του αποφεύγεται γρήγορα ο κίνδυνος αιμορραγίας.

Ασπιρίνη, μικρές δόσεις αναστέλλουν τη θρομβοξάνη και δρα αντιαιμοπεταλιακά.

Τα νιτρώδη δύναται να χορηγηθούν μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου στην εγκυμοσύνη, χρειάζεται όμως συνεχή αιμοδυναμική παρακολούθηση για την αποφυγή της υποτασικής τους δράσης η οποία επηρεάζει το κύημα.

Αναστολείς των β υποδοχέων χρησιμοποιούνται μετά από εμφράγματα του μυοκαρδίου για τον έλεγχο την πίεσης και τη μείωση των απαιτήσεων του μυοκαρδίου σε οξυγόνο.

Στους ανταγωνιστές ασβεστίου υπάρχει κλινική εμπειρία από άλλες καταστάσεις και εάν χρειαστεί χορηγούνται στο έμφραγμα του μυοκαρδίου.

## ΤΟΚΕΤΟΣ ΚΑΙ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ

Ο τοκετός πρέπει να αναβάλλεται για 2 – 3 εβδομάδες μετά από το συμβάν του εμφράγματος. Το είδος του τοκετού εξαρτάται από την αιμοδυναμική κατάσταση της μητέρας. Και οι δυο έχουν πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Αυτό που πρέπει απαραίτητα να συνυπολογιστεί είναι η μείωση του πόνου που μπορεί να επιβαρύνει περισσότερο ένα στεφανιαίο σπασμό, η ταχυκαρδία και η υπέρταση πρέπει να ελέγχονται, ο κίνδυνος της αναισθησίας. Αν εμφανιστεί ισχαιμία κατά τη διάρκεια του τοκετού πρέπει να χορηγηθούν τα ενδεικνύόμενα φάρμακα.

## Γ6.ΚΑΡΔΙΑΚΕΣ ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ

Οι γυναίκες έχουν κατά μέσο όρο υψηλότερες καρδιακές συχνότητες και η αρρυθμογένεση στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες έχει μελετηθεί και τεκμηριωθεί. Η ίδια η κύηση είναι αρρυθμογόνος, δεδομένων των μεταβολών των ορμονών και της συνεχόμενης αλλαγής της αιμοδυναμικής κατάστασης της εγκύου.

Η αύξηση των οιστρογόνων και της β χοριακής γοναδοτροπίνης, η αύξηση του κυκλοφορούντος όγκου αίματος που οδηγεί σε διπλασιασμό της καρδιακής παροχής.

Στις προηγούμενες υγιείς γυναίκες, δεν είναι βέβαιο ότι αυξάνεται η πιθανότητα αρρυθμογένεσης κατά την κύηση παρά τις μεταβολές. Στις γυναίκες όμως με προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο και ιδιαίτερος συγγενή καρδιοπάθεια, αποτελεί παράγοντα κινδύνου και αυξάνει σημαντικά το ποσοστό εμφάνισης, τόσο υπερκοιλιακών, όσο και κοιλιακών αρρυθμιών.

Το αίσθημα παλμών κατά την κύηση είναι συχνό φαινόμενο και συνοδεύεται από αίσθημα δυσφορίας. Τις περισσότερες φορές οφείλεται σε φλεβοκομβική ταχυκαρδία απότοκο των φυσιολογικών αιμοδυναμικών και ορμονικών μεταβολών στην εγκυμοσύνη.

Έκτακτες συστολές υπερκοιλιακές ή κοιλιακές είναι συχνές στην εγκυμοσύνη. Η εκτακτοσυστολική αρρυθμία επιτείνεται στην κύηση και η κλινική σημασία τους είναι περιορισμένη, ιδίως όταν δεν υπάρχει παθολογικό καρδιακό υπόστρωμα. Για αυτό το λόγο όταν υπάρχουν συχνές έκτακτες συστολές, κυρίως κοιλιακές θα πρέπει να γίνεται επανεκτίμηση των εγκύων γυναικών για το ενδεχόμενο ύπαρξης υποκείμενης καρδιακής νόσου.

Οι βραδυαρρυθμίες κατά τη διάρκεια της κύησης παρουσιάζονται σπανιότερα από τις βραδυαρρυθμίες. Οι περισσότερες είναι ασυμπτωματικές και δεν έχουν καμία σημασία. Η συχνότητα των διαταραχών του φλεβοκόμβου κατά την κύηση είναι άγνωστη. Σε γυναίκες με συγγενή πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό δεν έχει διευκρινιστεί αν θα ωφεληθεί από την κατ'επιλογή εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη. Αν δεν υπάρχει συσχέτιση με καρδιοπάθεια και η γυναίκα έχει ικανοποιητικό ρυθμό διαφυγής και είναι συμπτωματική, ο βηματοδότης δεν είναι απαραίτητος.

### ΥΠΕΡΚΟΙΛΙΑΚΕΣ ΤΑΧΥΑΡΡΥΘΜΙΕΣ

Η κολποκοιλιακή κομβική ταχυκαρδία επανεισόδου (AVNRT) αποτελεί την πιο συχνή ταχυκαρδία σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Σε μη εγκύους εμφανίζεται στην προεμμηνορρυσιακή φάση του κύκλου. Όσον αφορά την κύηση τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι αντικρουόμενα, στη μελέτη των Tawan et al. Αναφέρεται αύξηση του κινδύνου εμφάνισης της αρρυθμίας κατά την κύηση, ενώ σε μελέτη από την ομάδα του Lee φαίνεται τα επεισόδια της ταχυκαρδίας να είναι λιγότερα.

Κλινικά είναι σπάνιο σε μια υγιή έγκυο γυναίκα η κολποκοιλιακή κομβική ταχυκαρδία επανεισόδου να προκαλέσει σημαντικές αιμοδυναμικές μεταβολές. Σε εγκύους με υπόστρωμα δομικής καρδιοπάθειας υπάρχουν σημαντικά περισσότερες πιθανότητες να προκαλέσει αιμοδυναμική αστάθεια με την αντίστοιχη συμπτωματολογία της δύσπνοιας, δυσφορίας, αίσθημα βάρους, εφίδρωση, αδυναμία.

Δεύτερη σε συχνότητα υπερκοιλιακή ταχυκαρδία είναι η κολποκοιλιακή ταχυκαρδία επανεισόδου (AVRT), λόγω ύπαρξης δεματίου του Kent και μπορεί να προκαλέσει



συμπτώματα, λόγω των υψηλών συχνοτήτων ορθόδρομης κυρίως και σπανιότερα ανάδρομης αγωγής.

Η αντιμετώπιση αρχικά γίνεται με αύξηση του τόνου του παρασυμπαθητικού, όπως η δοκιμασία valsava, και η μάλαξη του καρωτιδικού βολβού. Εάν δεν επιτευχτεί τερματισμός της ταχυκαρδίας, τότε η Ευρωπαϊκή καρδιολογική εταιρία κάνει σύσταση για χορήγηση αδενοσίνης ενδοφλεβίως που γενικά είναι ασφαλής, κατά τη διάρκεια της κύηση και στη μητέρα και στο έμβρυο, λόγω της μικρής ημίσειας ζωής της και χαρακτηρίζεται από 90% επιτυχές αποτέλεσμα στη θεραπεία της AVNRT. Η αδενοσίνη χορηγείται σε δόση 6mg σε 1- 2 δευτερόλεπτα και επί αποτυχίας 12mg, ενώ μπορεί να χορηγηθεί και τρίτη δόση που δεν θα υπερβαίνει τα 12mg.

Εάν υπάρξει αποτυχία ανάταξης της αρρυθμίας τότε μπορεί να χορηγηθεί βεραπαμίλη ενδοφλεβίως με προσοχή λόγω του ενδεχόμενου υπότασης και βραδυκαρδίας στη μητέρα και το έμβρυο. Η προπρανολόλη, η μετοπρολόλη και η δακτυλίτιδα μπορούν επίσης να χορηγηθούν για την επίτευξη της ανάταξης της υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας με ασφαλή και ανεκτά αποτελέσματα.

Όταν η ταχυκαρδία δεν μπορεί να ανατηχθεί φαρμακευτικά ή η αιμοδυναμική αστάθεια της μητέρας είναι τόσο σοβαρή ώστε να μην είναι δυνατόν να γίνουν φαρμακευτικοί χειρισμοί τότε η ηλεκτρική καρδιομετατροπή είναι η ασφαλής επιλογή σε όλα τα τρίμηνα της κύησης. Σε γυναίκες με σοβαρά συμπτώματα, που έχουν γίνει ανθεκτικές στη θεραπεία, η κατάλυση με ραδιοκύματα της παράπλευρης οδού ή της βραχείας οδού έχει γίνει με επιτυχία κατά τη διάρκεια της κύησης.

Ο κολπικός πτερυγισμός είναι αρρυθμία που σχετίζεται τις περισσότερες φορές με σοβαρή καρδιοπάθεια. Έτσι λοιπόν αν μια γυναίκα εμφανίσει κολπικό πτερυγισμό θα πρέπει να εκτιμηθεί ξανά κλινικά και παρακλινικά για να αποκλειστεί συγγενής καρδιοπάθεια, ρευματική βαλβιδοπάθεια και υπερθυρεοειδισμός. Η αντιμετώπιση του κολπικού πτερυγισμού εξαρτάται από το βαθμό της αιμοδυναμικής προσαρμογής. Σε αιμοδυναμικά σταθερές εγκυμονούσες, η κοιλιακή συχνότητα μπορεί να ελεγχθεί με ενδοφλέβια δακτυλίτιδα, οι β – αναστολείς και η δακτυλίτιδα είναι συνήθως ασφαλείς και ελέγχουν αποτελεσματικά την κοιλιακή συχνότητα. Εναλλακτικά μπορούν να χορηγηθούν αντιαρρυθμικά της κατηγορίας I όπως η προκαιναμίδη και η κινιδίνη που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να μετατρέψουν την αρρυθμία σε φλεβοκομβό με την προϋπόθεση ότι η έναρξη της είναι εντός των τελευταίων 48 ωρών. Σε γυναίκες με συγγενείς καρδιοπάθειες και αιμοδυναμική αστάθεια χρειάζεται συγχρονισμένη ηλεκτρική καρδιομετατροπή. Η ανάγκη συνεχούς χορήγησης φαρμακευτικής αγωγής για τη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού θα εξαρτηθεί από τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων.

Η κολπική μαρμαρυγή σε γυναίκες με συγγενείς καρδιοπάθειες στην κύηση μπορεί να προκαλέσει ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση με έντονη συμπτωματολογία. Η αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα σε τέτοιες καταστάσεις μπορούν να εξηγηθούν από τη δυναμικότητα των αιμοδυναμικών μεταβολών και των θρομβοεμβολικών

επεισοδίων. Η αιτιολογία της κολπικής μαρμαρυγής συνδέεται με μετεγχειρητικές ουλές, αυξημένη πίεση στους κόλπους, υπερθυρεοειδισμός.

Οι συχνότερες παθήσεις καρδιακής αιτιολογίας είναι οι άνω του μετρίου βαθμού στένωση μιτροειδούς και τριγλώχινας. Η αυξημένη πίεση στο χώρο εισόδου δυσκολεύει την κένωση των κόλπων λόγω του μικρότερου διαστολικού χρόνου πλήρωσης, με αποτέλεσμα την αύξηση της κολπικής και της πνευμονικής φλεβικής πίεσης, καθώς και πνευμονικού οιδήματος με χαμηλή καρδιακή παροχή. Ο κίνδυνος εμβολικού επεισοδίου είναι αυξημένος και εξ' αιτίας της στάσης της κυκλοφορίας στον κόλπο και το ωτίο καθώς και στην αυξανόμενη γλοιότητα και πηκτικότητα λόγω της εγκυμοσύνης.

Άλλες παθήσεις καρδιακής αιτιολογίας μετά από χειρουργική διόρθωση, όπως στην τετραλογία του Fallot, η πλήρης μετάθεση των μεγάλων αγγείων, η αυξημένη πνευμονική φλεβική ροή σε έλλειμμα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος.

Η αντιμετώπιση ως προς τη συχνότητα δεν αλλάζει από αυτή του κολπικού πτερυγισμού με δακτυλίτιδα και β – αναστολείς. Εναλλακτική λύση για τον έλεγχο της αρρυθμίας είναι τα φάρμακα της κατηγορίας I, που μπορεί να ανατάξουν την αρρυθμία σε φλεβοκομβικό ρυθμό, απαραίτητη προϋπόθεση, η έναρξη της αρρυθμίας πριν από 48 ώρες έτσι ώστε να μην υπάρχει χρόνος για το σχηματισμό θρόμβου.

Η συγχρονισμένη ηλεκτρική καρδιομετατροπή σε επείγουσες περιπτώσεις και σε περιπτώσεις αποτυχίας φαρμακευτικής ανάταξης, αφού προηγουμένως αποκλειστεί η παρουσία θρόμβου στους κόλπους και στο αριστερό ωτίο με τη βοήθεια της διοισοφάγειου μελέτης. Σε περίπτωση αποτυχίας τριών διαδοχικών προσπαθειών ηλεκτρικής ανάταξης και εφόσον η έγκυος είναι αιμοδυναμικά σταθερή είναι φρόνιμο να αποδεχτούμε την αρρυθμία και να κάνουμε έλεγχο της καρδιακής συχνότητας.

Αντιπηκτική αγωγή εφόσον απαιτείται κατά το πρώτο τρίμηνο με μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, το δεύτερο τρίμηνο βαρφαρίνη ή κουμαρινικά με συστηματικό έλεγχο INR και διακοπή και επανέναρξη της ηπαρίνης μετά τα μέσα του τρίτου τριμήνου.

### **ΚΟΙΛΙΑΚΕΣ ΤΑΧΥΑΡΡΥΘΜΙΕΣ**

Η κοιλιακή ταχυκαρδία (VT) είναι σπάνια αρρυθμία σε νέες γυναίκες, αλλά η συχνότητα της κατά την κύηση μπορεί να αυξηθεί. Σε περιπτώσεις πρωτοεμφανιζόμενης κοιλιακής ταχυκαρδίας ή επιδείνωσης προϋπάρχουσας κατά την κύηση, η αρρυθμία χαρακτηρίζεται συνήθως ιδιοπαθής. Η αρρυθμία συνηθέστερα προέρχεται από τον χώρο εξόδου της δεξιάς κοιλίας (RVOT) και σπανιότερα από την αριστερή κοιλία και ειδικότερα από την αριστερή επιφάνεια του κατώτερου τμήματος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Η VT όταν είναι ιδιοπαθής παρά τις υψηλές συχνότητες και τα συνοδά προσυγκοπτικά και συγκοπτικά συμπτώματα είναι εύκολα αντιμετωπίσιμη φαρμακευτικά.

Η εκ νέου εμφάνιση κοιλιακής ταχυκαρδίας είτε εμμένουσας είτε μη εμμένουσας και ειδικότερα κατά το τρίτο τρίμηνο χρήζει μεγίστης προσοχής και ο κλινικός έλεγχος πρέπει να είναι πολύ σχολαστικός, διότι μπορεί να είναι η πρώτη κλινική εκδήλωση μυοκαρδιοπάθειας. Επίσης επεισόδια μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας συνοδεύουν σοβαρές υπερτασικές κρίσεις.

Το σύνδρομο μακρού QT σε εγκυμονούσες αποτελεί δύσκολη θεραπευτική προσέγγιση. Η εκδήλωση των κοιλιακών ταχυαρρυθμιών και ως αποτέλεσμα των καρδιακών συμβαμάτων, της συγκοπής ή ακόμη και της ανακοπής εκδηλώνονται κυρίως μετά τον τοκετό και λιγότερο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι β αποκλειστές σχετίζονται με σημαντική μείωση των αρρυθμιολογικών επεισοδίων και επιβάλλεται η χορήγηση τους και μετά τον τοκετό. Σημαντικό είναι να μην χορηγούνται ή να διακόπτονται άλλα σκευάσματα τα οποία παρατείνουν το QT. Η αύξηση των αρρυθμιολογικών επεισοδίων μετά τον τοκετό αποδίδεται στη μείωση της καρδιακής συχνότητας που οδηγεί σε περαιτέρω επιμήκυνση του διαστήματος QT σε συνδυασμό με την αύξηση του ψυχικού stress.

Η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια είναι άλλο ένα αίτιο κοιλιακής ταχυκαρδίας κατά τη διάρκεια της κύησης. Οι περισσότερες γυναίκες ολοκληρώνουν την κύηση χωρίς την ανάγκη της αντιαρρυθμικής αγωγής.

Η αντιμετώπιση μιας εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας είναι ανάλογη με εκείνη του γενικού πληθυσμού. Σε αιμοδυναμική αστάθεια γίνεται συγχρονισμένη ηλεκτρική καρδιομετατροπή της εγκύου. Σε περιπτώσεις που είναι αιμοδυναμικά σταθερή μπορεί να χορηγηθεί ξυλοκαΐνη ή προκαιναμίδη ή κινιδίνη ενδοφλεβίως. Μεγάλη προσοχή πρέπει να δοθεί στην κινιδίνη και την προκαιναμίδη διότι σε βραχυχρόνια αγωγή είναι ασφαλής άλλα σε μακροχρόνια χορήγηση έχει συσχετιστεί με φαρμακευτικό λύκο στις εγκύους άλλα και στο γενικό πληθυσμό και παρατείνουν σημαντικά το QT διάστημα, με κίνδυνο να προκληθεί πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία εν είδη ριπιδίου – Torsades de pointes – και θα πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση τους σε σύνδρομο μακρού QT.

Η άσφυγμη κοιλιακή ταχυκαρδία χρήζει άμεση απινίδωση και διενέργεια καρδιοαναπνευστικής ανάνηψης.

Στην ιδιοπαθή από τον χώρο εξόδου της δεξιάς κοιλίας (RVOT) χορηγείται ενδοφλέβια εσμολόλη ενώ για τις κοιλιακές ταχυκαρδίες από τα αριστερά χορηγείται ενδοφλέβια βεραπαμίλη, αδενοσίνη ή προπρανολόλη.

Σε εμμένουσα πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία από παράταση του QT, η ενδεικνυόμενη αντιμετώπιση είναι η ηλεκτρική καρδιομετατροπή, ενώ προφυλακτικά οι β αποκλειστές έχουν θέση κατά την διάρκεια της κύησης και μετά τον τοκετό. Σε επίκτητες μορφές παράτασης του QT πρέπει να γίνεται διακοπή του σκευάσματος που την προκαλεί και διόρθωση των ηλεκτρολυτικών διαταραχών.

Προφυλακτικά στις υπόλοιπες μορφές εμμένουσας και μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας μπορούν να χορηγηθούν β αναστολείς, κινιδίνη ή σοταλόλη. Η σοταλόλη χρησιμοποιείται και για τις κοιλιακές και για τις υπερκοιλιακές αρρυθμίες, δεν έχει δείξει τερατογόνο δράση παρά μόνο έχουν αναφερθεί επεισόδια βραδυκαρδίας στο έμβρυο. Έχει δε αποδειχτεί αποτελεσματική σε περιπτώσεις εμβρυικής υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας ανθεκτικής στη χορήγηση δακτυλίτιδας. Η σοταλόλη προκαλεί παράταση του διαστήματος QT και μπορεί να προκαλέσει Torsades de pointes.

### ΚΟΙΛΙΑΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

Είναι αρρυθμία που οδηγεί άμεσα στο θάνατο και επιβάλλει άμεση εφαρμογή ηλεκτρικής απινίδωσης και καρδιοαναπνευστικής ανάνηψης.

Ο εμφυτεύσιμος απινιδωτής είναι αποτελεσματική μέθοδος πρόληψης αιφνιδίου αρρυθμιολογικού θανάτου, ως δευτερογενής πρόληψη σε ασθενείς με προηγούμενο επεισόδιο αποτραπέντος αιφνιδίου καρδιακού θανάτου, με ιστορικό συγκοπτικών επεισοδίων ή εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας σε έδαφος οργανικής καρδιακής νόσου ή ως πρωτογενής πρόληψη σε ασθενείς με μυοκαρδιοπάθειες, με σημαντική έκπτωση της λειτουργικής ικανότητας τους ή του κλάσματος εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας.

Η κύηση έχει δείχτει ότι δεν εγείρει την εμφάνιση επιπλοκών, που να σχετίζονται με τον απινιδωτή ούτε αυξάνει τον αριθμό των ηλεκτρικών εκφορτίσεων. Συνεπώς η ύπαρξη εμφυτεύσιμου απινιδωτή δεν αποτελεί αντένδειξη για κύηση. Εάν η έγκυος γεννήσει φυσιολογικά τότε ο απινιδωτής θα πρέπει να είναι ενεργός κατά τον τοκετό για να μπορεί να χορηγήσει shock σε περίπτωση κοιλιακής ταχυκαρδίας ενώ στην περίπτωση που η έγκυος υποβληθεί σε καισαρική τομή η λειτουργία του απινιδωτή πρέπει να απενεργοποιηθεί, λόγω της πιθανής εκφόρτισης κατά την ηλεκτροκαυτηρίαση. Εμφύτευση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δύναται να πραγματοποιηθεί εφόσον υπάρχει αντίστοιχη ένδειξη, λαμβάνοντας τα απαραίτητα μέτρα προστασίας και χρησιμοποιώντας τη μικρότερη δυνατή ακτινοβολία.

### Γ7.ΣΥΝΔΡΟΜΟ MARFAN ΚΑΙ ΔΙΑΧΩΡΙΣΤΙΚΑ ΑΝΕΥΡΥΣΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Το διαχωριστικό ανεύρυσμα είναι πολύ σοβαρή κατάσταση στο γενικό πληθυσμό. Ο επιπολασμός είναι τρεις φορές μεγαλύτερος στους άνδρες από τις γυναίκες. Συχνότερο αίτιο του διαχωριστικού ανευρύσματος, είναι η αρτηριακή πίεση. Στην εγκυμοσύνη η υπέρταση της κύησης, η προεκλαμψία και η εκλαμψία είναι θεωρούνται τα συχνότερα αίτια εμφάνισης τους. Επίσης η εγκυμοσύνη από μόνη της είναι προδιαθεσικός παράγοντας σε διαχωριστικά ανευρύσματα. Οι συγγενείς διαταραχές του κολλαγόνου και του συνδετικού ιστού θεωρούνται και αυτές προδιαθεσικοί παράγοντες. Στις διαταραχές αυτές υπάγονται το σύνδρομο Marfan, το σύνδρομο Ehlers-Danlos, η στένωση ισθμού της αορτής και η δίπτυχη αορτική βαλβίδα.

Το σύνδρομο Marfan είναι κληρονομική διαταραχή του συνδετικού ιστού με επίπτωση στον πληθυσμό 4-6 άτομα ανά 10.000 κατοίκους χωρίς να φαίνεται να υπάρχει διαφορά στο φύλο ή την εθνικότητα.

Το σύνδρομο οφείλεται στη δυσαναλογία φιμπριλίνης στις λείες μυϊκές ίνες, εξ αιτίας ανωμαλίας του γονιδίου της φιμπριλίνης στο χρωμόσωμα 15.

Σε ποσοστό 65 – 75 % των περιπτώσεων το σύνδρομο Marfan συνυπάρχει με οικογενειακό ιστορικό ενώ στο υπόλοιπο ποσοστό το σύνδρομο εμφανίζεται μεμονωμένα.

Από τα καρδιολογικά ευρήματα μπορεί να συνυπάρχουν, πρόπτωση μιτροειδούς ή τριγλώχινας βαλβίδας με ή χωρίς βαλβιδική ανεπάρκεια. Διάταση ανιούσης αορτής και ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας είναι συχνότερα ευρήματα. Εάν μπορεί μια γυναίκα με Marfan να τεκνοποιήσει ή εάν λόγω του συνδρόμου να εμφανίσει διαχωρισμό αορτής και εάν κληρονομείται απασχολεί τις καρδιολογικές, τις μαιευτικές εταιρίες αλλά και τους Marfan συλλόγους.

Οι γενικές οδηγίες είναι κοινές. Οι ενδεδειχμένες οδηγίες προς τις μέλλουσες μητέρες για τους πιθανούς κινδύνους εμφάνισης διαχωριστικού ανευρύσματος και τις κληροδοτήσεις με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα είναι κοινές. Όσον αφορά την τεκνοποίηση οι καρδιολογικές εταιρίες, αμερικανική και ευρωπαϊκή συνιστούν την αποφυγή της. Όσες δε έχουν αορτική ριζά μεγαλύτερη από 40 mm ο κίνδυνος επιπλοκών είναι υψηλότερες και ανέρχεται στο 10% στην κύηση.

Οι Marfan σύλλογοι προτείνουν την τεκνοποίηση σε κάθε γυναίκα με φυσιολογικών διαστάσεων αορτή.

Οι γυναίκες ακόμα και με οριακή διάταση αορτής πρέπει κάθε μήνα να υπόκεινται σε triplex καρδιάς ανά τρίμηνο, ενώ σε αορτή μεγαλύτερη από 40 mm πρέπει να διακόπτουν την κύηση. Με μέτρια διάταση της αορτής, μερικοί επιτρέπουν την ολοκλήρωση της κύησης υπό στενή παρακολούθηση.

Όπου εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης διάταση αορτής τότε δεν υπάρχει διχογνωμία και η διακοπή της εγκυμοσύνης είναι επιβεβλημένη.

Κλινικά ο διαχωρισμός της αορτής εκδηλώνεται με έντονο θωρακικό άλγος και πιθανά αντανάκλαση στην πλάτη ή την κοιλιακή χώρα. Η εξαγγείωση του αίματος από την αορτή στο περικάρδιο, τον υπεζωκότα ή το μεσοθωράκιο είναι καταστροφική εξέλιξη. Επίσης κάθε αρτηρία που εκφύεται από την αορτή δύναται να αποφραχτεί λόγω του αιματώματος στο μέσο χιτώνα. Έμφραγμα, συγκοπτικό επεισόδιο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, παράλυση ή ισχαιμία των άνω άκρων μπορούν να συμβούν εάν αποφραχτεί η σύστοιχη αρτηρία. Η απώλεια των σφύξεων, νευρολογικές εκδηλώσεις, προκάρδιο ή θωρακικό άλγος πρέπει να βάζουν στην διαφοροδιάγνωση το διαχωριστικό ανεύρυσμα.

Πριν τη σύλληψη, σε γυναίκες με σύνδρομο Marfan ο θεράπων ιατρός πρέπει να εξηγήσει αναλυτικά όλους τους κινδύνους ώστε να είναι σαφείς όλες οι πιθανές επιπλοκές στο ζευγάρι. Ο καρδιολογικός έλεγχος πρέπει να είναι σχολαστικός με διοισοφάγειο μελέτη και μαγνητική τομογραφία καρδιάς. Επίσης οφείλει ο θεράπων ιατρός να επισημάνει ότι ακόμη και σε περιπτώσεις χωρίς σημαντική διάταση μπορεί να εμφανιστεί στη εγκυμοσύνη διαχωρισμός με άσχημες συνέπειες.

### ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Οι γυναίκες με Marfan πρέπει να παρακολουθούνται από ομάδα ιατρών σε νοσοκομείο που διαθέτει παρεμβατικά μέσα. Triplex καρδιάς ανά τρίμηνο σε γυναίκες με οριακή διάταση ανιούσης θωρακικής αορτής. Διακοπή της κύησης, διόρθωση της αορτής και εν συνεχεία νέα εγκυμοσύνη σε γυναίκες με αορτή με μέγεθος μεγαλύτερο από 40mm, πρακτική η οποία είναι αμφιλεγόμενη. Διότι μερικοί επιτρέπουν την ολοκλήρωση της εγκυμοσύνης υπό στενή παρακολούθηση.

Η χορήγηση β αποκλειστών έχει αποδειχτεί ότι βοηθάει, σε γυναίκες με Marfan και στο να μην εμφανίσουν διάταση της αορτής και στο να αποφευχθεί ο διαχωρισμός της. Η λαμπεταλόλη είναι φάρμακο εκλογής για την κύηση με εξατομικευμένη δόση, ώστε να μην ξεπερνά σε υπομεγίστη κόπωση τις 110 σφύξεις το λεπτό και σε ηρεμία τις 65-70 σφύξεις το λεπτό. Η χορήγηση είναι απαραίτητη και στη διάρκεια του τοκετού, υπό συνεχή παρακολούθηση για την αποφυγή αιμοδυναμικής αστάθειας.

Η καισαρική τομή είναι μέθοδος εκλογής όταν η αορτική ρίζα είναι μεγαλύτερη από 40mm.

Η θεραπεία του διαχωριστικού ανευρύσματος είναι ίδια και στην κύηση και στο γενικό πληθυσμό. Βιβλιογραφικά υπάρχουν δημοσιεύσεις όπου γυναίκες μετά την 22<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης χειρουργήθηκαν είτε λόγω απότομης διάτασης της αορτής είτε λόγω διαχωρισμού. Οι περισσότερες είχαν επιτυχή έκβαση αλλά έχασαν το κύημα. Εάν η κύηση είναι προχωρημένη προηγείται η καισαρική τομή.



## Δ. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ





Όλες οι γυναίκες με επίκτητες ή συγγενείς καρδιοπάθειες ανήκουν εξ ορισμού σε ομάδες ασθενών – εγκύων υψηλού κινδύνου. Θα πρέπει λοιπόν όλες ανεξαρτήτως πάθησης εφόσον είναι στην αναπαραγωγική ηλικία να έχουν περιοδικές τακτικές κλινικές εκτιμήσεις και εξειδικευμένες και αναλυτικές ενημερώσεις σε σχέση με την κατάσταση της υγείας των, και τις πιθανές επιπλοκές σε μελλοντική κύηση. Το όφελος της πρόσφατης εκτίμησης προ της σύλληψης είναι σημαντικό διότι αμέσως υπάρχει σημείο αναφοράς.

Οι καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις που μπορεί να γίνουν σε γυναίκα αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να σταθμίζονται και να επιλέγονται αυτές οι οποίες θα έχουν τις λιγότερες αλληλεπιδράσεις κατά την κύηση. Η δοκιμασία κόπωσης, το triplex καρδιάς, η μαγνητική καρδιάς δίνουν σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την βαρύτητα της καρδιακής νόσου και βοηθούν στον υπολογισμό των κινδύνων.

Η αντισύλληψη είναι μέθοδος που πρέπει να συνιστάται ανάλογα με τις ιδιαιτερότητες της κάθε γυναίκας λαμβάνοντας κάθε φορά υπόψη τους κινδύνους της αντισύλληψης. Σε κάθε περίπτωση επαφής χωρίς αντισύλληψη, οι γυναίκες που ανήκουν στην ομάδα των καρδιοπαθών οφείλουν να έχουν ενημερωθεί για την ύπαρξη της επείγουσας αντισύλληψης, που είναι ασφαλής στην περίπτωση τους. Η διακοπή της κύησης είναι άλλη μια παράμετρος που μπορεί να εφαρμοστεί εάν χρειαστεί.

Σε κάθε περίπτωση σοβαρής καρδιοπάθειας και εφόσον προκύπτει το ζήτημα μιας επικείμενης εγκυμοσύνης είτε φυσιολογικά είτε με υποβοηθούμενη αναπαραγωγή θα πρέπει να συζητούνται και άλλες εναλλακτικές λύσεις όπως της υιοθεσίας ή της παρένθετης μητέρας.

Οι β – αποκλειστές είναι σχετικά ασφαλείς κατά την διάρκεια της κύησης με τριπλή ένδειξη. Στην θεραπεία της υπέρτασης, στην θεραπεία και πρόληψη των καρδιακών αρρυθμιών και στην αντιστηθαγχική αγωγή. Από τα υπόλοιπα καρδιολογικά

σκευάσματα μπορούν να χρησιμοποιηθούν όλα κρίνοντας εξατομικευμένα την έγκυο και αξιολογώντας το όφελος από την αγωγή.

Η αντιπηκτική αγωγή είναι υποχρεωτική σε αρκετές ομάδες εγκύων με καρδιοπάθεια. Το θεραπευτικό σχήμα και οι εναλλαγές μεταξύ βαρφαρίνης και χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης συνιστώνται ανάλογα με το τρίμηνο της κύησης και όχι ανάλογα την καρδιολογική πάθηση. Στα αντιαιμοπεταλιακά η ασπιρίνη είναι ασφαλής σε χαμηλή δόση έως 150 mg και αποτελεσματική σε οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή σε συνδυασμό με χαμηλού βάρους ηπαρίνη σε μηχανικές βαλβίδες ή σε αυξημένο κίνδυνο θρομβώσεων.

Από την στιγμή που η έγκυος με την υποκείμενη καρδιοπάθεια παρουσιαστεί στον μαιευτήρα της, η αξιολόγηση της κλινικά από καρδιολόγο και αναισθησιολόγο είναι απαραίτητη, ώστε να σταδιοποιηθεί ο κίνδυνος και να καθοριστεί η συχνότητα των επισκέψεων και το είδος της παρακολούθησης ενώ και άλλες ειδικότητες που πιθανώς θα εμπλακούν κατά τη διάρκεια της κύησης και του τοκετού κρίνονται εξίσου απαραίτητες όπως οι εντατικολόγοι, νεογνολόγοι και οι μαίες, που η συμβολή τους σε περιπτώσεις φυσιολογικού τοκετού είναι χρήσιμη. Η αυξημένη κληρονομικότητα στις συγγενείς καρδιοπάθειες έχει ως σύσταση τον υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο της εμβρυικής καρδιάς.

Οι γυναίκες που πάσχουν από πνευμονική υπέρταση ανεξαρτήτως αιτιολογίας θα πρέπει να ενημερώνονται ενδελεχώς για τους κινδύνους κατά την διάρκεια της κύησης, τα υψηλά ποσοστά θνησιμότητας της μητέρας, και τις πιθανές επιπλοκές. Σε περιπτώσεις δε ήπιας προσβολής και με την κατάλληλη αγωγή με αγγειοδιασταλτικά μπορεί να βελτιωθεί η επιβίωση.

Σε κλινικές και εργαστηριακές εκδηλώσεις οξέως στεφανιαίου συνδρόμου ή οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου συνιστάται η στεφανιογραφία και η διαδερμική επεμβατική θεραπεία με μπαλόνι. Η θρομβολυτική αγωγή μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία στον πλακούντα, ωστόσο θα πρέπει να χορηγείται σε εγκύους με επικίνδυνη για τη ζωή θρομβοεμβολική νόσο και εφόσον δεν υπάρχει διαθέσιμη άλλη παρεμβατική μέθοδος.

Οι καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις κατά την κύηση πρέπει να γίνονται όταν έχει εξαντληθεί η ανταπόκριση της εγκύου στην βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή και δεν υπάρχει άλλη εναλλακτική λύση. Οι διαδερμικές παρεμβάσεις καθετηριασμού προτιμώνται των ανοιχτών χειρουργείων επειδή είναι ασφαλέστερες και αποτελεσματικές. Αν είναι ανάγκη να πραγματοποιηθεί αορτοστεφανιαία παράκαμψη τότε το ενδεχόμενο προώρου τοκετού, εάν το έμβρυο είναι βιώσιμο είναι το σύνηθες.

Εάν κατά την διάρκεια της κύησης παρουσιαστούν ταχυαρρυθμίες επί εδάφους καρδιοπάθειας ή μη, ο φλεβοκομβικός ρυθμός πρέπει να αποκατασταθεί είτε φαρμακευτικά είτε με ηλεκτρική καρδιομετατροπή, η οποία υπό ελεγχόμενες συνθήκες είναι ασφαλής.

Οι εγκυμονούσες με γνωστή διάταση αορτής ή πάσχουσες από κάποιο σύνδρομο κολλαγόνου ή συνδετικού ιστού θα πρέπει να ενημερωθούν και να γνωρίζουν τα συμπτώματα του διαχωρισμού της αορτής, ώστε να ζητήσουν και να εκτιμηθούν άμεσα από ιατρό και να λάβουν την απαραίτητη ιατρική βοήθεια.

Κατά τον τοκετό θα πρέπει να ελαχιστοποιηθεί η επιβάρυνση του καρδιαγγειακού συστήματος σε εγκυμονούσες με επίκτητη ή συγγενή καρδιοπάθεια. Το πλάνο αντιμετώπισης και ο τρόπος του τοκετού, φυσιολογικού ή καισαρικής τομής, θα πρέπει να έχει προαποφασιστεί. Η αντιπηκτική αγωγή πρέπει πάντα να είναι ρυθμισμένη ανάλογα με το στάδιο της εγκυμοσύνης, έτσι ώστε εάν χρειαστεί κάποια χειρουργική επέμβαση να είναι δυνατή η αιμόσταση και να μην προκληθεί αιμοδυναμική αστάθεια λόγω αιμορραγίας.

Στην λοχεία η επανέναρξη της βαρφαρίνης θα πρέπει να γίνει τουλάχιστον 2 μέρες μετά τον τοκετό. Οι αναστολείς του μετατρεπτού ενζύμου της αγγειοτασίνης χορηγούνται με ασφάλεια στη λοχεία.

Οι σοβαρές καρδιαγγειακές καταστάσεις θα πρέπει να παραμένουν για παρακολούθηση για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα του φυσιολογικού, έως και δυο με τρεις εβδομάδες.



## Ε. ΠΕΡΙΛΗΨΗ



Η κύηση αποτελεί μια φυσιολογική κατάσταση, και είναι εντυπωσιακά καλά ανεκτή σε γυναίκες με ήπιας και μέτριας βαρύτητας καρδιοπάθεια. Υπολογίζεται ότι καρδιακή νόσος υπάρχει στο 1% των εγκύων γυναικών. Η μείωση των ρευματικής αιτιολογίας παθήσεων στις αναπτυγμένες χώρες καθώς και οι επιτυχείς χειρουργικές επεμβάσεις των συγγενών καρδιοπαθειών, έχουν καταστήσει τις τελευταίες την συχνότερη ομάδα καρδιοπαθειών στη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η μεγαλύτερη ηλικία των εγκύων γυναικών σήμερα και η αυξημένη συχνότητα καπνίσματος καθιστά τη στεφανιαία νόσο, σπάνια, αλλά και υπαρκτή αιτία καρδιοπάθειας στην κύηση

Η μεγάλη πλειονότητα των γυναικών με συγγενή καρδιοπάθεια φθάνει σε αναπαραγωγική ηλικία με ή χωρίς χειρουργική επέμβαση. Οι περισσότεροι καρδιολόγοι δεν έχουν αρκετή εμπειρία, καθώς συναντούν λίγες περιπτώσεις και δεν είναι εξοικειωμένοι με τις συγγενείς καρδιοπάθειες γενικότερα. Για τις σοβαρότερες περιπτώσεις χρειάζεται στενή συνεργασία ενός έμπειρου καρδιολόγου με το γυναικολόγο, τον αναισθησιολόγο, το νεογνολόγο παιδίατρο, ακόμα και το γενετιστή ενός ειδικού κέντρου.

Πρέπει να τονισθεί ότι οι περισσότερες γυναίκες με καρδιοπάθειες δεν αντιμετωπίζουν ιδιαίτερα προβλήματα στη διάρκεια της κύησης και θα πρέπει να αποφεύγεται η δημιουργία άγχους και ανασφάλειας. Από την άλλη πλευρά στις λίγες σοβαρές περιπτώσεις υπάρχει σημαντικός κίνδυνος νοσηρότητας ή και θνητότητας για τη μητέρα και το έμβρυο. Πρέπει να λαμβάνονται όλα τα απαραίτητα μέτρα και να δίνονται κατάλληλες συμβουλές και οδηγίες για τον προγραμματισμό ή όχι της εγκυμοσύνης, τα αντισυλληπτικά μέσα και τους πιθανούς κινδύνους νοσηρότητας και θνητότητας για τη μητέρα και το έμβρυο, κατά τη διάρκεια της κύησης, του τοκετού και της λοχείας.



Μεγάλες καρδιολογικές εταιρείες έχουν κατά καιρούς δημοσιεύσει οδηγίες (guidelines) που αφορούν την αντιμετώπιση καρδιοπαθειών στην κύηση όπως η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία (AHA), το Αμερικανικό Κολέγιο Καρδιολογίας (ACC) και η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (ESC).

## ΣΤ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ



## ΣΤ.1 ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Limacher MC, Ware A et al. Tricuspid regurgitation during pregnancy: two dimensional and pulsed Doppler echocardiographic observation. *Am J Cardiol* 1995; 55:1059-62.
2. Walters WAW, Lim YL. Cardiovascular dynamics in women receiving oral contraceptive therapy. *Lancet* 1999; 2:879-81.
3. Bieniarz J, Crottogini JJ et al. Aortocaval compression by the uterus in late human pregnancy. An angiographic study. *Am Obstet Gynaecol* 1998;100:203.
4. Kerr MG. Cardiovascular dynamics in pregnancy and labour. *Br Med Bull* 1968; 24:19-24.
5. Jaffe R, Warsof SL. Transvaginal color Doppler imaging in the assessment of uteroplacental circulation in early pregnancy, *Obstet Gynaecol* 1991;164:781-5.
6. Ginsburg J, Duncan SLB. Peripheral blood flow in normal pregnancy. *Cardiovascular Res* 1977;1:132-7.
7. Pickers VR. Blood flow estimations as indices of mammary activity *J Obstet Gynaecol Br Emp* 60:301-11.
8. LeW, Rokey R et al. Maternal hemodynamic effect of uterus contractions by M-mode and pulsed Doppler echocardiography. *Am J Obstet Gynaecol* 1998;161:974-77.
9. Cunniggham I. Cardiovascular physiology of labor and delivery. *J Obstet. Gynaecol. Br Commonw* 1966; 73:498-503.
10. Uerland K, Akamatsu TJ et al. Maternal cardiovascular dynamics VI. Caesarian section under epidural anesthesia without epinephrine. *Am J Obstet Gynaecol* 1982; 114: 775-780.
11. Lumbers ER. Effects on sheep blood pressure of treatment with angiotensin, steroids and alt *Clin Exr Pharm Physiology* 1990; 17:315-9.

12. Chapman, AB, Abraham, WT, Zamudio, S, et al. Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes in early human pregnancy. *Kidney Int* 1998; 54:2056.
13. Jansen, AJ, van Rhenen, DJ, Steegers, EA, Duvekot, J. Postpartum hemorrhage and transfusion of blood and blood components. *Obstet Gynecol Surv* 2005; 60:663.
14. Brown, MA, Whitworth, JA. The kidney in hypertensive pregnancies victim and villain. *Am J Kidney Dis* 1992; 20:427.
15. Lund, CJ, Donovan, JC. Blood volume during pregnancy. Significance of plasma and red cell volumes. *Am J Obstet Gynaecol* 1967;98:394.
16. Bernstein, IM, Ziegler, W, Badger, GJ. Plasma volume expansion in early pregnancy. *Obstet Gynaecol* 2001; 97:669.
17. Whittaker, PG, Lind, T. The intravascular mass of albumin during human pregnancy: a serial study in normal and diabetic women. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100:587.
18. Metcalfe, J, Stock, MK, Barren, DH. Maternal physiology during gestation. In: *the Physiology of Reproduction*, Knobil, K, Ewing, L (Eds), Raven Press, New York 1988. p. 2145.
19. McLennan, CE. Plasma volume late in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1950;59:662.
20. Campbell, DM, MacGillivray, I. Comparison of maternal response in first and second pregnancies in relation to baby weight. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1972; 79:684.
21. Ueland, K. Maternal cardiovascular dynamics. VII. Intrapartum blood volume changes. *Am J Obstet Gynaecol* 1976; 126:671.
22. Hytten, FE, Lind, T. Indices of cardiovascular function. In Hytten FE, Lind T. (eds): *Diagnostic indices in pregnancy*. Documenta Geigy, Basel 1973.
23. Milman, N, Graudal, N, Nielsen, OJ, Agger, AO. Serum erythropoietin during normal pregnancy: relationship to hemoglobin and iron status • markers and impact of iron supplementation in a longitudinal, placebo controlled study on 118 women. *Int J Hematol* 1997; 66:159.
24. Novak, J, Danielson, LA, Kerchner, LJ, et al. Relaxin is essential for renal vasodilation during pregnancy in conscious rats. *J Clin Invest* 2001; 107:1469.
25. Stephansson, O, Dickman, PW, Johansson, A, Cnattingius, S. Maternal hemoglobin concentration during pregnancy and risk of stillbirth. *JAMA* 2000; 284:2611.
26. Froen, JF, Moyland, RA, Saugstad, OD, Stray Pedersen, B. Maternal health in sudden intrauterine unexplained death: do urinary tract infections protect the fetus? *Obstet Gynecol* 2002; 100:909.
27. Katz, R, Karliner, JS, Resnik, R. Effect of a natural volume overload state (pregnancy) on left ventricular performance in normal human subjects. *Circulation* 1978; 58:434.

28. Robson, SC, Hunter, S, Boys, RJ, Dunlop, W. Serial study of factors influencing changes in cardiac output during human pregnancy. *Am J Physiol* 1989; 256:H1060.
29. Robson, SC, Hunter, S, Moore, M, Dunlop, W. Haemodynamic changes during the puerperium: A doppler and M-mode echocardiographic study. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94:1028.
30. MacNab C, Mac Afee CAJ. A changing of heart disease associated with J Obstet Gynaecol 1985; 5:139-42.
31. Mendelson CL. Disorders of the heart during pregnancy. *Am Obstet Gynaecol* 1996; 72:1268.
32. Etheridge MJ. Heart disease and Pregnancy *Aust AZJ Obstet Gynaecol* 1969; 9:7-11.
33. Rush RW, Verians M et al. Incidence of heart disease during pregnancy. A study done at Peninsular Maternity Services Hospital. *South Afr Med J* 1979; 55:808-10.
34. Buemann B, Kragelund E. Clinical assessment of heart disease pregnancy. *Acta Obstet. Gynaecol* 1982; 41:57.
35. Tan J, de Swiet M. Prevalence of heart disease diagnosed de novo in pregnancy in the West London population *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:1185-8.
36. Robson SC, Hunter S et al. Hemodynamic changes during twin pregnancy A Doppler and M mode echocardiographic study. *Am J Obstet Gynaecol* 1989; 161:1273-8.
37. Peaceman AM, Cruikshank DP. Ehlers-Danlos syndrome and pregnancy: association of type IV disease with maternal death, *Gynaecol* 1987; 69:428-31.
38. Pearl W, Spicer M. Ehlers Danli *South Med J* 1981; 74:80-1.
39. Miller JR, Keith NM, et al. Plasma and volume in pregnancy. *JAMA* 1915; 65:779-82.
40. Capeless EL, Clapp JF. Cardiovascular changes in early phase of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1440-53.
41. Lees MM, Scott DB. The circulatory effects of recumbent postural change in late pregnancy. *Clin Set* 1967; 32:453-65.
42. 13. Katz R, Karliner JS. Effect of natural volume state on left ventricular performance in human subjects. *Circulation* 1978; 58: 434-41.
43. 14. Laird-Meeter K, Van De Ley G et al. Cardioechocardiographic study. *Clin Cardiol* 1979; 2:328-32.
44. Castillon G, Weissenburger J et al. Etude echocardiographique des modifications hemodynamiques de la grossesse. *J Gynaecol Obstet* 1994; 13:499-505.
45. Pirani BBK, Campell DM et al. Plasma volume in normal first pregnancy *J Obstet and Gynaecology of British Commonwealth* 1973; 80:884-7. And in *J*
46. Taylor DJ, Lind T. Red cell mass during and after normal pregnancy *Br J Obstet* 1999; 86:364-70.

47. Rovinsky JJ, Jaffin H. hemodynamics in pregnancy I. Blood volumes in multiple Gynaecol 1975;93; 1-13. of Robson SC. Haemodynamics pregnancy. Newcastle: University Newcastle upon Tyne. MO Thesis 1992.
48. Me Lennan CE. Antecubital and femoral venous pressure in normal and toxic pregnancy. Am J Obstet Gynaecol 1973; 45:568-91.
49. Barwin BN, Roddie IC et al. Venous distensibility during pregnancy graded venous congestion Am J Gynaecol; 1986:125:921-3.
50. Butler EB. The effect of iron and folic acid on red cell and plasma volume in pregnancy. J Obstet Gynaecol Br 1998; 75:497-510.
51. Robson S Taylor DJ, Lind T. Red cell mass during and after normal pregnancy Br J Obstet Gynaecol 1999;86:364-70C.
52. Mashini IS, Albazzaz SJ et al. Serial noninvasive evaluation of cardiovascular hemodynamics during pregnancy Am J Obstet Gynaecol 1987; 156:1208-13.
53. Steegers EAP, Lakwijk HPJM et al. Atrial natriuretic peptide in normal pregnancy: a longitudinal study Clinical and Hypertension I pregnancy; 1990:89 :273-92.
54. Easterling TR, Benedetti Tj et al. Maternal hemodynamics in normal and preeclamptic pregnancies: A longitudinal Gynaecol J 1990; 76:1061-69.
55. Mabie WC, DiSessa TG et al. A longitudinal study of cardiac output in normal human pregnancy. Am J Obstet Gynaecol 1994; 170:849-56.
56. De Swiet M. The cardiovascular system in Clinical physiol. in Obstetrics. Publications 1999; 3-38.
57. Rubier S Cardiac size and performance during pregnancy: estimates with
58. echocardiography. Clin Obstet Gynecol 1997;40:434-41.
59. Esterling TR. Cardiovascular physiology of the normal pregnancy. In: Gleicher N Principles and Practice of Medical Therapy in Pregnancy 3rd ed. Norwalk: CT: Appleton and Lange; 1992: 762-766.
60. Hart MV, Mortom MJ et al. Aortic function during normal human Gynecol 1998;154:887-91.
61. Capeless EL, Clapp, JF. Cardiovascular changes in early phase of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1989; 161:1449.
62. van Oppen, AC, Stigter, RH, Bruinse, HW. Cardiac output in normal pregnancy: a critical review. Obstet Gynecol 1996; 87:310.
63. Kerr MG. The mechanical effects of the gravid uterus in late pregnancy. J Obstet Gynaecol Br Commonw 1965; 72:513.
64. Lang RM, Borow, KM. Heart disease. In: Medical Disorders During Pregnancy, Barron, WM, Lindheimer, MD, (Eds), Mosby Year Book, St. Louis 1991, p. 184.
65. Kametas NA, McAuliffe, F, Krampl, E, et al. Maternal cardiac function in twin pregnancy. Obstet Gynecol 2003; 102:806.
66. Lang RM, Pridjian, G, Feldman, T, et al. Left ventricular mechanics in preeclampsia. Am Heart J 1991; 121:1768.

67. Gant NF, Worley, RJ, Everett, R, MacDonald,PC. Control of vascular responsiveness during human pregnancy. *Kidney Int* 1980;18:253.
68. Goodman RP, Killam, AP, Brash, AR, Branch,RA. Prostacyclin production during pregnancy: comparison of production during normal pregnancy and pregnancy complicated by hypertension.*Am J Obstet Gynecol* 1982; 142:817.
69. Curran-Everett, D, Morris, KG Jr, Moore, LG.Regional circulatory contributions to increased systemic vascular conductance of pregnancy. *Am J Physiol* 1991; 261:H1842.
70. Knock GA, Poston, L. Bradykinin-mediated relaxation of isolated maternal resistance arteries in normal pregnancy and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:1668.
71. Weiner CP, Thompson, LP. Nitric oxide and pregnancy. *Semin Perinatol* 1997; 21:367.
72. Edouard DA, Pannier, BM, London, GM, et al.Venous and arterial behavior during normal pregnancy. *Am J Physiol* 1998; 274:H1605.
73. Duvetkot, JJ, Cheriex, EC, Pieters, FA, et al.Early pregnancy changes in hemodynamics and volume homeostasis are consecutive adjustments triggered by a primary fall in systemic vascular tone. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:1382.
74. Clark SL, Cotton, DB, Lee, W, et al. Central hemodynamic assessment of normal term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1439.
75. Geva T, Mauer, MB, Striker, L, et al. Effects of physiologic load of pregnancy on left ventricular contractility and remodeling. *Am Heart J* 1997; 133:53.
76. Kinsella SM, Lohmann, G. Supine hypotensive syndrome. *Obstet Gynecol* 1994; 83:774.
77. Marx, GF. Aortocaval compression: Incidence and prevention. *Bull N Y Acad Med* 1974;50:443.
78. Cavanzo FJ, Taylor HB. Effect of pregnancy on the human aorta and its relationship to dissecting aneurysms. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 105:567.
79. Manalo-Estrella P, Barker AE. Histopathologic findings in human aortic media associated with pregnancy. *Arch Pathol* 1967; 83:336.
80. Easterling TR, Benedetti, TJ, Schmucker, BC, et al. Maternal hemodynamics and aortic diameter in normal and hypertensive pregnancies. *Obstet Gynecol* 1991; 78:1073.
81. Hartman, JD, Eftychiadis, AS. Medial smoothmuscle cell lesions and dissection of the aorta and muscular arteries. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 114:50.
82. Pedowitz, P, Pereli, A. Aneurysms complicated by pregnancy. I.Aneurysms of
83. the aorta and its major branches. *Am J Obstet Gynecol* 1957; 73:720.
84. Katz, NM, Collea, JV, Morant, MG, et al. Aortic dissection during pregnancy. *Am J Cardiol* 1984; 54:699.



85. Ellis, PR, Cooley, DA, Bakey, ME. Clinical considerations and surgical treatment of annuloaortic ectasia. Report of successful operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1961; 42:363.
86. Talbert, LM, Langdell, RD. Normal values of certain factors in the blood clotting mechanism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1964; 90:44.
87. Lockwood, CJ. Heritable coagulopathies in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1999;54:754.
88. Walker, MC, Garner, PR, Keely, EJ, et al. Changes in activated protein C resistance during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:162.
89. Toglia, M, Weg, J. Venous thromboembolism during pregnancy. *N Engl J Med* 1996;335:108.
90. McColl, MD, Ramsay, JE, Tait, RC, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997;78:1183.
91. Hellgren, M, Blomback, M. Studies on blood coagulation and fibrinolysis in pregnancy, during delivery and in the puerperium. *Gynecol Obstet Invest* 1981; 12:141.
92. Kruithof, EK, Tran-Thang, C, Gudinchet, A, et al. Fibrinolysis in pregnancy: A study of plasminogen activator inhibitors. *Blood* 1987;69:460.
93. Batra S, Bjelin L et al. Effect of oestrogen and progesteron on blood flow in the lower urinary tract. *Acta Physiol. Scand* 1985; 123:191-4. Magness RR, Rosenfeld CR et al. Local and systemic estradiol 17 beta: effects on uterine and systemic vasodilation. *Am J Physiol* 1989; 256:E 536-42.
94. Capeless EL, Clapp JF. Cardiovascular changes in early phase of pregnancy. *Am J Obstet. Gynecol* 1999; 161:1449-53.
95. Schwartz J, Freeman R. Clinical pharmacology of estrogen cardiovascular actions and cardioprotective benefits of replacement therapy in postmenopausal women. *Clin Pharmacol* 1995; 35:1-16.
96. Weiss NS. Cigarette smoking and arteriosclerosis obliterans an epidemiologic approach. *Am J Epidemiol* 1977; 95:17-25.
97. Shionoiri H, Eggena P et al. An increase in high-molecular weight renin substrate associated with estrogenic hypertension. *Biochem Med* 1983; 29:14-22.
98. Tewksbury D A. Angiotensin biochemistry and molecular biology. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. New York Raven Press 1997-216.
99. Veille JC, Morton MJ et al. Estradiol and hemodynamics during ovulation induction. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:721-4.
100. Luotolola H. Blood pressure and hemodynamics in postmenopausal women during estradiol 17 beta substitution. *Am J Clin Res* 1993; 1-121.
101. Riedel M, Oeltermann A et al. Vascular responses to 17 beta-oestradiol in postmenopausal women. *Eur J Clin Invest* 1999; 25:44-7.

102. Eckstein N, Pines A et al. The effect of the hypoestrogenic state, included by gonadotropin-releasing hormone agonist, on Doppler- derived parameters of aortic flow. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 77:910-12.
103. Pines A, Fisma EZ et al. Menopause-related changes in left ventricular function in healthy women. *Cardiology* 1992;80:413-16.
104. Population Reports Female Sterilisation Minimalaparoscopy and laparoscopy, safe, effective and widely used 1995: series C, numberB, 125-67.
105. Acker D,-Boehm FH et al. Electrocardiographic changes with intrauterine contraceptive device insertion. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 115:458-61.
106. Darney PD, Klaisle CM. Contraception associated menstrual problems: etiology and management. *Dialogues Contracept* 1998; 5:1.
107. EI-Tagy A, Sakr E, Sokal DC, Issa AH. Safety and acceptability of post-abortal !UD insertion and the importance of counseling. *Contraception* 2003; 67:229.
108. Farley TM, Rosenberg MJ, Rowe PJ, et al. Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: an international perspective. *Lancet* 1992; 339:785.
109. Grimes DA. Intrauterine device and upper genital-tract infection. *Lancet* 2000; 356:1013.
110. Sinei SK, Schulz KF, Lamptey PR, et al. Preventing IDCD-related pelvic infection: the efficacy of prophylactic doxycycline at insertion. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:412.
111. FEI Products LLC. Paragard T380A intrauterine copper contraceptive: Prescribing information and instructions for use 2003.
112. American College of Obstetricians and Gynecologists. Antibiotic prophylaxis for gynecologic procedures. ACOG practice bulletin #23, American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington, DC, January 2001.
113. Eaker ED, Chesebro JH, Sacks FM, et al. Cardiovascular disease in women. *Circulation* 1993; 88:1999.
114. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation* 2007; 115:1481.
115. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986; 111:383.
116. Roger VL, Jacobsen SJ, Pellikka PA, et al. Gender differences in use of stress testing and coronary heart disease mortality: A population-based study in Olmsted Country, Minnesota. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:345.
117. Wang XL, Tarn C, McCredie RM, Wilcken mDEL. Determinants of severity of coronary artery disease in Australian men and women. *Circulation* 1994; 89:1974.

118. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Trends in the incidence of coronary heart disease and changes in diet and lifestyle in women. *N Engl J Med* 2000; 343:530.
119. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation* 2002; 106:3143.
120. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, et al. Guide to preventive cardiology for women. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1751.
121. Winkleby MA, Kraemer HC, Ahn, DK, et al. Ethnic and socioeconomic differences in cardiovascular risk factors: Findings for
122. women from the Third National Health and Nutritional Examination Survey, 1988-1994. *JAMA* 1998; 280:356.
123. Vittinghoff E, Shlipak MG, Varosy PD, et al. Risk factors and secondary prevention in women with heart disease: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2003; 138:81.
124. Rich-Edwards JW, Manson, JE, Hennekens, CH, Buring, JE. The primary prevention of coronary heart disease in women [see comments]. *N Engl J Med* 1995; 332:1758.
125. Miller VT. Lipids, lipoproteins, women and cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 1994; 108:873.
126. Orth-Gomer K, Mittleman MA, Schenck-Gustafsson K, et al. Lipoprotein as a determinant of coronary heart disease in young women. *Circulation* 1997; 95:329.
127. Grundy SM. Guidelines for cholesterol management: recommendations of the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel II. *Heart Dis Stroke*; 1994; 3:123.
128. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288:2981.
129. Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risk within the 'normal weight range. *JAMA* 1995; 273:461.
130. Manson JE, Willet WC, Stampfer MJ, et al. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med* 1995; 333:677.
131. Lobo, RA. Hormones, hormone replacement therapy, and heart disease. In: *Cardiovascular Health and Disease in Women*, Douglas, PS (Ed), Saunders, Philadelphia 1993, p.153.
132. Jousilahti P, Tuomilehto J, Vartiainen E, et al. Body weight, cardiovascular risk factors, and coronary mortality. 15 year follow-up of
133. middle-aged men and women in eastern Finland. *Circulation* 1996; 93:1372.
134. Yanovski SZ, Bain RP, Williamson, DF. Report of a National Institutes of Health-Centers for Disease Control and Prevention workshop on

135. the feasibility of conducting a randomized clinical trial to estimate the long-term health effects of intentional weight loss in obese persons [see comments]. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:366.
136. Olson MB, Kelsey SF, Bittner V, et al. Weight cycling and high-density lipoprotein cholesterol in women: evidence of an adverse effect: a report from the NHLBI-sponsored WISE study. *Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study Group. J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1565.
137. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486.
138. Ninomiya JK, L'italien G, Criqui MH, et al. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the third national health and nutrition examination survey. *Circulation* 2004; 109:42.
139. Marroquin OC, Kip KE, Kelley DE, et al. Metabolic syndrome modifies the cardiovascular risk associated with angiographic coronary artery disease in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Circulation* 2004; 109:714.
140. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321.
141. Grady D, Herrington D, Bittner V, et ai. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288:49.

## ΣΤ.2 ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Spodick DH. *The Pericardium: A Comprehensive Textbook*. Marcel Dekker, Inc, New York 1997. p.260.
2. Spodick DH. Pericardial disease. In: *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, Braunwald E, Zipes D, Libby P (Eds), Saunders, New York 2001. p.183.
3. Troughton RW, Asher CR, Klein AL. Pericarditis. *Lancet* 2004; 363:717.
4. Sagrista-Sauleda J, Merce J, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Clinical clues to the causes of large pericardial effusions. *Am J Med* 2000; 109:95.
5. Corey GR, Campbell PT, van Trigt P, et al. Etiology of large pericardial effusions. *Am J Med* 1993; 95:209.

6. Levy PY, Corey R, Berger P, et al. Etiologic diagnosis of 204 pericardial effusions. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82:385.
7. Atar S, Chiu J, Forrester JS, Siegel FU. Bloody pericardial effusion in patients with cardiac tamponade: is the cause cancerous, tuberculous, or iatrogenic in the 1990s? *Chest* 1999; 116:1564.
8. Chen Y, Brennessel D, Walters J, et al. Human immunodeficiency virus-associated pericardial effusion: Report of 40 cases and review of the literature. *Am Heart J* 1999; 137:516.
9. Stewart JR, Fajardo LP, Gillette SM, et al. Radiation injury to the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:1205.
10. Applefeld MM, Wiernik PH. Cardiac disease after radiation therapy for Hodgkin's disease: Analysis of 48 patients. *Am J Cardiol* 1983; 51:1679.
11. Galve E, Garcia-del-Castillo H, Evangelista A, et al. Pericardial effusion in the course of myocardial infarction: Incidence, natural history, and clinical relevance. *Circulation* 1986; 73:294.
12. Correale E, Maggioni AP, Romano S, et al. Comparison of frequency, diagnostic and prognostic significance of pericardial involvement in acute myocardial infarction treated with and without thrombolytics. *Am J Cardiol* 1993; 71:1377.
13. Belkin RN, Mark DB, Aronson L. Pericardial effusion after intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 67:496.
14. Shahar A, Hod H, Barabash GM, et al. Disappearance of a syndrome: Dressler's syndrome in the era of thrombolysis. *Cardiology* 1994; 85:255.
15. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, Ibarra-Perez C. The Dressier syndrome after pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1996; 78:343.
16. Stevenson LW, Child JS, Laks H, et al. Incidence and significance of early pericardial effusions after cardiac surgery. *Am J Cardiol* 1984; 54:848.
17. Hauptman PJ, Couper GS, Aranki SF, et al. Pericardial effusions after cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:1625.
18. Quin JA, Tauriainen MP, Huber LM, et al. Predictors of pericardial effusion after orthotopic heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124:979.

19. Rostand SG, Rutsky EA. Pericarditis in end-stage renal disease. *Cardiol Clin* 1990; 8:701.
20. Gunukula SR, Spodick DH. Pericardial disease in renal patients. *Semin Nephrol* 2001; 21:52.
21. Kabadi DM, Kumar SP. Pericardial effusion in primary hypothyroidism. *Am Heart J* 1990; 120:1393.
22. Wilkes JD, Fidas P, Vaickus L, Perez RP. Malignancy-related pericardial effusion. 127 cases from the Roswell Park Cancer Institute. *Cancer* 1995; 76:1377.
23. Porte HL, Janecki-Delebecq TJ, Finzi L, et al. Pericardoscopy for primary management of pericardial effusion in cancer patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16:287.
24. Mandell BF. Cardiovascular involvement in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1987; 17:126.
25. Spodick D. Intrapericardial treatment of persistent autoreactive pericarditis/myopericarditis and pericardial effusion. *Eur Heart J* 2002; 23:1481.
26. Maisch B, Ristic A, Pankuweit S. Intrapericardial treatment of autoreactive pericardial effusion with triamcinolone. The way to avoid side effects of systemic corticosteroid therapy. *Eur Heart J* 2002; 23:1503.
27. Mayosi BM, Wiysonge CS, Ntsekhe M, et al. Clinical characteristics and initial management of patients with tuberculous pericarditis in the HIV era: the Investigation of the Management of Pericarditis in Africa (IMPI Africa) registry. *BMC Infect Dis* 2006; 6:2.
28. Sagrista-Sauleda J, Merce J, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Clinical clues to the causes of large pericardial effusions. *Am J Med* 2000; 109:95.
29. Corey GR, Campbell PT, van Trigt P, et al. Etiology of large pericardial effusions. *Am J Med* 1993; 95:209.
30. Levy PY, Corey R, Berger P, et al. Etiologic diagnosis of 204 pericardial effusions. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82:385.
31. Atar S, Chiu J, Forrester JS, Siegel RJ. Bloody pericardial effusion in patients with cardiac tamponade: is the cause cancerous,
32. tuberculous, or iatrogenic in the 1990s. *Chest* 1999; 116:1564.
33. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline for the clinical application of echocardiography. Available at: [www.acc.org/qualityandscience/clinical/statements.htm](http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/statements.htm) (accessed August 24, 2006).

34. Ewart W. Practical aids in the diagnosis of pericardial effusion, in connection with the question as to surgical treatment. *Br Med J* 1896; 1:717.
35. Shabetai R. Pericardial effusion: haemo-dynamic spectrum. *Heart* 2004; 90:255.
36. Sagrista-Sauleda, et al. Low Pressure Cardiac Tamponade, Clinical and Hemodynamic Profile. *Circulation* 2006; 114:945.
37. Permanyer-Miralda G, Sagrista-Sauleda J, Soler-Soler J. Primary acute pericardial disease: A prospective series of 231 consecutive patients. *Am J Cardiol* 1985;56:623.
38. Zayas R, Anguita M, Torres F, et al. Incidence of specific etiology and role of methods for specific etiologic diagnosis of primary acute pericarditis. *Am J Cardiol* 1995; 75:378.
39. Tuon FF, Litvoc MN, Lopes MI. Adenosine deaminase and tuberculous pericarditis-a systematic review with meta-analysis. *Acta Trop* 2006; 99:67.
40. Levy PY, Fournier PE, Charrel R, et al. Molecular analysis of pericardial fluid: a 7-year experience. *Eur Heart J* 2006; 27:1942.
41. Ben-Horin S, Bank I, Shinfeld A, et al. Diagnostic value of the biochemical composition of pericardial effusions in patients undergoing pericardiocentesis. *Am J Cardiol* 2007; 99:1294.
42. Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD, et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; The Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25:587.
43. Nague O, Millaire A, Porte H, et al. Pericardioscopy in the etiologic diagnosis of pericardial effusion in 141 consecutive patients. *Circulation* 1996; 94:1635.
44. Pankuweit S, Wadlich A, Meyer E, et al. Cytokine activation in pericardial fluids in different forms of pericarditis. *Herz* 2000;25:748.
45. Seferovic PM, Ristic AD, Maksimovic R, et al. Diagnostic value of pericardial biopsy: improvement with extensive sampling enabled by pericardioscopy. *Circulation* 2003; 107:978.
46. Maisch B, Ristic A, Pankuweit S. Intra-pericardial treatment of autoreactive pericardial effusion with triamcinolone. The way to avoid side effects of systemic corticosteroid therapy. *Eur Heart J* 2002; 23:1503.

48. Kopecky SL, Callahan JA, Tajik AJ, Seward, JB. Percutaneous pericardial catheter drainage: report of 42 consecutive cases. *Am J Cardiol* 1986; 58:633.
49. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Outcomes of clinically significant idiopathic pericardial effusion requiring intervention. *Am J Cardiol* 2003; 91:704.
50. Tsang TS, Enriquez-Sarano M, Freeman WK, et al. Consecutive 1127 therapeutic echocardiographically guided pericardiocenteses: clinical profile, practice patterns, and outcomes spanning 21 years. *Mayo Clin Proc* 2002; 77:429.
51. Ziskind AA, Pearce AC, Lemmon CC, et al. Percutaneous balloon pericardiotomy for the treatment of cardiac tamponade and large pericardial effusions: Description of technique and report of the first 50 cases. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:1.
52. Merce J, Sagrista-Sauleda J, Permanyer- Miralda G, Soler-Soler J. Should pericardial drainage be performed routinely in patients who have a large pericardial effusion without tamponade?. *Am J Med* 1998; 105:106.
53. Sagrista-Sauleda, J, Angel, J, Permanyer- Miralda, G, Soler-Soler, J. Long-term follow-up of idiopathic chronic pericardial effusion. *N Engl J Med* 1999; 341:2054.
54. Lunenfeld B, Insler V, Glezerman M. Diagnosis and treatment of functional infertility, 3rd ed, Blackwell Wissenschaft, Berlin 1993. p. 98.
55. Whelan JG, 3rd, Vlahos NF. The ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2000; 73:883. Elchalal U, Schenker JG. The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome views and ideas. *Hum Reprod* 1997; 12:1129.
56. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2003; 80:1309.
57. Abramov Y, Elchalal U, Schenker JG. Severe OHSS: An 'epidemic' of severe OHSS: a price we have to pay?. *Hum Reprod* 1999; 14:2181.
58. Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Hum Reprod Update* 2002; 8:559.
59. Tulandi T, McInnes RA, Arronet GH. Ovarian hyperstimulation syndrome following ovulation induction with human menopausal gonadotropin. *Int J Fertil* 1984; 29:113.
60. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *N Engl J Med* 1999; 340:177.



61. Yaron Y, Bryant-Greenwood PK, Dave N, et al. Multifetal pregnancy reductions of triplets to twins: comparison with nonreduced triplets and twins. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:1268.
62. Contribution of assisted reproductive technology and ovulation-inducing drugs to triplet and higher-order multiple births-United States, 1980-1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 49:535.
63. Guyer B, Freedman MA, Strobino DM, Sondik EJ. Annual summary of vital statistics: trends in the health of Americans during the 20th century. *Pediatrics* 2000; 106:1307.
64. Abramov Y, Elchalal U, Schenker JG. Obstetric outcome of in vitro fertilized pregnancies complicated by severe ovarian hyperstimulation syndrome: a multicenter study. *Fertil Steril* 1998; 70:1070.
65. Wiser A, Levron J, Kreizer D, et al. Outcome of pregnancies complicated by severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a follow-up beyond the second trimester. *Hum Reprod* 2005; 20:910.
66. Mathur RS, Jenkins JM. Is ovarian hyperstimulation syndrome associated with a poor obstetric outcome?. *BJOG* 2000; 107:943.
67. 15. Polishuk, WZ, Schenker, JG. Ovarian overstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1969; 20:443.
68. Engel J, Jewelewicz R, Dyrenfurth I, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome. Report of a case with notes on pathogenesis and treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 112:1052.
69. Ferraretti AP, Gianaroli L, Diotallevi L, et al. Dopamine treatment for severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1992; 7:180.
70. Tsunoda T, Shibahara H, Hirano Y, et al. Treatment for ovarian hyperstimulation syndrome using an oral dopamine prodrug, docarpamine. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17:281.
71. Mashiach S, Bider D, Moran O, et al. Adnexal torsion of hyperstimulated ovaries in pregnancies after gonadotropin therapy. *Fertil Steril* 1990; 53:76.
72. Chapron C, Capella-Allouc S, Dubuisson JB. Treatment of adnexal torsion using operative laparoscopy. *Hum Reprod* 1996; 11:998.
73. Thaler I, Yoffe N, Kaftory JK, Brandes JM. Treatment of ovarian hyperstimulation syndrome: the physiologic basis for a modified approach. *Fertil Steril* 1981; 36:110.

74. Levin I, Almog B, Avni A, et al. Effect of paracentesis of ascitic fluids on urinary output and blood indices in patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2002; 77:986.
75. Schenker JG, Weinstein D. Ovarian hyperstimulation syndrome: a current survey. *Fertil Steril* 1978; 30:255.
76. Borenstein R, Elhalah U, Lunenfeld B, Schwartz, ZS. Severe ovarian hyperstimulation syndrome: a reevaluated therapeutic approach. *Fertil Steril* 1989; 51:791.
77. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, et al. Management of severe ovarian hyperstimulation syndrome by ascitic fluid aspiration and intensive intravenous fluid therapy. *Ofasfeg Gynecol* 1993; 81:108.
78. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, et al. Autotransfusion of the ascitic fluid in the treatment of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1992; 58:1056.
79. Fukaya T, Chida S, Terada Y, et al. Treatment of severe ovarian hyperstimulation syndrome by ultrafiltration and reinfusion of ascitic fluid. *Fertil Steril* 1994; 61:561.
80. Abramov Elchalal U, Schenker JG. Pulmonary manifestations of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a multicenter study. *Fertil Steril* 1999; 71:645.
81. Stewart JA, Hamilton PJ, Murdoch AP. Thromboembolic disease associated with ovarian stimulation and assisted conception techniques. *Hum Reprod* 1997; 12:2167.
82. Phillips LL, Gladstone W, vande Wiele R. Studies of the coagulation and fibrinolytic systems in hyperstimulation syndrome after administration of human gonadotropins. *J Reprod Med* 1975; 14:138.
83. Proceedings of the 4th International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Chicago, Illinois, USA. 14-16 March 1997. *Diabetes Care* 1998; 21 Suppl 2:B1.
84. Mauricio D, Balsells M, Morales J, et al. Islet cell autoimmunity in women with gestational diabetes and risk of progression to insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1996; 12:275.
85. Ferber KM, Keller E, Albert ED, Ziegler AG. Predictive value of human leukocyte antigen class II typing for the development of islet autoantibodies and insulin-dependent diabetes postpartum in women with gestational diabetes.

87. Ornoy A. Growth and neurodevelopmental outcome of children born to mothers with pregestational and gestational diabetes. *Pediatr Endocrinol Rev* 2005; 3:104.
88. Kaaja RJ, Greer IA. Manifestations of chronic disease during pregnancy. *JAMA* 2005; 294:2751.
89. Innes KE, Byers TE, Marshall JA, et al. Association of a woman's own birth weight with subsequent risk for gestational diabetes. *JAMA* 2002; 287:2534.
90. Zhang C, Solomon CG, Manson JE, Hu FB. A prospective study of pregravid physical activity and sedentary behaviors in relation to the risk for gestational diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2006; 166:543.
91. Bevier WC, Fischer R, Jovanovic L. Treatment of women with an abnormal glucose challenge test (but a normal oral glucose tolerance test) decreases the prevalence of macrosomia. *AmJ Perinatol* 1999; 16:269.
92. Radder JK, van Roosmalen J. HbA1c in healthy, pregnant women. *Neph J Med* 2005; 63:256.
93. Shiwers SA, Lucas MJ. Gestational diabetes. Is a 50-g screening result  $>$  or  $=$  200 mg/Dl diagnostic?. *J Reprod Med* 1999; 44:685.
94. ter Braak EW, Evers IM, Willem Erkelens D, Visser GH. Maternal hypoglycemia during pregnancy in type 1 diabetes: maternal and fetal consequences. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18:96.
95. Schardein JL. *Chemically-induced Birth Defects*, 4th ed. New York: Marcel Dekker; 2000.
96. Nelson K, Holmes LB. Malformations due to presumed spontaneous mutations in newborn infants. *N Engl J Med* 1989; 320:19-23.
97. Wilson JD. Embryotoxicity of drugs to man. In: Wilson JD, Frazer FC, editors. *Handbook of Teratology*, Vol. 1. New York: Plenum Press; 1977. p. 309-55.
98. Joint Formulary Committee. *British National Formulary*. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2005.
99. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S, *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Littleton, MA: Publishing Sciences Group; 1997.
100. Magee LA, Nulman I, Rovet JF, Koren G. Neurodevelopment after in utero amiodarone exposure. *Neurotoxicol Teratol* 1999; 21:261-5.
101. Magee LA, Schick B, Donnenfeld AE, Sage SR, Conover B, Cook L, et al. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: a prospective, multicenter core study. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:823-8.

102. Czeizel AE, Rockenbauer M, Population-based case-controlled study of teratogenic potential of corticosteroids. *Teratology* 1997;56:335~40.
103. Sorensen HT, Steffensen FH, Olesen C, Nielsen GL, Pedersen L, Olsen J. Pregnancy outcome in women exposed to calcium channel blockers. *Reprod Toxicol* 1998;12:383^.
104. Marlettini MG, Crippa S, Morselli-Labate AN, Orlandi C. Randomized comparison of calcium antagonists and beta-blockers in the treatment of pregnancy-induced hypertension. *Curr Ther Res* 1990;48:684-92.
105. Orlandi C, Marlettini MG, Cassani A. Treatment of hypertension during pregnancy with the calcium antagonist verapamil. *Curr Ther Res* 1986;39:884-93.
106. Houtzager BA, Hogendoora SM, Papatsonis DN, Samsom JF, van Geijn HP, Bleker OP, et al. Long-term follow up of children exposed in utero to nifedipine or ritodrine for the management of preterm labour. *BJOG* 2006;113:324-31.
107. Brown CEL, Wendel GD. Cardiac arrhythmias during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1989;32:89-102.
108. Easterling TR, Brateng D, Schmucker B, Brown Z, Millard SP. The prevention of preeclampsia; a randomized trial of atenolol in hyperdynamic patients before onset of hypertension. *Obstet Gynecol* 1999;93:725-33.
109. Butters L, Kennedy S, Rubin PC. Atenolol in essential hypertension during pregnancy. *Br Med J* 1990;301:587-9.
110. Lydakis C, Lip GY, Beavers M, Beavers DG. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. *Am J Hypertens* 1999;12:541-7.
111. Magee LA, Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD002863.
112. von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, Logan AG, Koren G, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta analysis. *Lancet* 2000;355:87-92.
113. Reynolds B, Butters L, Evans J, Adama T, Rubin PC. First year of life after the use of atenolol in pregnancy-associated hypertension. *Arch Dis Child* 1984;59:1061-3.
114. Rubin PC, Butters L, Kelman AW, Fitzsimons C, Reid JL. Labetalol disposition and concentration-effect relationships during pregnancy. *Br J Clin Pharmacol* 1983;15:465-70.
115. Chan V, Tse TF, Wong V. Transfer of digoxin across the placenta and into breast milk. *Br J Obstet Gynaecol* 1978;85:605-9.

116. Saarikoski S. Placental transfer and fetal uptake of <sup>3</sup>H-digoxin in humans. *Br J Obstet Gynaecol* 1976;83:879-84.
117. Harrigan JT, Kangos JJ, Sikka A, Spisso KR, Natarajan N, Rosenfeld D, et al. Successful treatment of fetal congestive heart failure secondary to tachycardia. *N Engl J Med* 1981;304:1527-9.
118. Hsieh Y, Lee C, Chang C, Tsai H, Yeh L, Tsai C. Successful prenatal digoxin therapy for Ebstein's anomaly with hydropsfetalis. A case report. *J Reprod Med* 1998;43:710-12.
119. Tikanoja T, Kirkinen P, Nikolajev K, Eresmaa L, Haring P. Familial atrial fibrillation with fetal onset. *Heart* 1998;79:195-7.
120. Bennett PN, editor. *Drugs and Human Lactation*. 2nd ed. Amsterdam, Oxford: Elsevier; 1996.
121. Lindqvist PG, Dahlback B. Bleeding complications associated with low molecular weight heparin prophylaxis during pregnancy. *Thromb Haemost* 2000;84:140-1.
122. Bates SM, Ginsberg JS. Anticoagulants in pregnancy: fetal effects. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1997; 11:479-88.
123. Product Information: Plavix. Bristol-Myers Squibb, 2002.
124. Klinzing P, Markert UR, Liesaus K, Peiker G. Case report: successful pregnancy and delivery after myocardial infarction and essential thrombocythemia treated with clopidogrel. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2001;28:215-16.
125. Coulson C, Thorp M, Mayer D, Cefalo R. Central hemodynamic effects of oxytocin and interaction with magnesium and pregnancy in the isolated perfused rat heart. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:91-3.
126. Hendricks CH, Brenner WE. Cardiovascular effects of oxytocic drugs used post partum. *Am J Obstet Gynecol* 1970;108:751-4.
127. 51. Secher NJ, Amso P, Wallin L. Haemodynamic effects of oxytocin (syntocinon) and methyl ergometrine (methergin) on the systemic and pulmonary circulations of pregnant anaesthetized women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1978;57:97-107.
128. Brecht T. Effect of misoprostol on human circulation. *Prostaglandins* 1987;33:51-9.
129. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Delvalle GO, Delke I, Schroeder PA, Briones DK.

130. Labor induction with the prostaglandin E1 methyl analogue misoprostol versus oxytocin: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 1993;81:332-6.
131. Wing DA, Rahall A, Jones MM, Goodwin TM, Paul RH. Misoprostol: an effective agent for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1811-16.
132. Wing DA, Jones MM, Rahall A, Goodwin TM, Paul RH. A comparison of misoprostol and prostaglandin E2 gel for preinduction cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1804-10.
133. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Wears RL, Isaac D, Gaudier FL. Misoprostol for cervical ripening and labor induction: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1997;89:633-42.
134. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and labor induction in late pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000941. Updates in: *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1):CD000941, *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(3):CD000941.
136. Delvalle GO, Sanchez-Ramos L, Jordan CW, Gaudier FL, Delke I. Use of misoprostol (prostaglandin E1 methyl analogue) to expedite delivery in severe pre-eclampsia remote from term. *J Matern Fetal Med* 1996;5:39-40.
137. Ramsey P, Hogg B, Savage K, Winkler D, Owen J. Cardiovascular effects of intravaginal misoprostol in the mid-trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1100-2.
138. Nathanielsz PW, Honnebler MB, Mecnas C, Jenkins SL, Holland ML, Demarest K. Effect of the oxytocin antagonist atosiban (1-deamino-2-D-tyr(OET)-4-thr-8-ornva-sotocin/oxytocin) on nocturnal myometrial contractions, maternal cardiovascular function, transplacental passage, and fetal oxygenation in the pregnant baboon during the last third of gestation. *Biol Reprod* 1997;57:320-1.
139. Thorp JM Jr, Mayer D, Kuller JA. Central hemodynamic effects of an oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the isolated, perfused rat heart. *J Soc Gynecol Investig* 1999;6: 186-7.
140. Mazze RI, Kallen B. Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: A registry study of 5405 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1178-85.
141. Avila WS, Rossi EG, Ramires JAF, Grinberg M, Bortolotto MRL, Zugaib M, et al. Pregnancy in patients with heart disease: experience with 1000 cases. *Clin Cardiol* 2003;26:135-42.

142. Bhatla N, Lai S, Behera G, Kriplani A, Mittal S, Agarwal N, et al. Cardiac disease in pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 2003;82:153-9.
143. Mishra S, Narang R, Sharma M, Chopra A, Seth S, Ramamurthy S, et al. Percutaneous transseptal mitral commissurotomy in pregnant women with critical mitral stenosis. *Indian Heart J* 2001;53:192-6.
144. Desai DK, Adanlawo M, Naidoo DP, Moodley J, Kleinschmidt I. Mitral stenosis in pregnancy: a four-year experience at King Edward VIII Hospital, Durban, South Africa. *BJOG* 2000;107:953-8.
145. Mora CT. Pregnancy and cardiopulmonary bypass. In: Mora CT, editor. *Cardiopulmonary Bypass. Principles and Techniques of Extracorporeal Circulation*. New York: Springer-Verlag; 1995. p. 359-75.
146. Cooley DA. Early experience with cardiopulmonary bypass: reflections. *J Card Surg* 2003;18:265-7.
147. Parry AJ, Westaby S. Cardiopulmonary bypass during pregnancy. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1865-9.
148. Arnoni RT, Arnoni AS, Bonini RCA, de Almeida AFS, Neto, CA, Dinkhuysen JJ, et al. Risk factors associated with cardiac surgery during pregnancy. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1605-8.
149. Weiss BM, von Segesser LK, Alon E, Seifert B, Turina MI. Outcome of cardiovascular surgery and pregnancy: a systematic review of the period 1984-1996. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1643-53.
150. Salazar E, Espinola N, Molina FJ, Reyes A, Barragan R. Heart surgery with cardiopulmonary bypass in pregnant women. *Archives Cardiol Mexico* 2001;71:20-7.
151. De Souza JA, Martinez EE, Ambrose JA, Alves CMR, Born D, Buffolo E, et al. Percutaneous balloon mitral valvuloplasty in comparison with open mitral valve commissurotomy for mitral stenosis during pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:900-3.
152. Immer FF, Bansi AG, Immer-Bansi AS, McDougall J, Zehr KJ, Schaff HV, et al. Aortic dissection in pregnancy: analysis of risk factors and outcome. *Ann Thorac Surg* 2003;76:309-14.
153. Pomini F, Mercogliano D, Cavalletti C, Caruso A, Pomini P. Cardiopulmonary bypass in pregnancy. *Ann Thorac Surg* 1996;61:259-68.
154. Alpert JS, Sabik JF III, Cosgrove DM. Mitral valve disease. In: Topol EJ, editor.

155. Textbook of 'Cardiovascular Medicine. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 483-508.
156. Cook DJ. Changing temperature management for cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1999;88:1254-71.
157. Nicolini F, Beghi C, Muscari C, Agostinelli A, Budillon AM, Spaggiari I, et al. Myocardial protection in adult cardiac surgery: current options and future challenges. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24:986-93.
158. Daly RC, Dearani JA, McGregor CGA, Mullany CJ, Orszulak TA, Puga FJ, et al Fifty years of open heart surgery at the Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc* 2005;80:636-40.
159. Mahli A, Izdes S, Coskun D. Cardiac operations during pregnancy: review of factors influencing fetal outcome. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1622
160. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res* 2004; 114:409-14.
161. Ovrum E, Holen EA, Tangen G, Brosstad F, Abdelnoor M, Ringdal ML, et al. Completely heparinized cardiopulmonary bypass and reduced systemic heparin: clinical and hemostatic events. *Ann Thorac Surg* 1995;60:365-71.
162. Karahan N, Ozturk T, Yetkin U, Yilik L, Baloglu A, Gurbuz A. Managing severe heart failure in a pregnant patient undergoing cardiopulmonary bypass: case report and review of the literature. *J Cardiothorac Vase Anesth* 2004;18:339-43.
163. Caritis S. Adverse effects of tocolytic therapy. *BJOG* 2005; 112:74-8.
164. Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. *BJOG* 2001;108:133^2.
165. Goldstein I, Jakobi P, Gutterman E, Milo S. Umbilical artery flow velocity during maternal cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1116-18.
166. Kawkabani N, Kawas N, Baraka A, Vogel T, Mangano CM. Severe fetal bradycardia in a pregnant woman undergoing hypothermic cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac VascAnaesth* 1999; 13:346-9.
167. Cohen RG, Castro LJ. Cardiac surgery during pregnancy. In: Elkayam U, Gleicher N, editors. *Cardiac Problems in Pregnancy*. 3rd ed. New York:Wiley-Liss; 1998. p. 277-83.
168. Tehrani H, Masroor S, Lombardi P, Rosenkranz E, Salerno T. Beating heart aortic valve replacement in a pregnant patient. *J Card Surg* 2004; 19:57-8. Tripp HF,



Stiegel RM, Coyle JP. The use of pulsatile perfusion during aortic valv replacement in pregnancy. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1169-71.

169. Jahangiri M, Clark J, Prefumo F, Pumphrey C, Ward D. Cardiac surgery during pregnancy: pulsatile or nonpulsatile perfusion? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126:894—5.

170. Vedrinne C, Tronc F, Martinet S, Robin J, Allevard AM, Vincent M, et al. Better preservation of endothelial function and decreased activation of the fetal renin-angiotensin pathway with the use of pulsatile flow during experimental fetal bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120:770-7.

171. Chambers CE, Clark SL. Cardiac surgery during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1994;37:316-23.

172. Pardi G, Ferrari MM, Iorio F, Acocella F, Boero V, Berlanda N, et al. The effect of maternal hypothermic cardiopulmonary bypass on fetal lamb temperature, hemodynamics, oxygenation, and acid-base balance. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127:1728-34.

173. Rokey R, Belfort MA, Saade GR. Quantitative echocardiographic assessment of left ventricular function in critically ill obstetric patients: a comparative study. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1148-52.

174. Lee W, Rokey R, Cotton DB. Noninvasive maternal stroke volume and cardiac output determination by pulsed Doppler echocardiography. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:505-10.

175. Penny JA, Anthony J, Shennan AH, De Swiet M, Singer M. A comparison of hemodynamic data derived by pulmonary artery flotation catheter and the oesophageal Doppler monitor in pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:658-61.

176. Greer I, Hunt BJ. Low molecular weight heparin in pregnancy: current issues. *Br J Haematol* 2005; 128:593-601.

177. Koszalka MR. Cardiac disease in pregnancy. In: Foley MR, Strong TH, editors. *Obstetric Intensive Care: A Practical Manual*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1997. p. 106-28.

178. Goodwin TM, Gherman RB, Hameed A, Elkayam U. Favorable response of Eisenmenger syndrome to inhaled nitric oxide during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:64-7.

179. Bildirici I, Shumway JB. Intravenous and inhaled epoprostenol for primary pulmonary hypertension during pregnancy and delivery. *Obstet Gynecol* 2004; 103:1102-5.

180. Monnery L, Nanson J, Charlton G. Primary pulmonary hypertension in pregnancy: a role for novel vasodilators. *Br J Anaesth* 2001;87:295-8.

181. Easterling TR, Ralph DD, Schmucker BC. Pulmonary hypertension in pregnancy: treatment with pulmonary vasodilators. *Obstet Gynecol* 1999;93:494-8.
182. Lacassie HJ, Germain AM, Valdis G, Fernandez MS, Allamand F, Lopez H. Management of Eisenmenger syndrome in pregnancy with sildenafil and L-arginine. *Obstet Gynecol* 2004;103:1118-20.
183. Buckland R, Pickett JA. Pregnancy and the univentricular heart: case report and literature review. *Int J Obstet Anesth* 2000;9:55-63.
184. Clark SL, Cotton DB, Pivarnik JM, Lee W, Hankins GDV, Benedetti TJ, et al. Position change and central hemodynamic profile during normal third-trimester pregnancy and postpartum. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:883-7.
185. Gowda RM, Khan IA, Mehta NJ, Vasavada BC, Sacchi TJ. Cardiac arrhythmias in pregnancy: clinical and therapeutic considerations. *Int J Cardiol* 2003;88:129-33.
186. Oakley C, Child A, Jung B, Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular disease during pregnancy. The Task Force on the Management of Cardiovascular Disease During Pregnancy of the European Society of Cardiology. *Euro Heart J* 2003;24:761-81.
187. Connolly HM, Warnes CA. Pregnancy and contraception. In: Gatzoulis MA, Webb GD, Daubeney PEF, editors. *Diagnosis and Management of Adult Congenital Heart Disease*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2003. p. 135-44.
188. Natale A, Davidson T, Geiger MJ, Newby K. Implantable cardioverter-defibrillators and pregnancy: a safe combination? *Circulation* 1997;96:2808-12.
189. Lee MS, Evans SJ, Blumberg S, Bodenheimer MM, Roth SL. Echocardiographically guided electrophysiologic testing in pregnancy. *J Am Soc Echocardiogr* 1994;7:182-6.
190. Gras D, Mabo P, Kermarrec A, Bazin P, Varin C, Daubert C. Radiofrequency ablation of atrioventricular conduction during the 5th month of pregnancy. *Arch Mai Coeur Vaiss* 1992;85:1873-7.
191. Schatz JW, Fischer JA, Lee RF, Lampe RM. Pacemaker therapy in pregnancy for management of sinus bradycardia-junctional tachycardia syndrome. *Chest* 1974;65:461-3.
192. 48. Abramovici H, Faktor JH, Gonen Y, Brandes JM, Amikan S. Maternal permanent bradycardia: pregnancy and delivery. *Obstet Gynecol* 1984;63:381-3.
193. Jaffe R, Gruber A, Fejgin M, Altaras M, Ben-Aderet N. Pregnancy with an artificial pacemaker. *Obstet Gynecol Surv* 1987;42:137-9.

194. Baumgartner H. Reproductive issues in adults with congenital heart disease:arrhythmias during pregnancy: importance, diagnosis and therapy. *Thorac Cardiovasc Surg*2001;49:94-7.
195. Chow TH, Galvin J, McGovern B. Antiarrhythmic drug therapy in pregnancy and lactation. *Am J Cardiol* 1998;82:581-621.
196. Frishman WH, Chesner M. Beta-adrenergic blockers in pregnancy. *Am Heart J* 1988;115:147-52.
197. 53. Lip GYH, Beevers M, Churchill D, Shaffer LM, Beevers DG. Effect of atenolol on birth weight. *Am J Cardiol* 1997;79:1436-8.
198. Ovadia M, Brito M, Hoyer GL, Marcus FI. Human experience with amiodarone in the embryonic period. *Am J Cardiol* 1994;73:316-17.
199. Widerhorn J, Bhanadari AK, Bughi S, Rahimtoola SH, Elkayam U. Fetal and neonatal adverse effects profile of amiodarone treatment during pregnancy. *Am Heart J*1991 ;22:1162-5.
200. Veldman GR, Connolly HM, Grogan M, Ammash NM, Wames CA. Outcomes of pregnancy in women with tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:174-80.
201. Connolly HM, Wames CA. Ebstein's anomaly: outcome of pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1194-8.
202. Connolly HM, Grogan M, Wames CA. Pregnancy among women with congenitally corrected transposition of great arteries. *J Am Coll Cardiol* 1999;6:1692-5.
203. Genoni M, Jenni R, Hoerstrup SP, Vogt P, Turina M. Pregnancy after atrial repair for transposition of the great arteries. *Heart* 1999;81:276-7.
204. Lao TT, Sermer M, Colman JM. Pregnancy following surgical correction for trans position of the great arteries. *Obstet Gynecol* 1994;83:665-8.
205. Clarkson PM, Wilson NJ, Neutze JM, North RA, Calder AL, Barratt-Boyes BG. Outcome of pregnancy after the Mustard operation for transposition of the great arteries with intact ventricular septum. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:190-3.
206. Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S, Hsia J, Oakley CM, Hosenpud JD, et al. Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review. *JAMA* 2000;283:1183-8.
207. Hibbard JU, Lindheimer M, Lang RM. A modified definition for peripartum cardiomyopathy and prognosis based on echocardiography. *Am J Obstet Gynecol* 1999;94:311-16.
208. Lampert MB, Weinert L, Hibbard J, Korcarz C, Lindheimer M, Lang RM. Contractile reserve in patients with peripartum cardiomyopathy and recovered left ventricular function. *Obstet Gynecol* 1997;176:189-95.
209. Elkayam U. Pregnant again after peripartum cardiomyopathy: to be or not to be? *Eur Heart J*2002;23:753-6.

210. Elkayam U, Akhter MW, Singh H, Khan S, Bitar F, Hameed A, et al. Pregnancy-associated cardiomyopathy: clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. *Circulation* 2005; 117:2050-5.
211. Midei MG, DeMent SH, Feldman AM, Hutchins GM, Baughman KL. Peripartum myocarditis and cardiomyopathy. *Circulation* 1990;81:922-8.
212. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:1077-84.
213. Bultmann BD, Klingel K, Nabauer M, Wallwiener D, Kandolf R. High prevalence of viral genomes and inflammation in peripartum cardiomyopathy. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:363-5.
214. Sliwa K, Forster O, Libhaber E, Fett JD, Sundstrom JB, Hilfiker-Kleiner D, et al. Peripartum cardiomyopathy: inflammatory markers as predictors of outcome in 100 prospectively studied patients. *Eur Heart J* 2006;27:441-6.
215. Kaemmerer H. Aortic coarctation and interrupted aortic arch. In: Gatzoulis MA, Webb GD, Daubeney PEF, editors. *Diagnosis and Management of Adult Congenital Heart Disease*. London: Churchill Livingstone; 2003. p. 253-65.
216. Beauchesne LM, Connolly HM, Ammass NM, Warnes CA. Coarctation of the aorta: outcome of pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1728-33.
217. Stem HC, Locher D, Wallnofer K, Weber F, Scheid KF, Emmrich P, et al. Noninvasive assessment of coarctation of the aorta: comparative measurements by two-dimensional echocardiography, magnetic resonance, and angiography. *Pediatr Cardiol* 1991;12:1-5.
218. Stewart AB, Ahmed R, Travill CM, Newman CG. Coarctation of the aorta life and health 20-44 years after surgical repair. *Br Heart J* 1993;69:65-70.
219. Presbitero P, Demarie D, Villani M, Perinetti EA, Riva G, Orzan F, et al. Long term results (15-30 years) of surgical repair of aortic coarctation. *Br Heart J* 1987;57:462-7.
220. Siu SC, Sermer M, Colman JM, Alvarez AN, Mercier LA, Morton BC, et al. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation* 2001;104:515-21.
221. Barr M. Teratogen update: angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Teratology* 1994;50:399-409.
222. Kupferminc MJ, Lessing JB, Jaffa A, Vidne BA, Peyser MR. Fetomaternal blood flow measurements and management of combined coarctation and aneurysm of the thoracic aorta in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:398-402.
223. Kelly D, Amadi A. Serial pressure gradients across a thoracic coarctation of the aorta during pregnancy. *Eur J Echocardiogr* 2005;6:288-90.

224. Knyshov GV, Sitar LL, Glagola MD, Atamanyuk MY. Aortic aneurysms at the site of the repair of coarctation of the aorta: a review of 48 patients. *Ann Thorac Surg* 1996;61:935-9.
225. Rose V, Gold RJM, Lindsay G, Allen M. A possible increase in the incidence of congenital heart defects among the offspring of affected parents. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:376-82.
226. Cecconi M, Manfrin M, Moraca A, Zanoli R, Colonna PL, Bettuzzi MG. et al. Aortic dimensions in patients with bicuspid aortic valve without significant valve dysfunction. *Am J Cardiol* 2005;95:292-1.
227. Ostberg JE, Brookes JA, McCarthy C, Halcox J, Conway GS. A comparison of echocardiography and magnetic resonance imaging in cardiovascular screening of adults with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5966-71.
228. Nagel TC, Tesch LG. ART and high risk patients. *Fertil Steril* 1997;68:748-9.
229. Germain DP, Herrera-Guzman Y, Vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Ann Genet* 2004;47:1-9.
230. Lurie S, Manor M, Hagay ZJ. The threat of type IV Ehlers-Danlos syndrome on maternal well-being during pregnancy: early delivery may make the difference. *J Obstet Gynaecol* 1998; 18:245-8.

