



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**"ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΕΜΒΡΥΟΠΑΘΕΙΑΣ ΑΠΟ
ΚΟΥΜΑΡΙΝΙΚΑ ΑΝΑ ΤΡΙΜΗΝΟ ΚΥΗΣΗΣ"**

υπό

ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΦΙΛΙΠΠΟΥ

Ειδικευόμενη Καρδιολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2021

Επιβλέποντες:

Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής *Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας- (*Επιβλέπων*)
2. Αθανάσιος Γιαννούκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Σταυρούλα Τσιάρα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Αναπληρωματικό μέλος:

Γεώργιος Κούβελος, Επίκουρος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

"FREQUENCY OF COUMARIN EMRYOPATHY PER TRIMESTER OF PREGNANCY"

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την Διδάκτορα κ.Λευκού και τον Καθηγητή κ.Ματσάγκα για την καθοδήγηση, την υπομονή και την υποστήριξη στην προσπάθειά μου να εκπονήσω την παρούσα διπλωματική εργασία, παρόλες τις άνευ προηγουμένου δυσκολίες που αντιμετωπίζουμε εν μέσω της COVID-19 πανδημίας.

Περίληψη

Εισαγωγή

Η εμβρυοπάθεια είναι αδιαμφισβήτητα μία σημαντική επιπλοκή της χρήσης κουμαρινικών αντιπηκτικών κατά τη διάρκεια της κύησης, η οποία μπορεί να επηρεάσει σε άλλοτε άλλο βαθμό τις θεραπευτικές αποφάσεις που αφορούν αυτόν τον ευαίσθητο πληθυσμό ασθενών.

Στόχος

Η διερεύνηση α) της συχνότητας εμφάνισης εμβρυοπάθειας από κουμαρινικά αντιπηκτικά ανά τρίμηνο κύησης και β) της ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ της δόσης του κουμαρινικού και της εμφάνισης εμβρυοπάθειας.

Μεθοδολογία

Αναζητήσαμε στη βιβλιογραφική βάση δεδομένων του MEDLINE μελέτες παρατήρησης που δημοσιεύτηκαν από το 1986 ως τον Φεβρουάριο του 2021. Από τις αρχικές 255 δημοσιεύσεις που βρήκαμε προχωρήσαμε σε πλήρη ανάγνωση των 76 και τελικά εντάξαμε στη συστηματική ανασκόπηση τις 24 από αυτές. Τα δεδομένα που αποσπάσαμε από αυτές τις μελέτες αφορούσαν τη συχνότητα της εμβρυοπάθειας από κουμαρινικά όταν αυτά χορηγούνται α) σε όλη την κύηση ή β) μόνο στο β' και γ' τρίμηνο με αντικατάστασή τους από κλασική ηπαρίνη (UFH) ή ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (HXMB) κατά την περίοδο μεταξύ 6^{ης} και 12^{ης} εβδομάδας.

Αποτελέσματα

Το ποσοστό της εμβρυοπάθειας από κουμαρινικά είναι χαμηλό όταν τα τελευταία χρησιμοποιούνται σε όλη την κύηση και εξαλείφεται σχεδόν όταν τα κουμαρινικά αντικαθίστανται στο α' τρίμηνο από παράγωγα ηπαρίνης. Όσον αφορά την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ της δόσης του VKA και της εμφάνισης εμβρυοπάθειας τα αποτελέσματα είναι αμφιλεγόμενα με τις περισσότερες μελέτες να τείνουν προς την παρουσία μίας τέτοιας συσχέτισης έως ένα βαθμό.

Συμπεράσματα

Η εμβρυοπάθεια είναι μία μάλλον υπερεκτιμημένη επιπλοκή της χρήσης κουμαρινικών αντιπηκτικών κατά την κύηση, αφού η συχνότητα εμφάνισής της είναι μικρή (2,5%

των ζώντων νεογνών) και προκαλείται μόνο από τη χρήση τους στο πρώτο τρίμηνο, γεγονός που καθιστά τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (VKA) μία ελκυστική θεραπευτική επιλογή κατά την κύηση ιδίως σε έγκυες γυναίκες με υψηλό θρομβοεμβολικό κίνδυνο, όπως συμβαίνει επί παρουσίας μεταλλικής καρδιακής βαλβίδας. Το αν η εμβρυοπάθεια είναι δόσοεξαρτώμενη μένει να αποδειχθεί από μεγάλες καλά σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες.

Λέξεις- Κλειδιά:

εμβρυοπάθεια από κουμαρινικά- εμβρυοπάθεια από βαρφαρίνη- εμβρυϊκό σύνδρομο βαρφαρίνης- εγκυμοσύνη- κουμαρινικά αντιπηκτικά- ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ

Abstract

Background

Embryopathy is undoubtedly a significant complication of using coumarin derivatives during pregnancy, which can influence the treatment decisions in that sensitive population of patients.

Aim

To investigate a) the frequency of coumarin embryopathy per trimester of pregnancy and b) whether coumarin embryopathy is dose-dependent.

Methods

We searched MEDLINE database for observational studies published between 1986 and February 2021. We screened 255 publications, then reviewed 76 full texts and finally included in our systematic review 24 of them. The extracted data concerned the frequency of coumarin embryopathy when these anticoagulants were used either throughout pregnancy or during only the second and third trimester of gestation, when they were substituted by unfractionated heparin (UFH) or low molecular weight heparin (LMWH).

Results

The occurrence of coumarin embryopathy is low when coumarin products are used throughout pregnancy and even eliminated when they are replaced by heparin derivatives during the first trimester. As far as the dose-dependence of coumarin embryopathy is concerned, the results of most studies are controversial tending to support such a correlation to some extent.

Conclusions

Embryopathy is a rather overestimated complication of using coumarin anticoagulants during pregnancy, since embryopathy frequency is low (2,5% of livebirths) and caused when the fetuses are exposed to these drugs only during the first trimester. This fact makes vitamin K antagonists (VKA) an attractive treatment option during pregnancy especially in women at high thromboembolic risk as is the presence of a mechanical heart valve. Whether embryopathy is dose-dependent remains to be proved from large well-designed prospective studies.

Key words:

coumarin embryopathy- warfarin embryopathy- fetal warfarin syndrome- pregnancy- coumarin anticoagulants- vitamin K antagonist

Πίνακας Περιεχομένων

Συντομογραφίες-ακρωνύμια.....8

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή.....9

1.1 (Περιγραφή νόσου)9

1.2 (Παρόμοιες δημοσιεύσεις που διαπραγματεύονται ερώτημα)19

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία27

2.1 Στόχος μελέτης27

2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού27

2.3 Στρατηγική αναζήτησης ή περιγραφή μεθοδολογίας μελέτης.....28

2.4 Εξαγωγή δεδομένων30

2.5 Ορισμοί30

Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα35

3.1 Επιλογή μελετών.....35

3.2 Επιλογή ασθενών35

3.3 Σύνθεση αποτελεσμάτων37

Κεφάλαιο 4 Συζήτηση.....41

Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα43

Σύνοψη Διατριβής43

Βιβλιογραφία44

Συντομογραφίες - Ακρωνύμια	
HXMB	Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους
ΚΝΣ	Κεντρικό νευρικό σύστημα
ΦΘΕΝ	Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος
ΑF	Atrial fibrillation
aPTT	Activated partial thromboplastin time
AHA/ACC	American Heart Association/American College of Cardiology
BCR	British Corrected Ratio
BGP	Bone Gla protein
CDPX	Chondrodysplasia punctata X-linked
DOACs	Direct oral anticoagulants
ESC	European Society of Cardiology
GST	Galactocerebrocidesulfotransferase
HIT	Heparin induced thrombocytopenia
INR	International normalized ratio
IU	International units
iv	Intravenous
MGP	Matrix Gla protein
PAI 1-2	Plasminogen activator inhibitor 1-2
PT	Prothrombin time
RCT	Randomized controlled trial
sc	Subcutaneous
UFH	Unfractionated heparin
VKA	Vitamin K antagonist
vs	versus

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

Η ανάγκη χρήσης αντιπηκτικών στην εγκυμοσύνη

Η φυσιολογική εγκυμοσύνη συνοδεύεται από αλλαγές στην αιμόσταση που προκαλούν υπερπηκτική κατάσταση που βοηθά στην πρόληψη πιθανής αιμορραγίας κατά τον τοκετό ή την αποβολή. Οι περισσότεροι παράγοντες πήξης συνήθως αυξάνονται κατά την εγκυμοσύνη, μαζί με ταυτόχρονη μείωση των αντιπηκτικών και της ινωδολυτικής δραστηριότητας. Συγκεκριμένα, υπάρχει αυξημένη συγκέντρωση των παραγόντων VII, VIII, X και von Willebrand¹. Παράλληλα, υπάρχει μείωση των αντιπηκτικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένης της ελεύθερης και ολικής πρωτεΐνης S, καθώς και μειωμένη δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της πρώιμης εγκυμοσύνης. Αν και τα επίπεδα της πρωτεΐνης C παραμένουν αμετάβλητα², υπάρχει αύξηση της αντοχής στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C, εν μέρει λόγω αρκετών τροποποιητών όπως η παρουσία μετάλλαξης του παράγοντα V Leiden, η δημιουργία θρομβίνης και η παρουσία αντιφωσfolιπιδικών αντισωμάτων³. Η ινωδόλυση μειώνεται, κυρίως λόγω μειωμένης δραστηριότητας του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου. Τα επίπεδα αναστολέα ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου 1 (PAI-1) καθώς και τα επίπεδα PAI-2, που παράγονται από τον πλακούντα αυξάνονται². Άλλοι δείκτες παραγωγής θρομβίνης περιλαμβάνουν αυξημένα σύμπλοκα θρομβίνης-αντιθρομβίνης, θραύσματα προθρομβίνης 1 και 2, μέγιστη παραγωγή θρομβίνης και αυξημένα επίπεδα D-διμερούς²⁻⁴. Όλες αυτές οι αλλαγές έχουν ως αποτέλεσμα μία υπερπηκτική κατάσταση κύησης η οποία ενδέχεται να μην επιστρέψει στο φυσιολογικό για τουλάχιστον 8 εβδομάδες μετά τον τοκετό,⁵ και οδηγεί σε αύξηση 3 φορές έως 4 φορές στον αρτηριακό θρομβοεμβολισμό (εγκεφαλικά επεισόδια και έμφραγμα του μυοκαρδίου) και 4 φορές έως 5 φορές στο φλεβικό θρομβοεμβολισμό κατά τη διάρκεια της κύησης και σε 20 φορές περαιτέρω αύξηση του κινδύνου μετά τον τοκετό σε σύγκριση με τον αριθμό των μη εγκύων γυναικών⁶⁻⁸. Ο συνολικός επιπολασμός των θρομβοεμβολικών συμβάντων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι περίπου 2 ανά 1000 γεννήσεις^{1,7-9}. Τα περισσότερα (έως 80%) περιστατικά θρόμβωσης είναι φλεβικά και τα υπόλοιπα από αυτά τα συμβάντα είναι αρτηριακά^{8,9}.

Οι κυριότερες ενδείξεις για χορήγηση θεραπευτικής αντιπηκτικής αγωγής στην κύηση είναι οι εξής:

α) η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος/ΦΘΕΝ (πνευμονική εμβολή ή εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση), η οποία παραμένει μία από τις κυρίαρχες αιτίες μητρικής θνησιμότητας στις αναπτυγμένες χώρες^{10,11}. Ο κίνδυνος ΦΘΕΝ είναι υψηλότερος στις έγκυες (10-25 φορές) συγκριτικά με τις μη έγκυες γυναίκες ίδιας ηλικίας, αυξάνεται κατά τη διάρκεια της κύησης και κορυφώνεται στην postpartum περίοδο¹². Η πιθανότητα ΦΘΕΝ πολλαπλασιάζεται μάλιστα επί συνύπαρξης επιπρόσθετων παραγόντων κινδύνου όπως για παράδειγμα η εξωσωματική γονιμοποίηση, το προηγούμενο επεισόδιο ΦΘΕΝ, η παχυσαρκία, η προεκλαμψία, η postpartum αιμορραγία και η καισαρική τομή^{13,14}.

β) η τοποθέτηση μεταλλικής καρδιακής βαλβίδας, η οποία είναι ωστόσο σπάνια σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Μία μαζική, εθνική μελέτη του 1988 στις ΗΠΑ ανέφερε ότι η επίπτωση των προσθετικών βαλβίδων κυμαινόταν από 0,2 ανά 1000 άτομα ηλικίας 44 ετών ή νεότερων έως περίπου 5,3 ανά 1000 άτομα ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτερων¹⁵. Τα 2/3 των βαλβίδων που εμφυτεύονται σε νεαρή ηλικία είναι μεταλλικές και ο κυριότερος λόγος για την τοποθέτησή τους είναι η ρευματική καρδιακή νόσος¹⁶. Παρόλο που η επίπτωση της ρευματικής νόσου μειώνεται όσο περνάνε οι δεκαετίες, η πρόοδος που σημειώνεται στην αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών παθήσεων επιτρέπει σε περισσότερους ασθενείς με συγγενείς καρδιοπάθειες να επιβιώνουν ως την ενηλικίωση με αποτέλεσμα έναν όλο και μεγαλύτερο πληθυσμό νεαρών ενηλίκων με προσθετικές μεταλλικές βαλβίδες που απαιτούν μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή^{15,17}. Λόγω αλλαγών στην αιμόσταση και πήξη, η εγκυμοσύνη σε γυναίκες με μηχανικές καρδιακές βαλβίδες έχει υψηλό ποσοστό θρομβοεμβολικών επιπλοκών^{8,9}. Προγενέστερες δημοσιευμένες μελέτες ανέφεραν θρομβοεμβολικά συμβάντα στο 7% έως 23% αυτών των περιπτώσεων^{18,19}. Οι μισοί από αυτούς είχαν θρόμβωση βαλβίδων, οδηγώντας σε υψηλή θνησιμότητα. Πιο πρόσφατες αναφορές, συμπεριλαμβανομένων κυρίως γυναικών με νέας γενιάς, λιγότερο θρομβογόνων μηχανικών καρδιακών βαλβίδων, έχουν περιγράψει τη μητρική θνησιμότητα μεταξύ 1% και 4%, με τους περισσότερους θανάτους να οφείλονται σε θρομβωτικές επιπλοκές²⁰.

γ) η κολπική μαρμαρυγή, η οποία σχετίζεται με έναν υψηλό θρομβοεμβολικό κίνδυνο ιδιαίτερα επί παρουσίας κλινικά σημαντικής στένωσης μιτροειδούς βαλβίδας. Γενικά, παρατηρείται αυξημένη συχνότητα αρρυθμιών τη διάρκεια της κύησης τόσο σε υγιείς γυναίκες όσο και σε γυναίκες με δομική καρδιοπάθεια, ειδικά όταν η καρδιακή παροχή αυξάνεται κατά 30% έως 50%²¹⁻²³. Ωστόσο, η συχνότητα εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής κατά την εγκυμοσύνη είναι χαμηλή και είναι συνήθως δευτερογενής σε συγγενή ή ρευματική βαλβιδική νόσο, υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, θυρεοειδική νόσο ή σύνδρομο προδιέγερσης²³⁻²⁵. Εντούτοις, μπορεί να αντιπροσωπεύει ένα καλοήθες μεμονωμένο επεισόδιο αρρυθμίας σε έγκυο γυναίκα με φυσιολογική καρδιά²⁵.

Αντιπηκτική αγωγή στην κύηση

Οι καρδιακές παθήσεις επιπλέκουν το 0,9% έως 3,7% όλων των κύσεων αποτελώντας έναν από τους κυριότερους παράγοντες μητρικής και εμβρυϊκής νοσηρότητας και θνητότητας²⁶. Ωστόσο, τα προβλήματα στην κύηση απορρέουν όχι μόνο από τη νόσο καθ' εαυτή αλλά και από τη θεραπεία της²⁷. Συγκεκριμένα, η θεραπεία με αντιπηκτική αγωγή κατά την κύηση μπορεί να προκαλέσει τερατογένεση, αποβολές, μητρικές και εμβρυϊκές αιμορραγίες ήπιας βαρύτητας έως θανατηφόρες^{19,27}. Ακόμη και η ίδια η διαχείριση της αντιπηκτικής αγωγής σε αυτόν τον ευαίσθητο πληθυσμό ασθενών είναι ιδιαίτερα πολύπλοκη λόγω δυσκολίας στη ρύθμιση της δόσης, αναγκαιότητας για συνεχές monitoring και λόγω αναγκαιότητας για τροποποίηση αυτής της αγωγής περί την περίοδο του τοκετού, ο οποίος μπορεί να έχει προβλεπτή έναρξη ή να περιπλέκει τη χρήση της νευραξονικής αναισθησίας για τη διαχείριση του πόνου^{27,28}. Προκειμένου λοιπόν να περιοριστούν οι επιπλοκές και οι δυσχέρειες από τη χρήση αντιπηκτικών κατά την κύηση είναι μείζονος σημασίας η ορθή επιλογή αντιπηκτικών ανάλογα με την πάθηση.

Οι κυριότερες κατηγορίες αντιπηκτικών που χρησιμοποιούνται στην κύηση είναι οι εξής:

Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη ή κλασική ηπαρίνη

Η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη θεωρείται παραδοσιακά το φάρμακο επιλογής για την πρόληψη και τη θεραπεία θρομβωτικών διαταραχών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης⁸. Η ηπαρίνη δεσμεύεται στην αντιθρομβίνη προκαλώντας αλλαγή της

επιφανείας και απενεργοποίηση της θρομβίνης. Η δέσμευση στην αντιθρομβίνη, μπλοκάρει πολλούς διαφορετικούς παράγοντες του καταρράκτη πήξης, αλλά δύο κυριαρχούν: η θρομβίνη (Παράγοντας IIa) και ο Παράγοντας Xa. Απενεργοποιώντας τη θρομβίνη, εμποδίζεται η μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες. Αυτό αποτρέπει το σχηματισμό θρόμβων και παρατείνει το χρόνο πήξης του αίματος. Η ηπαρίνη δεν επηρεάζει το χρόνο αιμορραγίας, αλλά παρατείνει το χρόνο που χρειάζεται το αίμα για να πήξει²⁹. Η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη δε διαπερνά τον πλακούντα και ως εκ τούτου προσφέρει μικρό άμεσο κίνδυνο για το έμβρυο³⁰. Ωστόσο, η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη έχει πολλά μειονεκτήματα όπως η προκαλούμενη από ηπαρίνη θρομβοπενία (HIT)³¹ και η οστεοπενία, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε συμπτωματικό σπονδυλικό κάταγμα σε περίπου 2% των γυναικών³². Επιπλέον, η αύξηση του όγκου κατανομής που προκαλείται από αύξηση 40% έως 50% στον όγκο του αίματος της μητέρας, καθώς και η αύξηση της πειραματικής διήθησης, οδηγούν σε αύξηση της νεφρικής απέκκρισης των ενώσεων ηπαρίνης, οδηγώντας σε μικρότερο χρόνο ημιζωής και χαμηλότερη μέγιστη συγκέντρωση ενώσεων ηπαρίνης στο πλάσμα και την ανάγκη χρήσης υψηλότερων δόσεων και συχνότερης χορήγησης^{8,29,30}. Η συχνότητα εμφάνισης από την ηπαρίνη προκαλούμενης θρομβοπενίας είναι χαμηλή κατά την εγκυμοσύνη, αλλά ο κίνδυνος είναι άγνωστος^{8,31}.

Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους

Η θεραπεία με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους κατά την εγκυμοσύνη είναι μία ελκυστική εναλλακτική λύση των ανταγωνιστών βιταμίνης K και της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης³³. Η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους έχει ανώτερη υποδόρια απορρόφηση και βιοδιαθεσιμότητα (90% έναντι 10%) και 2 φορές έως 4 φορές μεγαλύτερη ημιζωή²⁹. Επειδή η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους δε συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, μπορεί να σχετίζεται με μία πιο προβλέψιμη απόκριση δόσης σε σύγκριση με τη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη³⁴⁻³⁶. Παρόμοια με τη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη και λόγω της επιταχυνόμενης κάθαρσης, η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους έχει μικρότερο χρόνο ημιζωής και χαμηλότερη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης από ό, τι σε μη έγκυες γυναίκες, και ως εκ τούτου απαιτεί χορήγηση σε υψηλότερες δόσεις και μερικές φορές πιο συχνή χορήγηση^{8,34,35}. Σε μη έγκυες ασθενείς, η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους έχει συσχετιστεί με λιγότερες παρενέργειες από τη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη^{33,37}. Πιθανά πλεονεκτήματα της ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους περιλαμβάνουν

λιγότερη αιμορραγία, πιο προβλέψιμη και σταθερή απόκριση και χαμηλότερο κίνδυνο προκαλούμενης από την ηπαρίνη θρομβοπενίας και οστεοπενίας^{33,37}. Ωστόσο, σε μια τυχαιοποιημένη δοκιμή χαμηλής δόσης μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης έναντι ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους για θρομβοπροφύλαξη κατά την εγκυμοσύνη, δεν υπήρχε διαφορά στην επίπτωση κλινικά σημαντικής απώλειας οστού (2% -2,5%) μεταξύ των γυναικών που λάμβαναν μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη σε σύγκριση με αυτές που έλαβαν ενοξαπαρίνη³⁸. Τα μειονεκτήματα της ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους είναι ο μακρύτερος χρόνος ημιζωής και η αδυναμία να αντιστραφεί πλήρως η επίδρασή της, ζητήματα που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας κατά τον τοκετό^{8,29}.

Κουμαρινικά αντιπηκτικά

Τα παράγωγα κουμαρίνης (ενώσεις 4-υδροξικουμαρίνης) είναι από του στόματος αντιπηκτικά που εμποδίζουν τη βιταμίνη Κ να δρα ως συμπάροντας στην ηπατική σύνθεση των εξαρτώμενων από τη βιταμίνη Κ παραγόντων πήξης II, VII, IX και X (καθώς και των φυσικών αντιπηκτικών, πρωτεΐνες C και S)^{39,40}. Ονομάζονται επίσης ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (VKA). Τα διαθέσιμα παράγωγα κουμαρίνης είναι η ασενοκουμαρόλη, η φαινοπροκουμόνη και η βαρφαρίνη⁴¹. Τα παράγωγα κουμαρίνης απορροφώνται σχεδόν πλήρως στο γαστρεντερικό σωλήνα και δεσμεύονται στην αλβουμίνη περισσότερο από 95%^{39,40}. Επειδή η δράση του φαρμάκου βασίζεται στην αναστολή της σύνθεσης των παραγόντων πήξης, χρειάζονται 1-3 ημέρες για να μειωθούν αποτελεσματικά οι συγκεντρώσεις στο αίμα και το φάρμακο να καταστεί αποτελεσματικό^{39,42}. Τα κουμαρινικά οξειδώνονται στο ήπαρ και απεκκρίνονται από τους νεφρούς^{39,42}. Ο χρόνος ημίσειας αποβολής είναι 24 ώρες για την ασενοκουμαρόλη, 36 ώρες για τη βαρφαρίνη και 150 ώρες για τη φαινοπροκουμόνη^{39,42}. Η αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα μπορεί να συμβεί μέσω του ανταγωνισμού, των οξειδωτικών ενζύμων στο ήπαρ καθώς και της σύνδεσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος^{39,40}. Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ είναι οι προτιμώμενοι παράγοντες για μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή σε μη έγκυες γυναίκες με μηχανική βαλβίδα καρδιάς, αλλά μπορεί να έχουν επιβλαβείς επιδράσεις στο έμβryo^{8,43}. Όταν χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κρίσιμης περιόδου για την οργανογένεση, την τέταρτη έως την ενδέκατη εβδομάδα μετά τη σύλληψη, υπάρχει 15% έως 56% αναφερόμενος κίνδυνος αποβολής και, ανάλογα με την περίπτωση, 1% έως 30% κίνδυνος συγγενών ανωμαλιών⁴⁴. Η μεταφορά των κουμαρινικών μέσω του πλακούντα

αργότερα κατά την εγκυμοσύνη μπορεί να οδηγήσει σε εμβρυϊκή αιμορραγία ή θνησιγένεια και οι μακροπρόθεσμες συνέπειες περιλαμβάνουν αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων νευρολογικών επιπτώσεων^{8,44}.

DOACS

Τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη, νταμπιγκαντράνη) αντενδείκνυνται τόσο στην κύηση όσο και στο θηλασμό εξ' αιτίας αυξημένων αναπαραγωγικών κινδύνων όπως προέκυψε από μελέτες που διενεργήθηκαν σε ζώα και αποκάλυψαν υψηλά ποσοστά αποβολών, εμβρυϊκών ανωμαλιών και καθυστερημένης ανάπτυξης⁴⁵. Τα αποτελέσματα αυτά εγείρουν σοβαρό προβληματισμό ως προς την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των εν λόγω αντιπηκτικών στο ανθρώπινο είδος. Ο κίνδυνος αυτός είναι σαφέστερα πιο υψηλός σε γυναίκες με προσθετικές βαλβίδες, καθώς η χρήση DOAC παρουσία μεταλλικής βαλβίδας σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά θρομβοεμβολικών και αιμορραγικών επιπλοκών τόσο σε έγκυες γυναίκες όσο και στο γενικό πληθυσμό⁴⁶.

Λοιπά αντιπηκτικά (fondaparinux, argatroban, danaparoid)

Η χρήση των συγκεκριμένων αντιπηκτικών από έγκυες γυναίκες περιορίζεται ως επί το πλείστον σε καταστάσεις θρομβοπενίας προκαλούμενης από παράγωγα ηπαρίνης (HIT), η οποία όμως παρατηρείται εξαιρετικά σπάνια κατά τη διάρκεια της κύησης^{27,31,47}. Αν ωστόσο αναπτυχθεί HIT θα πρέπει να διακοπεί άμεσα η χορήγηση κλασικής ηπαρίνης (ενοχοποιείται πιο συχνά για την ανάπτυξη του συνδρόμου) ή HXMB και να αντικατασταθεί από άλλης κατηγορίας αντιπηκτικό⁸. Τα κουμαρινικά μόνα τους μπορούν να προκαλέσουν σοβαρή θρόμβωση αν χρησιμοποιηθούν στην οξεία φάση του HIT γι' αυτό και αντενδείκνυνται⁴⁸. Δεν υπάρχει ομοφωνία στην επιστημονική κοινότητα ούτε επίσημες Κατευθυντήριες Οδηγίες από τις διάφορες εταιρείες παγκοσμίως ως προς την ιδανική αντιπηκτική αγωγή που θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις HIT σε έγκυες γυναίκες και πόσο μάλλον παρουσία μεταλλικής προσθετικής βαλβίδας²⁷.

Το fondaparinux είναι ένας συνθετικός πεντασακχαρίτης που συνδέεται με την αντιθρομβίνη και αυξάνει έτσι τη συγγένεια της με τον παράγοντα X περίπου 300 φορές⁴⁹. Χορηγείται υποδορίως, έχει μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής, γεγονός που επιτρέπει τη χορήγηση του μία φορά ημερησίως, και απεκκρίνεται αποκλειστικά από τους νεφρούς⁴⁹. Στην κύηση χορηγείται με σχετική ασφάλεια καθώς διέρχεται σε μικρό

βαθμό από τον πλακούντα, ενώ αντενδείκνυται στον θηλασμό^{8,50}. Το fondaparinux έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς στην κύηση σε γυναίκες με HIT⁵¹ και υπάρχουν μάλιστα και αναφορές στη βιβλιογραφία για ασφαλή χρήση σε ασθενείς με HIT και μεταλλικές βαλβίδες⁵².

Το argatroban είναι ένας παρεντερικός άμεσος αναστολέας της θρομβίνης που απαιτεί συνεχή ενδοφλέβια έγχυση και monitoring με βάση το aPTT⁵³. Λόγω μικρού μεγέθους είναι πιθανό να διαπερνά τον πλακούντα, αν και δεν έχει μελετηθεί επαρκώς στην κύηση, για το λόγο αυτό περιορίζεται μόνο σε έγκυες με σοβαρές αντιδράσεις στην ηπαρίνη όπως το HIT⁵³⁻⁵⁵.

Το danaparoid είναι ένα χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρινοειδές διαθέσιμο σε πολλές χώρες όμως όχι στις ΗΠΑ. Δε διαπερνά τον πλακούντα αλλά ελλείπει επαρκών δεδομένων για τις επιδράσεις του στην κύηση αξιολογείται μόνο σε έγκυες με HIT⁵⁶.

Εμβρυοπάθεια από κουμαρινικά

Περιγραφή

Η εμβρυοπάθεια από κουμαρινικά, γνωστή και ως εμβρυϊκό σύνδρομο βαρφαρίνης ή εμβρυοπάθεια από βαρφαρίνη, μετά από προγεννητική έκθεση σε ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ αναφέρθηκε για πρώτη φορά από τον Di Saia το 1966⁵⁷. Τα κουμαρινικά ως ουσίες μικρού μοριακού βάρους διασχίζουν εύκολα τον πλακούντα και παράγουν ένα χαρακτηριστικό μοτίβο δυσπλασιών που αφορούν κυρίως το σκελετικό σύστημα, το ρινοφάρυγγα και το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) και λιγότερο συχνά άλλα συστήματα όπως το ουροποιητικό, την καρδιά, τους οφθαλμούς και τους πνεύμονες⁵⁸⁻⁶⁰. Σε μια επισκόπηση οι Van Driel et al.⁶⁰ συνοψίζουν 63 περιπτώσεις εμβρυοπάθειας από κουμαρινικά (55 ζώντα νεογνά, 5 θάνατοι και 3 αυτόματες αποβολές) περιγράφοντας όλο το φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων αυτού του φαρμακολογικού συνδρόμου. Πιο αναλυτικά, οι Van Driel et al. μελέτησαν 57 αναφορές που δημοσιεύτηκαν από 1955, περιγράφοντας 63 περιπτώσεις συγγενών ανωμαλιών μετά από εμβρυϊκή έκθεση σε κουμαρινικά αντιπηκτικά. Από τις 63 περιπτώσεις 51 (81%) είχαν σκελετικές ανωμαλίες. Το πιο συνεπές κλινικό χαρακτηριστικό ήταν η υποπλασία του μεσαίου τμήματος του προσώπου (n 47), συμπεριλαμβανομένης μιας επιπεδωμένης ρινικής ράχης, υποανάπτυξης ή απουσίας του ρινικού διαφράγματος και μίας μικρής μύτης με προς τα άνω στροφή και αυλακώσεις μεταξύ του ακρορρίνιου και

των ρινικών περυγίων. Ανάλογα με τη βαρύτητα της ρινικής υποπλασίας παρατηρήθηκε χοανική στένωση ή ατρησία οδηγώντας σε αναπνευστική δυσχέρεια ή προβλήματα σίτισης (σε 24 από τα 47 παιδιά). Η στικτή ασβεστοποίηση περιγράφηκε σε 32 από τις 63 περιπτώσεις κυρίως στις επιφύσεις των βραχιονίων, των μηριαίων οστών, των σπονδύλων, της πτέρνας, των κυβοειδών οστών και των φαλάγγων των δακτύλων. Ωστόσο, αυτό το ακτινολογικό εύρημα υποχωρεί καθώς οι επιφύσεις ασβεστοποιούνται. Επιπλέον, αναφέρθηκαν περιστατικά φωκομελίας, βραχυδακτυλίας και υποπλαστικών ονύχων. Όσον αφορά τις ανωμαλίες του ΚΝΣ αυτές παρατηρήθηκαν στις 29 από τις 63 περιπτώσεις (περίπου 45%) και αφορούσαν ανωμαλίες των δομών της μέσης γραμμής όπως αγενεσία του μεσολοβίου, σχιζεγκεφαλία, μηνιγγοκήλη, σύνδρομο Dandy-Walker καθώς και μικροκεφαλία, εγκεφαλική ατροφία, υδροκέφαλο ή διάταση των κοιλιών του εγκεφάλου, υποτονία, επιληπτικούς σπασμούς, απώλεια ακοής – όρασης και διανοητική υστέρηση. Επιπρόσθετα, υπήρξαν μερικές περιπτώσεις με διαταραχές από άλλα συστήματα όπως δυσπλασία κάποιου τμήματος του οφθαλμού, συγγενείς καρδιοπάθειες (τετραλογία του Fallot, βατός αρτηριακός πόρος, μεσοκοιλιακή επικοινωνία) δεξιοκαρδία με αναστροφή σπλάγγνων, απουσία του αριστερού και υποπλασία του δεξιού νεφρού, υποσπαδίας, ασπληνία και πνευμονική υποπλασία με αγενεσία του αριστερού διαφράγματος. Τέλος, καταγράφηκαν και κάποιες ήπιες σωματικές ανωμαλίες όπως τα χαμηλά – υποανάπτυκτα αυτιά, η υπερωιοσχιστία, ο υπερτελορισμός και οι θηλές με ευρεία απόσταση μεταξύ τους.



Εικόνα 1. (A) The patient at age 3 years. (B) Hypoplasia of the midface and nose.⁵⁸



Εικόνα 2. Roentgenograph. Note the stippled epiphyseal regions of the femora (De Vries et al. 1993. Warfarin embryopathy: patient, possibility, pathogenesis, and prognosis. Br J Obstet Gynaecol 100:870). Reprinted with permission from Elsevier Science⁶⁰

Για να εκτιμηθεί ο επιπολασμός των συγγενών ανωμαλιών που σχετίζονται με την έκθεση σε κουμαρινικά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης οι Van Driel et al. εξέτασαν 17 μελέτες στις οποίες περιγράφουν συνολικά 979 κύσεις από τις οποίες γεννήθηκαν 689 ζωντανά νεογνά. Βρέθηκε λοιπόν ότι 23 νεογνά παρουσίασαν σκελετικές ανωμαλίες (συμβατές με εμβρυοπάθεια από κουμαρινικά) από 394 νεογνά που γεννήθηκαν ζωντανά από μητέρες που λάμβαναν κουμαρινικά καθόλη τη διάρκεια της κύησης ποσοστό που ανέρχεται στο 6%. Γενικά, οι αναφορές στη βιβλιογραφία ως προς τη συχνότητα αυτού του συνδρόμου ποικίλουν με αναφερόμενα ποσοστά εμβρυοπάθειας από 1% έως 30%

44.

Παθογένεια

Οι αρχικές θεωρίες που αφορούσαν την παθογένεια της εμβρυοπάθειας από κουμαρινικά είχαν ως βάση την αντιπηκτική δράση αυτών των φαρμάκων, η οποία είχε ως αποτέλεσμα τη δημιουργία (μικρών)αιμορραγιών και επακόλουθων ουλών⁶⁰. Ωστόσο, ο μηχανισμός αυτός δεν αποδείχτηκε επαρκής για δύο λόγους. Πρώτον, η κρίσιμη περίοδος για την εμβρυοπάθεια από τα κουμαρινικά είναι η φάση της οργανογένεσης μεταξύ 6ης και 12ης εβδομάδος, ενώ στο έμβryo οι εξαρτώμενοι από τη βιταμίνη Κ παράγοντες πήξης παράγονται μετά τη 12η με 14η εβδομάδα⁶¹ και άρα η δυσλειτουργία των παραγόντων πήξης δεν μπορεί από μόνη της να αποτελεί το αίτιο της εμβρυοπάθειας⁶⁰. Δεύτερον, οι ανωμαλίες του ΚΝΣ ως απότοκο της εμβρυϊκής έκθεσης σε κουμαρινικά παρατηρείται όχι μόνο στο α' τρίμηνο αλλά κυρίως στο β'

και γ' τρίμηνο καταδεικνύοντας την ύπαρξη διττού μηχανισμού πρόκλησης βλάβης αφενός μεν άμεσα από τις ενδοκρανιακές αιμορραγίες και την επακολούθηση ουλοποίηση και αφετέρου μέσω της τροποποίησης της δράσης ενζύμων βασικών για τη λειτουργία του αναπτυσσόμενου εγκεφάλου⁶⁰. Ως γνωστόν, η βιταμίνη Κ είναι απαραίτητο συνένζυμο για τη μετατροπή του γλουταμινικού οξέος πολλών πρωτεϊνών σε γ- καρβοξυγλουταμινικό οξύ, καθιστώντας τις τελευταίες λειτουργικές. Τα κουμαρινικά αναστέλλουν την αναγωγή του εποξειδίου της βιταμίνης Κ μπλοκάροντας έτσι τη μετατροπή της ανενεργούς μορφής της βιταμίνης Κ (εποδεΐδιο) σε ενεργή μορφή (υδροξυκουινόνη – KH₂) και εμποδίζοντας συνεπώς την ενεργοποίηση και των εξαρτώμενων από τη βιταμίνη Κ πρωτεϊνών ⁴¹. Η διαταραχή της λειτουργικότητας των βιτ. Κ-εξαρτώμενων πρωτεϊνών δικαιολογεί και την κατανομή των ανωμαλιών, οι οποίες εντοπίζονται τόσο στο ΚΝΣ όσο και στα οστά και τους χόνδρους. Πιο συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι η εμβρυϊκή έκθεση σε κουμαρινικά προκαλεί μείωση της λειτουργικότητας των bone Gla protein (BGP) και matrix Gla protein (MGP), οι οποίες δρουν φυσιολογικά ως αναστολείς της μεταλλοποίησης στον αναπτυσσόμενο σκελετό⁶². Ομοίως, αναστέλλεται και η βιτ. Κ-εξαρτώμενη οστεοκαλσίνη, η οποία παράγεται από τους οστεοβλάστες και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ορθή μεταλλοποίηση και ωρίμανση των οστών ⁶³. Όσον αφορά το ΚΝΣ, έρευνες υποστηρίζουν την αναστολή από τα κουμαρινικά της galactocerebrocidesulfotransferase (GST) με αποτέλεσμα τη μείωση των σουλφατιδίων που είναι βασικά λιπιδικά συστατικά της μυελίνης των νευρωνικών μεμβράνων ⁶⁴, αλλά και του Gas6, οποίος είναι ένας αυξητικός παράγοντας που δρα ως σύνδεσμος για μια κατηγορία τυροσινικών κινασών (Tyro 3) που είναι υπεύθυνες για την ενδοκυττάρια μετάδοση σημάτων ⁶⁵. Τέλος, αξίζει να αναφερθεί η φαινοτυπική ομοιότητα μεταξύ της εμβρυοπάθειας από κουμαρινικά και της φυλοσύνδετης υπολειπόμενης σπονδυλωτής χονδροδυσπλασίας (chondrodysplasia punctate-CDPX), η οποία χαρακτηρίζεται από συγγενή έλλειψη της αρυσουλφατάσης E ⁶⁶. Οι κοινές κλινικές εκδηλώσεις δικαιολογούνται από μελέτες που έδειξαν in vitro αναστολή της αρυσουλφατάσης E παρουσία υψηλών συγκεντρώσεων βαρφαρίνης ⁶⁷.

Εικόνα 3. Photograph of an infant with midfacial hypoplasia at age 3.5 months. Note the depressed nasal bridge⁶⁰



Πρόγνωση

Η πρόγνωση της εμβρυοπάθειας από κουμαρινικά ποικίλλει ανάλογα με τη βαρύτητα των βλαβών, καθώς διάφορες χειρουργικές παρεμβάσεις μπορούν να εφαρμοστούν προκειμένου να διορθωθούν αισθητικές ή λειτουργικές ανωμαλίες⁵⁸. Τα νεογνά με απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού μπορούν να ανακουφιστούν με χειρουργικές παρεμβάσεις, ενώ και οι μικρές ρινικές χοάνες θα διευρυνθούν με το πέρασμα του χρόνου. Η ρινοπλαστική χειρουργική μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αποκατάσταση της φυσιολογικής εμφάνισης και λειτουργίας της ρινός⁵⁸. Σε περίπτωση ανοικτού βοτάλειου πόρου ή μεσοκολπικής επικοινωνίας μπορεί να επιχειρηθεί διαδερμική ή καρδιοχειρουργική σύγκλειση. Επιπλέον, η σκολίωση που μπορεί να αναπτυχθεί όταν οι σπόνδυλοι προσβάλλονται από στικτή ασβεστοποίηση (stippling) δε δημιουργεί σοβαρά προβλήματα καθώς οι περιοχές της στικτής ασβεστοποίησης ενσωματώνονται στις ασβεστοποιημένες επιφύσεις και μπορεί να μην είναι ορατές μετά τον 1ο χρόνο της ζωής⁵⁸. Σε γενικές γραμμές η εμβρυοπάθεια από κουμαρινικά έχει καλή πρόγνωση στο 50% των περιπτώσεων, ενώ κατά κανόνα τα νεογνά με ανωμαλίες ΚΝΣ ή αιμορραγίες εμφανίζουν τις βαρύτερες εκδηλώσεις οι οποίες μπορεί να είναι ασυμβίβαστες με τη ζωή⁵⁸.

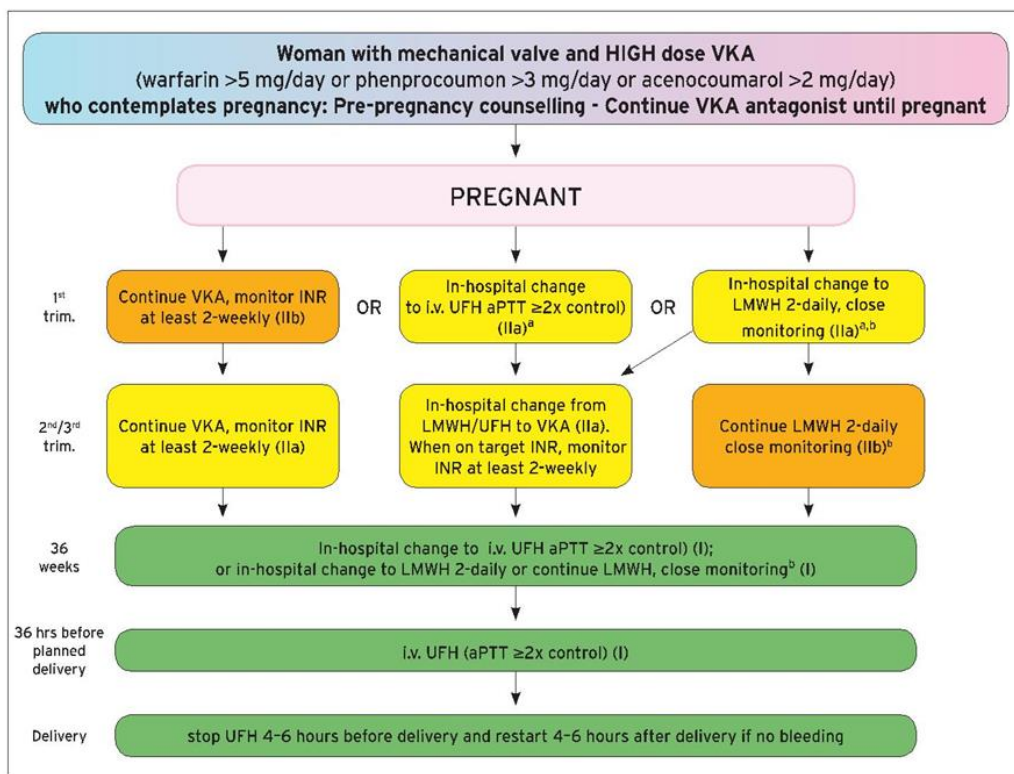
Κατευθυντήριες Οδηγίες

Σε γυναίκες με μηχανικές βαλβίδες η κύηση σχετίζεται με ένα πολύ υψηλό κίνδυνο επιπλοκών που αφορούν τόσο τη μητέρα όσο και το κύημα^{68,69}. Οι μητρικοί κίνδυνοι περιλαμβάνουν αυξημένη θνητότητα, δυσλειτουργία της βαλβίδας, καρδιακή ανεπάρκεια, βαλβιδική θρόμβωση– θρομβοεμβολή και αιμορραγικές επιπλοκές. Οι εμβρυϊκοί κίνδυνοι αφορούν την τερατογένεση, τη θνητότητα και τις αιμορραγίες^{68,69}.

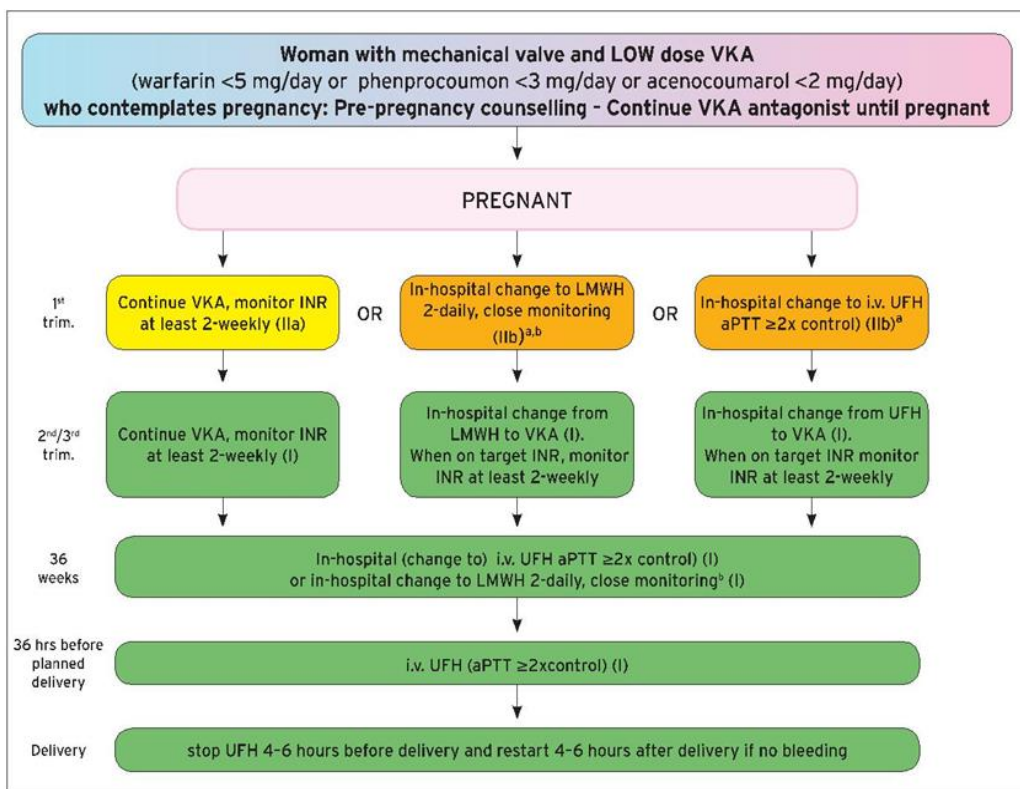
Η ιδανική στρατηγική διαχείρισης της αντιπηκτικής αγωγής κατά τη διάρκεια της κύησης σε γυναίκες με μηχανικές βαλβίδες παραμένει αμφιλεγόμενη. Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ σχετίζονται με μικρότερα ποσοστά μητρικής θνησιμότητας και θρομβοεμβολικών επιπλοκών, αλλά ενοχοποιούνται για περισσότερες αυτόματες αποβολές, ενδομήτριους θανάτους και υψηλότερα ποσοστά εμβρυοπάθειας⁷⁰. Στον αντίποδα, τα παράγωγα ηπαρίνης είτε ΗΧΜΒ είτε η κλασική ηπαρίνη (UFH) παρουσιάζουν μεν υψηλότερα ποσοστά ζωντανών γεννήσεων καθώς δε διέρχονται τον πλακούντα ευθύνονται όμως για υψηλότερη συχνότητα θρομβωτικών επιπλοκών και μητρικής θνησιμότητας^{68,70}. Για το λόγο αυτό η επιλογή της καταλληλότερης αντιπηκτικής αγωγής θα πρέπει να εξατομικεύεται για κάθε έγκυο σταθμίζοντας την προστασία της μητέρας από τις θρομβοεμβολικές επιπλοκές έναντι των κινδύνων τερατογένεσης και θνησιμότητας του κνήματος. Με δεδομένη τη δοσοεξαρτώμενη σχέση της εμβρυϊκής θνησιμότητας και τερατογένεσης οι Κατευθυντήριες Οδηγίες του 2018 της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για τη διαχείριση των καρδιαγγειακών παθήσεων κατά τη διάρκεια της κύησης⁷¹ (Εικόνες 4 και 5- Πίνακας 1) και του 2014 του AHA/American College of Cardiology για τη διαχείριση ασθενών με βαλβιδική καρδιακή νόσο⁷²(Εικόνα 6- Πίνακας 2) συστήνουν τη διατήρηση των κουμαρινικών σε όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εφόσον μπορούν να επιτευχθούν θεραπευτικά επίπεδα σε χαμηλές δοσολογίες δηλαδή ≤ 5 mg βαρφαρίνης, ≤ 2 mg ασενοκουμαρόλης και ≤ 3 mg φαινπροκουμόνης ημερησίως. Εάν η δόση των κουμαρινικών που απαιτείται για την επίτευξη θεραπευτικών επιπέδων υπερβαίνει τις προαναφερθείσες τιμές ή εάν ο ασθενής επιθυμεί να αποφύγει τα κουμαρινικά αντιπηκτικά, οι προτεινόμενες εναλλακτικές αγωγές περιλαμβάνουν την UFH σε αναπροσαρμοζόμενη δόση (με βάση τον εβδομαδιαίο έλεγχο του aPTT) και την ΗΧΜΒ σε αναπροσαρμοζόμενη δόση (με βάση τα αντι-Χα επίπεδα, τα οποία θα πρέπει να ελέγχονται σε εβδομαδιαία βάση με στόχο 0,8 – 1,2 IU/ml 4-6 ώρες μετά τη δόση σε αορτική μεταλλική βαλβίδα ή 1-1,2 IU/ml σε μιτροειδικές ή δεξιών κοιλοτήτων μεταλλικές βαλβίδες, ενώ πολλοί μελετητές υποστηρίζουν και τον έλεγχο των προ-δόσης επιπέδων με στόχο $\geq 0,6$ IU/ml). Τα κουμαρινικά μπορούν να συνεχιστούν με ασφάλεια στο β' και γ' τρίμηνο με μετάβαση εκ νέου σε ηπαρίνη προ του τοκετού. Εάν ο τοκετός αρχίσει ενώ η έγκυος λαμβάνει ακόμη κουμαρινικά ή τα τελευταία έχουν διακοπεί για λιγότερο από 2 εβδομάδες, τότε πρέπει να διενεργηθεί καισαρική τομή προς αποφυγή εμβρυϊκής αιμορραγίας κατά τη διάρκεια του κοιλιακού τοκετού. Οι ευρωπαϊκές οδηγίες συστήνουν με ένδειξη Ic τον προγραμματισμένο τοκετό

προκειμένου να διασφαλιστεί η ασφαλής και αποτελεσματική διαχείριση της peripartum αντιπηκτικής αγωγής σε έγκυες με μεταλλικές βαλβίδες. Αυτές οι γυναίκες πρέπει να νοσηλεύονται προκειμένου να αντικατασταθεί με ασφάλεια το κουμαρινικό αντιπηκτικό από UFH ή HXMB την 36η εβδομάδα υπό στενό monitoring. Ακολούθως, στις 36 περίπου ώρες προ του προγραμματισμένου τοκετού θα πρέπει να λαμβάνουν ενδοφλέβια UFH, η οποία θα διακοπεί 4-6 ώρες προ του τοκετού προς αποφυγή αιμορραγικών επιπλοκών. Η ενδοφλέβια UFH μπορεί να ξαναρχίσει 4-6 ώρες μετά τον τοκετό ανάλογα με τον τύπο του τοκετού (φυσιολογικός ή καισαρική τομή) και αναλόγως της ύπαρξης ή μη αιμορραγικών επιπλοκών. Όσον αφορά την εφαρμογή περιοχικής αναισθησίας αυτή αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά. Η Αμερικανική Εταιρεία Περιοχικής Αναισθησίας⁷³ και η Εταιρεία για την Μαιευτική Αναισθησία και Περιγεννητική Ιατρική⁷⁴ συστήνουν τη διακοπή της ενδοφλέβιας UFH για 4-6 ώρες και της HXMB για 24 ώρες προ της χορήγησης αναισθησίας. Συμπερασματικά, έως σήμερα δεν υπάρχει ομοφωνία για την ιδανική στρατηγική διαχείρισης της αντιπηκτικής αγωγής σε έγκυες γυναίκες με μηχανική βαλβίδα όπως αποδεικνύεται από τη διαφορετικότητα των συστάσεων σε ορισμένα σημεία μεταξύ των διαφόρων επιστημονικών εταιρειών²⁸(Πίνακας 3). Υπάρχουν ποικίλα προτεινόμενα πρωτόκολλα που αφορούν την αντιπηκτική αγωγή σε έγκυες γυναίκες χρησιμοποιώντας κουμαρινικά, HXMB, UFH ή συνδυασμούς αυτών ευνοώντας τυπικά τη χρήση των παράγωγων ηπαρίνης στο πρώτο τρίμηνο προκειμένου να μετριαστούν οι εμβρυϊκοί κίνδυνοι.

Εικόνα 4. Flowchart on anticoagulation in mechanical valves and high-dose VKA



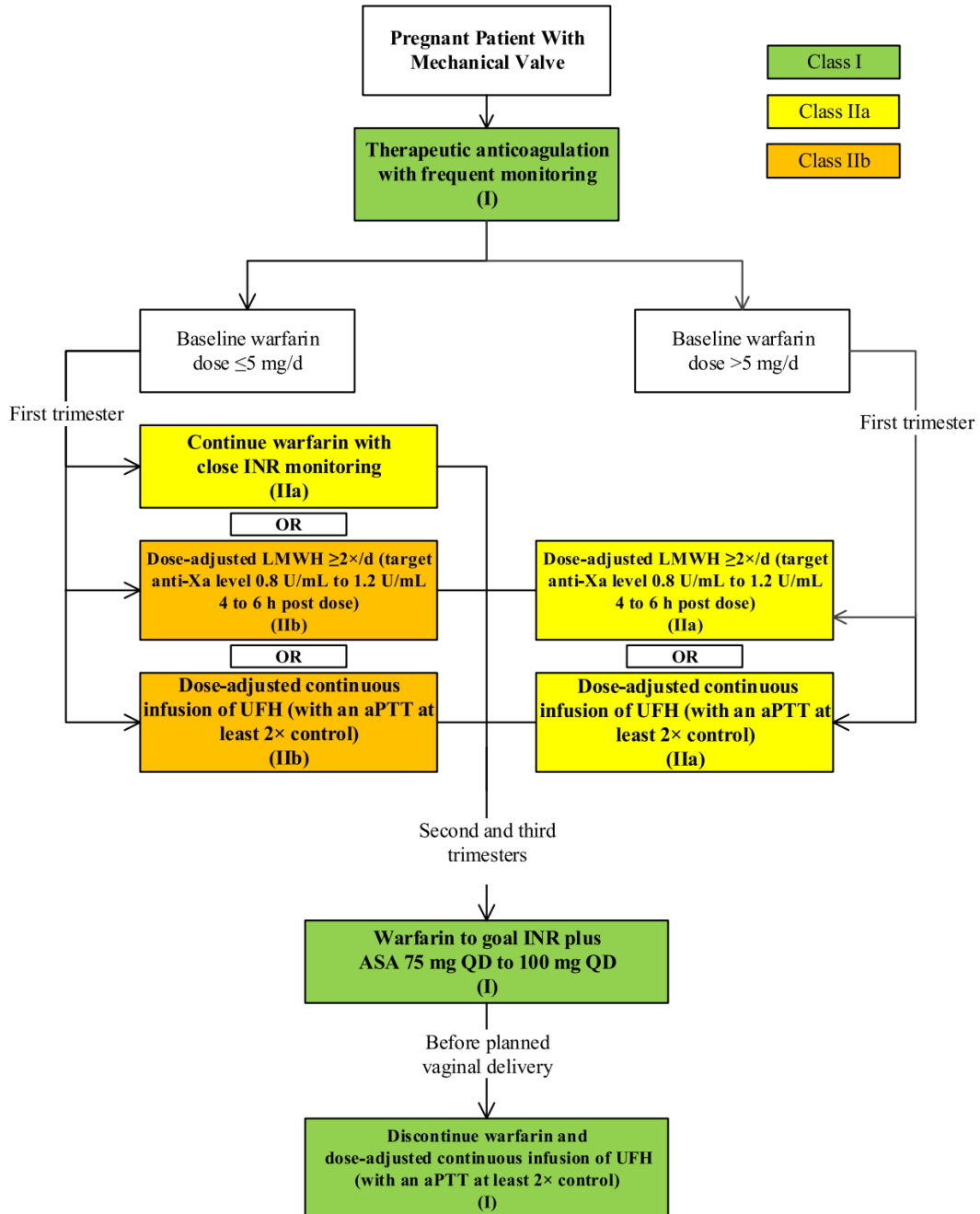
Εικόνα 5. Flowchart on anticoagulation in mechanical valves and low-dose VKA



Πίνακας 1. Συστάσεις της ESC για τη διαχείριση των προσθετικών βαλβίδων

Recommendations for the management of prosthetic heart valves		
Recommendations	Class	Level
It is recommended that the valve prosthesis for a woman contemplating pregnancy is chosen in consultation with a pregnancy heart team.	I	C
It is recommended to manage pregnancy in women with mechanical valves in a centre with a pregnancy heart team.	I	C
If delivery starts while on a VKA or in less than 2 weeks after discontinuation of a VKA, caesarean section is recommended.	I	C
It is recommended to discontinue VKAs and start adjusted-dose intravenous UFH (aPTT > 2x control) or adjusted-dose LMWHc (see separate recommendations) at the 36th week of gestation.	I	C
In pregnant women on LMWH or UFH, it is recommended to perform weekly anti-Xa level monitoring or aPTT monitoring with dose adjustment (within 36 h).	I	C
In pregnant women on a VKA, it is recommended to perform INR monitoring weekly or every 2 weeks.	I	C
In pregnant women with LMWH, it is recommended to target anti-Xa levels 4–6 h post-dose at 0.8–1.2 U/l (aortic valve prosthesis) or 1.0–1.2 IU/mL (mitral and right-sided valve prostheses).	I	C
It is recommended to replace LMWH with intravenous UFH (aPTT > 2x control) at least 36 h before planned delivery. UFH should be continued until 4–6 h before planned delivery and restarted 4–6 h after delivery if there are no bleeding complications.	I	C
It is recommended to anticipate the timing of delivery to ensure safe and effective peripartum anticoagulation.	I	C
Immediate echocardiography is recommended in women with mechanical valves presenting with dyspnoea and/or an embolic event.	I	C
It is recommended to implement changes in the anticoagulation regimen during pregnancy in hospital.	I	C
During the second and third trimesters until the 36th week, VKAs are recommended in women needing a low dose.d	I	C
A bioprostheses should be considered in young women contemplating pregnancy.	II a	C
During the second and third trimesters until the 36th week, VKAs should be considered in women needing a high dose.e	II a	C
Continuation of VKAs should be considered during the first trimester if the warfarin dose required for therapeutic anticoagulation is <5 mg/day (or phenprocoumon <3 mg/day or acenocoumarol <2 mg/day) after patient information and consent.	II a	C
Discontinuation of VKAs between weeks 6 and 12, and replacement with adjusted-dose intravenous UFH (aPTT > 2x control) or adjusted-dose LMWHc twice daily (see separate recommendations), should be considered in patients with a warfarin dose > 5 mg/day (or phenprocoumon >3 mg/day or acenocoumarol >2 mg/day).	II a	C
During the second and third trimesters, LMWHc with anti-Xa level monitoring and dose adjustment (see separate recommendations) may be considered in women who need a high dose of VKAe after patient information and consent.	II b	C
In pregnant women with LMWH, in addition to monitoring peak anti-Xa levels, monitoring pre-dose levels targeted at > 0.6 IU/mL may be considered.	II b	C
LMWH is not recommended when weekly anti-Xa level monitoring and dose-adjustment is not available.	III	C

Εικόνα 6. AHA/ACC Anticoagulation of Pregnant Patients with Mechanical Valves



Πίνακας 2. Συστάσεις της AHA/ACC για τη διαχείριση των προσθετικών βαλβίδων

**AHA/ACC Valvular Heart Disease Guideline
Anticoagulation of pregnant patients with mechanical valves 2014**

Class I

1. Therapeutic anticoagulation with frequent monitoring is recommended for all pregnant patients with a mechanical prosthesis.384,385 (Level of Evidence: B)
2. Warfarin is recommended in pregnant patients with a mechanical prosthesis to achieve a therapeutic INR in the second and third trimesters.386–391 (Level of Evidence: B)
3. Discontinuation of warfarin with initiation of intravenous UFH (with an activated partial thromboplastin time [aPTT] >2 times control) is recommended before planned vaginal delivery in pregnant patients with a mechanical prosthesis. (Level of Evidence: C)
4. Low-dose aspirin (75 mg to 100 mg) once per day is recommended for pregnant patients in the second and third trimesters with either a mechanical prosthesis or bioprosthesis. (Level of evidence: C)

Class IIa

1. Continuation of warfarin during the first trimester is reasonable for pregnant patients with a mechanical prosthesis if the dose of warfarin to achieve a therapeutic INR is 5 mg per day or less after full discussion with the patient about risks and benefits.384,385,390–393 (Level of Evidence: B)
2. Dose-adjusted LMWH at least 2 times per day (with a target anti-Xa level of 0.8 U/mL to 1.2 U/mL, 4 to 6 hours postdose) during the first trimester is reasonable for pregnant patients with a mechanical prosthesis if the dose of warfarin is greater than 5 mg per day to achieve a therapeutic INR.386–389,394,395 (Level of Evidence: B)
3. Dose-adjusted continuous intravenous UFH (with an aPTT at least 2 times control) during the first trimester is reasonable for pregnant patients with a mechanical prosthesis if the dose of warfarin is greater than 5 mg per day to achieve a therapeutic INR.384,385,392 (Level of Evidence: B)

Class IIb

1. Dose-adjusted LMWH at least 2 times per day (with a target anti-Xa level of 0.8 U/mL to 1.2 U/mL, 4 to 6 hours postdose) during the first trimester may be reasonable for pregnant patients with a mechanical prosthesis if the dose of warfarin is 5 mg per day or less to achieve a therapeutic INR.386–389,394–396 (Level of Evidence: B)
2. Dose-adjusted continuous infusion of UFH (with aPTT at least 2 times control) during the first trimester maybe reasonable for pregnant patients with a mechanical prosthesis if the dose of warfarin is 5 mg per day or less to achieve a therapeutic INR.384,385,392 (Level of Evidence: B)

Class III: Harm

1. LMWH should not be administered to pregnant patients with mechanical prostheses unless anti-Xa levels are monitored 4 to 6 hours after administration.387,388,394,395,397 (Level of Evidence: B)

Πίνακας 3. Professional Society Guidelines for Anticoagulation of Mechanical Valves in Pregnancy

Chest Guidelines	AHA/ACC Guidelines	ESC Guidelines
<p>Recommend any of the following (grade 1A):</p> <p>A. Dose-adjusted LMWH twice daily throughout pregnancy (adjusted to achieve goal peak anti-Xa LMWH 4 h post dose)</p> <p>B. Dose-adjusted UFH throughout pregnancy, administered subcutaneously twice daily (adjusted to keep the mid-interval aPTT \geq twice control or to attain an anti-Xa heparin level of 0.35 to 0.70 U/mL)</p> <p>C. UFH or LMWH (as above) until the 13th week, with substitution by vitamin K antagonists until close to delivery when UFH or LMWH is resumed</p>	<p>For women whose baseline warfarin dose is \leq5 mg/d (class 2A):</p> <p>A. Continue warfarin with close INR monitoring throughout pregnancy after a full discussion of risks.</p> <p>B. Dose-adjusted LMWH twice daily for the first trimester (peak anti-Xa 0.8–1.2 U/mL, 4–6 h post dose) followed by warfarin in second and third trimesters</p> <p>C. Dose-adjusted continuous infusion UFH for the first trimester (PTT goal \geq2 control) followed by warfarin in second and third trimesters</p>	<p>For women whose baseline warfarin dose is $<$5 mg/d (class 2A):</p> <p>A. Continuation of OACs should be considered during the first trimester if the therapeutic warfarin dose is \leq5 mg/d</p>
<p>For higher-risk patients (grade 2C) (ie, older generation prosthesis in the mitral position or history of VTE)</p> <p>A. Vitamin K antagonists throughout pregnancy with replacement by UFH or LMWH (as above) close to delivery rather than one of the regimens above</p> <p>B. Consider the addition of low-dose aspirin (75 to 100 mg/d) for high-risk women</p>	<p>For women whose baseline warfarin dose is $>$5 mg/d (class 2A):</p> <p>A. Dose-adjusted LMWH twice daily in the first trimester (peak anti-Xa 0.8–1.2 U/mL 4–6 h post dose) followed by warfarin in second and third trimesters</p> <p>B. Dose-adjusted continuous infusion UFH in the first trimester (PTT goal \geq2 control) followed by warfarin in second and third trimesters</p>	<p>For women whose baseline warfarin dose is $>$5 mg/d (class 2B):</p> <p>A. Dose-adjusted UFH (PTT \geq2 control) or LMWH twice daily (dose adjustment according to weight and peak anti-Xa level 0.6–1.2 IU/mL, 4–6 h post dose) for the first trimester in high-risk patients, given as intravenous infusion</p> <p>B. Continuation of OACs may be considered between weeks 6 and 12 in patients with a therapeutic warfarin dose $>$5 mg/d</p> <p>C. LMWH should be avoided, unless anti-Xa levels are monitored</p>

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία

2.1 Στόχος μελέτης

Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι η διερεύνηση α) της συχνότητας εμφάνισης εμβρυοπάθειας από κουμαρινικά αντιπηκτικά ανά τρίμηνο κύησης και β) της ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ της δόσης του κουμαρινικού και της εμφάνισης της εμβρυοπάθειας.

2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

Η συγκεκριμένη ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια PICO⁷⁵ (population, intervention, control and outcomes, Πίνακας 4). Πιο ειδικά, μετά το αρχικό screening των παραπομπών χρησιμοποιώντας τον τίτλο και την περίληψη ακολούθησε ανάγνωση του πλήρους κειμένου εφόσον μόνο πληρούνταν τα εξής κριτήρια ένταξης:

- α) επρόκειτο για RCTs, προοπτικές ή αναδρομικές μελέτες
- β) αφορούσαν έγκυες γυναίκες με ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή και ιδίως παρουσία μεταλλικής βαλβίδας, η οποία αποτελεί τη βασικότερη ένδειξη για χορήγηση κουμαρινικών αντιπηκτικών
- γ) αφορούσαν έγκυες που λάμβαναν κουμαρινικά είτε σε όλη τη διάρκεια της κύησης είτε μόνο στο β' και γ' τρίμηνο σε δόση προσαρμοσμένη βάσει του PT ή INR ή BCR (British Corrected Ratio)
- δ) περιλάμβαναν την εμβρυοπάθεια ως καταληκτικό σημείο

Αντιθέτως, αποκλείστηκαν από την ανασκόπηση όσες μελέτες ανταποκρίνονταν στις παρακάτω προδιαγραφές:

- α) δεν ήταν γραμμένες στα αγγλικά
- β) δεν υπήρχε πρόσβαση στο πλήρες κείμενο
- γ) επρόκειτο για αναδημοσιεύσεις
- δ) επρόκειτο για case reports , συστηματικές ανασκοπήσεις ή μετα-αναλύσεις
- ε) δεν ανέλυναν το καταληκτικό σημείο του ενδιαφέροντός μας

στ) δεν αφορούσαν το σωστό πληθυσμό ή αφορούσαν κήσεις που δεν παρακολούθηθηκαν ως τον τοκετό

ζ) δεν ανέφεραν με σαφήνεια την παρέμβαση

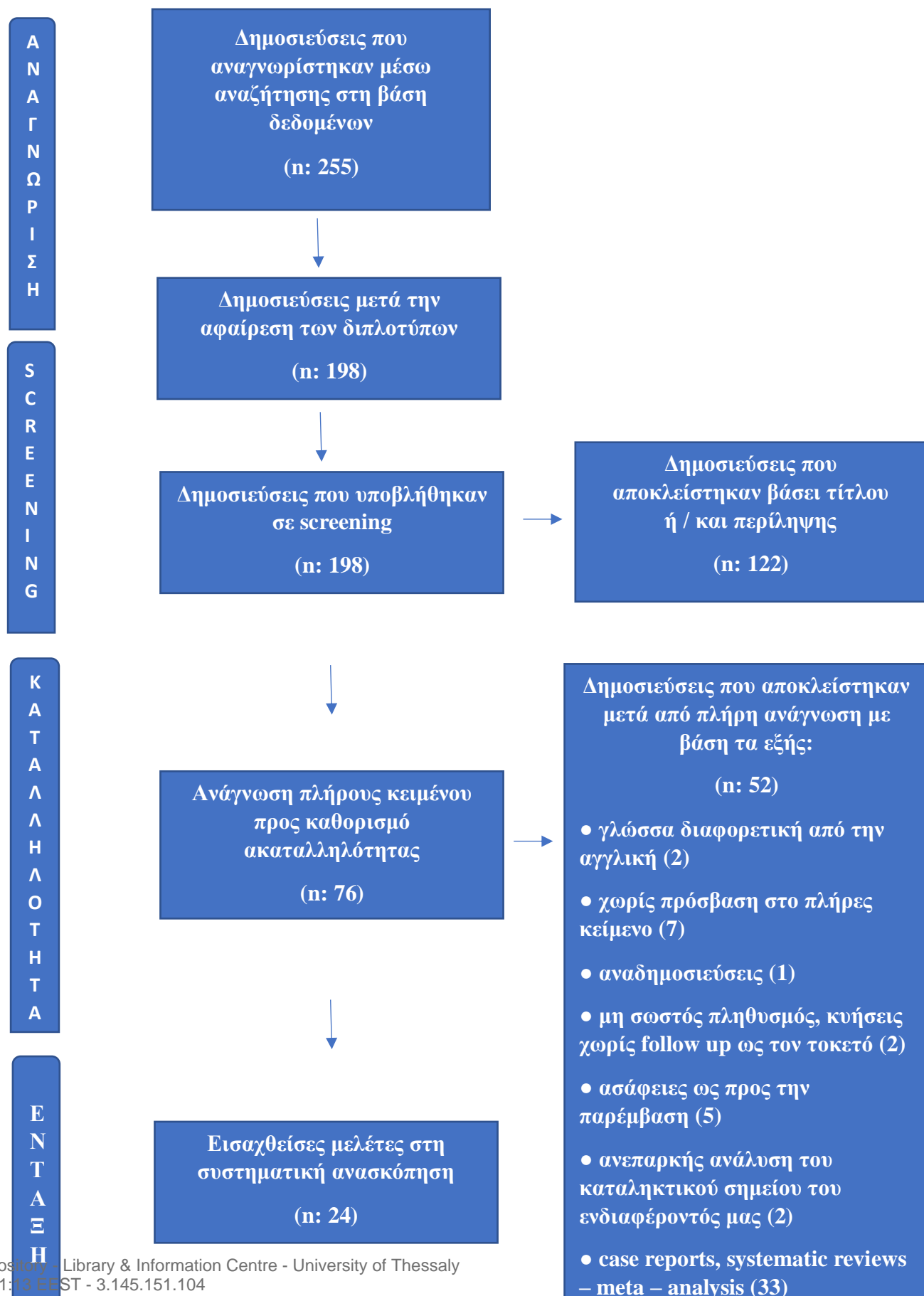
Πίνακας 4. PICO

P	έγκυες γυναίκες με ένδειξη για χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής
I	αγωγή με κουμαρινικά είτε σε όλη τη διάρκεια της κύησης είτε μόνο στο β' & γ' τρίμηνο
C	έγκυες γυναίκες που δε λαμβάνουν κουμαρινικά (HXMB ή UFH ή καμία αγωγή)
O	εμφάνιση εμβρυοπάθειας

2.3 Στρατηγική αναζήτησης

Η αναζήτηση δημοσιεύσεων πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας τη βιβλιογραφική βάση δεδομένων του MEDLINE σε ένα χρονικό ορίζοντα από το 1986 ως τον Φεβρουάριο του 2021 σε οποιαδήποτε γλώσσα. Προκειμένου να αυξηθεί η ευαισθησία της αναζήτησης δε χρησιμοποιήθηκαν φίλτρα. Ο ερευνητικός αλγόριθμος περιλάμβανε τους όρους: coumarin embryopathy or warfarin embryopathy or fetal warfarin syndrome, και η στρατηγική αναζήτησης βασίστηκε στην τεχνική PRISMA⁷⁶ με εκπόνηση του αντίστοιχου σχεδιαγράμματος (Εικόνα 7). Από τις 255 δημοσιεύσεις που αναγνωρίστηκαν αρχικά στη μηχανή αναζήτησης οι 57 αποκλείστηκαν ως διπλότυπα, οι 122 κρίθηκαν ως μη συναφείς με το θέμα μας βάσει τίτλου και περίληψης και οι τελικές 52 αφαιρέθηκαν από την ανασκόπηση για ποικίλους λόγους (γλώσσα διαφορετική από την αγγλική, χωρίς πρόσβαση σε πλήρες κείμενο, αναδημοσιεύσεις, case reports- συστηματικές ανασκοπήσεις- μετα-αναλύσεις, ακατάλληλος πληθυσμός ή κήσεις χωρίς follow-up ως τον τοκετό, ασαφείς παρεμβάσεις, ανεπαρκής ανάλυση του καταληκτικού σημείου του ενδιαφέροντός μας).

Εικόνα 7. Σχεδιάγραμμα PRISMA



2.4 Εξαγωγή δεδομένων και αξιολόγηση ποιότητας

Τα δεδομένα που αξιοποιήθηκαν από κάθε μελέτη είναι τα ακόλουθα :

- α) το όνομα του πρώτου συγγραφέα
- β) το έτος της δημοσίευσης
- γ) η χώρα που διενεργήθηκε η μελέτη
- δ) το είδος της μελέτης
- ε) η αναλογία γυναικών – κυήσεων
- στ) η ένδειξη της αντιπηκτικής αγωγής
- ζ) το θεραπευτικό σχήμα
- η) η μέθοδος προσαρμογής της δόσης
- θ) η αξιολόγηση της ποιότητας κάθε μελέτης

Τα βασικά χαρακτηριστικά των μελετών που εντάχθηκαν στην ανασκόπηση παρουσιάζονται στον Πίνακα 5 και η ποιότητά τους εκτιμήθηκε με βάση την Newcastle – Ottawa Quality Assessment Scale^{77,78}, η οποία αξιολογεί την επιλογή των προς μελέτη γκρουπ, τη συγκρισιμότητα των γκρουπ και την ύπαρξη-ανάλυση του καταληκτικού αποτελέσματος που μας ενδιαφέρει.

2.5 Ορισμοί

Εμβρυοπάθεια από κουμαρινικά:

Το σύνολο των δυσπλασιών που παρατηρούνται ως απότοκο της εμβρυϊκής έκθεσης σε ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ και περιλαμβάνουν ένα ή περισσότερα από τα εξής: επιπεδωμένη ρινική ράχη, υποανάπτυξη ή απουσία του ρινικού διαφράγματος, μικρή μύτη με προς τα άνω στροφή και αυλακώσεις μεταξύ του ακρορρίνιου και των ρινικών πτερυγίων, χοανική στένωση ή ατρησία, στικτή ασβεστοποίηση των επιφύσεων (stippling of epiphyses), φωκομελία, βραχυδακτυλία, υποπλαστικούς όνυχες, αγενεσία του μεσολοβίου, σχιζεγκεφαλία, μηνιγγοκήλη, σύνδρομο Dandy-Walker, μικροκεφαλία, εγκεφαλική ατροφία, υδροκέφαλο, διάταση των κοιλιών του

εγκεφάλου, υποτονία, επιληπτικούς σπασμούς, απώλεια ακοής – όρασης, διανοητική υστέρηση, δυσπλασία κάποιου τμήματος του οφθαλμού, συγγενείς καρδιοπάθειες (τετραλογία του Fallot, βατός αρτηριακός πόρος, μεσοκολπική επικοινωνία), δεξιοκαρδία με αναστροφή σπλάγγων, απουσία του αριστερού και υποπλασία του δεξιού νεφρού, υποσπαδία, ασπληνία, πνευμονική υποπλασία με αγενεσία του αριστερού διαφράγματος, χαμηλά – υποανάπτυκτα αυτιά, υπερωιοσχιστία, υπερτελορισμό, θηλές με ευρεία απόσταση μεταξύ τους⁶⁰.

Πίνακας 5. Βασικά χαρακτηριστικά μελετών

A/A	ΟΝΟΜΑ	ΕΤΟΣ	ΧΩΡΑ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΓΥΝΑΙΚΕΣ/ ΚΥΗΣΕΙΣ	ΕΝΔΕΙΞΗ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΚΥΗΣΕΩΝ/ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΣΧΗΜΑ	ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΔΟΣΗΣ	RISK OF BIAS
1	Iturbe-Alessio et al.	1986	Μεξικό	Προοπτική	63/72	μεταλλική βαλβίδα -AF	23: ΗΧΜΒ 6η -12η W και VKA β'+γ' 3μηνο 12: ΗΧΜΒ >7η -12η W και VKA β'+γ' 3μηνο 37: VKA α'+β'+γ' 3μηνο	PT 2-2,5	Υψηλό
2	Pui-Kee Lee et al.	1986	Χονγκ Κονγκ	Αναδρομική	16/18	μεταλλική βαλβίδα -AF	18: UFH α' 3μηνο και VKA β'+γ' 3μηνο	BCR 2-3 aPTT 1,5	Υψηλό
3	Sareli et al.	1989	N. Αφρική	Προοπτική	49/50	μεταλλική βαλβίδα -AF	23: VKA ως 36η W 18: VKA ως > 36η W	INR 2-2,5 aPTT 1,5-2,5	Υψηλό
4	Caruso et al.	1994	Ιταλία	Προοπτική	16/21	μεταλλική βαλβίδα -AF	11: UFH ≤ 6η -11η W και VKA α'+β'+γ' 3μηνο 9: UFH 7η -11η W και VKA α'+β'+γ' 3μηνο 1: VKA α'+β'+γ' 3μηνο	PT 2-2,5 aPTT 1,5-2	Μέτριο
5	Salazar et al.	1996	Μεξικό	Προοπτική	37/40	μεταλλική βαλβίδα -AF	40: UFH 6η -12η W και VKA β'+γ' 3μηνο	INR 3-3,5 aPTT 1,5-2,5	Μέτριο
6	Meschengieser et al.	1999	Αργεντινή	Αναδρομική	59/92	μεταλλική βαλβίδα	31: UFH α' 3μηνο και VKA β'+γ' 3μηνο 61: VKA α'+β'+γ' 3μηνο	INR 2,5-4 aPTT 2	Υψηλό
7	Suri et al.	1999	Ινδία	Αναδρομική	29/28	μεταλλική βαλβίδα -AF - postpartum θρομβοεμβολή	11: UFH α' 3μηνο και VKA β'+γ' 3μηνο 17: VKA α'+β'+γ' 3μηνο	INR 2,5-3 aPTT 2 -3	Υψηλό
8	Vitale et al.	1999	Ιταλία	Αναδρομική	43/58	μεταλλική βαλβίδα -AF	58: VKA α'+β'+γ' 3μηνο	INR 2-3,5	Υψηλό

A/A	ΟΝΟΜΑ	ΕΤΟΣ	ΧΩΡΑ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΓΥΝΑΙΚΕΣ/ ΚΥΗΣΕΙΣ	ΕΝΔΕΙΞΗ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΚΥΗΣΕΩΝ/ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΣΧΗΜΑ	ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΔΟΣΗΣ	RISK OF BIAS
9	Ashour et al.	2000	Αίγυπτος	Προοπτική	67/100	μεταλλική βαλβίδα -AF	66: UFH α'3μηνο και VKA β'+γ' 3μηνο 34: VKA α'+β'+γ'3μηνο	INR 2-2,5 aPTT NR (not recorded)	Υψηλό
10	Ayhan et al.	2001	Τουρκία	Αναδρομική	101/136	μεταλλική βαλβίδα -AF	68: VKA α'+β'+γ'3μηνο 16: UFH α'+β'+γ'3μηνο 17: χωρίς αντιπηκτικά	INR 2,5-3,5 aPTT 1,5-2,5	Υψηλό
11	Al Lawati et al.	2002	Ομάν	Αναδρομική	21/63	μεταλλική βαλβίδα	42: VKA α'+β'+γ'3μηνο 21: UFH α'+β'+γ'3μηνο	INR 2,5-3,5 aPTT 2	Μέτριο
12	Cotrufo et al.	2002	Ιταλία	Αναδρομική	52/71	μεταλλική βαλβίδα	71: VKA α'+β'+γ'3μηνο	INR 2,25-4	Μέτριο
13	Geelani et al.	2005	Ινδία	Προοπτική	245/250	μεταλλική βαλβίδα	150: VKA α'+β'+γ'3μηνο 100: UFH α'3μηνο και VKA β'+γ'3μηνο	INR 2,5-3,5 aPTT 2	Υψηλό
14	Plesinac et al.	2006	Σερβία	Αναδρομική	43/43	μεταλλική βαλβίδα	21: VKA ως 36η W και UFH τελευταίες 4W 22: VKA α'+β'+γ'3μηνο	INR 1,5-2,5 aPTT 12,65 -13,3 sec	Υψηλό
15	Akhtar et al.	2007	Πακιστάν	Προοπτική	33/53	μεταλλική βαλβίδα	43: VKA α'+β'+γ'3μηνο 10: UFH α' 3μηνο και VKA β'+γ'3μηνο	INR 2,5-3,5 aPTT 2	Υψηλό
16	Khamooshi et al.	2007	Ιράν	Αναδρομική	110/196	μεταλλική βαλβίδα	142: VKA α'+β'+γ'3μηνο 54: UFH α' 3μηνο και VKA β'+γ'3μηνο	INR 2,5-3,5 aPTT 2	Υψηλό
17	Jae Hoon Lee et al.	2007	N. Κορέα	Αναδρομική	25/31	μεταλλική βαλβίδα	23: HXMB α' 3μηνο και VKA β'+γ'3μηνο 8: VKA α'+β'+γ'3μηνο	INR 2,5-3,5 αντι Χα NR (not recorded)	Υψηλό
18	McLintock et al.	2009	N. Ζηλανδία	Αναδρομική	31/47	μεταλλική βαλβίδα	34: HXMB α'+β'+γ'3μηνο 8: HXMB α'3μηνο και VKA β'+γ'3μηνο 5: VKA α'+β'+γ'3μηνο	αντι Χα 0,4-0,7 predose αντι Χα 0,7-1,2 4h postdose INR 2,5-4,5	Υψηλό

A/A	ΟΝΟΜΑ	ΕΤΟΣ	ΧΩΡΑ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΓΥΝΑΙΚΕΣ/ ΚΥΗΣΕΙΣ	ΕΝΔΕΙΞΗ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΚΥΗΣΕΩΝ/ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΣΧΗΜΑ	ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΔΟΣΗΣ	RISK OF BIAS
19	Khamoushi et al.	2011	Ιράν	Προοπτική	44/49	μεταλλική βαλβίδα	38: VKA α'+β'+γ' 3μηνο 11: UFH α' 3μηνο και VKA β'+γ' 3μηνο	INR 2-3,5 aPTT 2	Υψηλό
20	Soma-Pillay et al.	2011	N. Αφρική	Προοπτική	60/62	μεταλλική βαλβίδα	21: UFH α' 3μηνο και VKA β'+γ' 3μηνο 41: VKA α'+β'+γ' 3μηνο	INR 2,3-3,1 aPTT 70-90 sec	Υψηλό
21	Bian et al.	2011	Κίνα	Προοπτική	58/58	μεταλλική βαλβίδα	58: VKA α'+β'+γ' 3μηνο	INR 1,5-2	Μέτριο
22	Samiei et al.	2012	Ιράν	Προοπτική	47/53	μεταλλική βαλβίδα	43: VKA α'+β'+γ' 3μηνο 10: UFH α' 3μηνο και VKA β'+γ' 3μηνο	INR 2,5-3 aPTT 2-3	Μέτριο
23	Vanhangen et al.	2015	Πολυεθνική	Προοπτική	212/162	μεταλλική βαλβίδα	6: VKA ως και τοκετό 37: VKA ως προ τοκετού 18: HXMB α'+β'+γ' 3μηνο 21: UFH α'+β'+γ' 3μηνο 32: HXMB α' 3μηνο και VKA β'+γ' 3μηνο 48: UFH α' 3μηνο και VKA β'+γ' 3μηνο	INR NR (not recorded) αντι Χα 1-1,2	Υψηλό
24	Ayad et al.	2016	Αίγυπτος	Προοπτική	100/100	μεταλλική βαλβίδα	α' 3μηνο: 17 VKA 28 UFH sc 53 HXMB 2 UFH iv	INR, aPTT, αντι Χα NR (not recorded)	Υψηλό

Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

3.1 Επιλογή μελετών

Από τις συνολικά 255 μελέτες που αναγνωρίστηκαν αρχικά κατά την αναζήτηση στη βάση δεδομένων του MEDLINE προχωρήσαμε σε ανάγνωση του πλήρους κειμένου στις 76 από αυτές, από τις οποίες μόνο οι 24 μελέτες⁷⁹⁻¹⁰² πληρούσαν τελικά τα κριτήρια ένταξης και επομένως χρησιμοποιήθηκαν στην ανασκόπησή μας. Πρόκειται για μελέτες παρατήρησης (αναδρομικές και προοπτικές), οι οποίες διενεργήθηκαν από 1982 έως το 2016 στην Ευρώπη (Ιταλία, Σερβία), στην Κεντρική και Νότιο Αμερική (Μεξικό, Αργεντινή), στην Αυστραλία (Νέα Ζηλανδία), στην Αφρική (Αίγυπτος, Νότια Αφρική) και στην Ασία (Χόνγκ Κόνγκ, Ινδία, Τουρκία, Ομάν, Πακιστάν, Ιράν, Νότια Κορέα) και μία πολυεθνική. Δυστυχώς, δε βρέθηκε επί του παρόντος καμία RCT (Randomized Controlled Trial) που να αναλύει το θέμα μας.

3.2 Επιλογή ασθενών

Ο πληθυσμός που περιγράφεται στη μελέτη μας αφορά 1561 γυναίκες με 1795 κηήσεις, οι οποίες είχαν ως βασική ένδειξη για τη λήψη αντιπηκτικής αγωγής την τοποθέτηση μηχανικής βαλβίδας, την ύπαρξη κοιλιακής μαρμαρυγής και μία περίπτωση γυναίκας με peripartum θρομβοεμβολή. Σε αυτό το σημείο αξίζει να τονιστεί ότι παρόλο που άλλες θρομβωτικές καταστάσεις όπως η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος, το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο ή οι υψηλού κινδύνου θρομβοφιλίες αντιμετωπίζονται στην κύηση με ΗΧΜΒ, ωστόσο η ύπαρξη μεταλλικής βαλβίδας, ιδίως παλαιάς τεχνολογίας ή στη θέση της μιτροειδούς, είναι η πλέον θρομβογόνος κατάσταση και συνεπώς αποτελεί την κυριότερη ένδειξη για τη χορήγηση κουμαρινικών αντιπηκτικών^{8,44}. Για το λόγο αυτό οι μελέτες στις οποίες χρησιμοποιούνται τα κουμαρινικά στην κύηση αφορούν ως επί το πλείστον γυναίκες με μεταλλικές βαλβίδες. Από τις μελέτες αυτές τον μεγαλύτερο πληθυσμό ασθενών είχαν οι: Geelani et al.⁸³(245 έγκυες/250 κηήσεις), Vanhagen et al.⁹³(212/162), Khamooshi et al.⁸⁶2007 (110/196), Ayhan et al.¹⁰²(101/136) και η Ayad et al.⁹⁴(100/100). Όσον αφορά τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής παρατηρήθηκαν ποικίλα θεραπευτικά σχήματα. Σε 5 μελέτες χρησιμοποιήθηκε μόνο κουμαρινικό αντιπηκτικό (VKA) σε όλη την κύηση, σε 3 μελέτες χρησιμοποιήθηκε VKA μόνο στο β' και γ' τρίμηνο ενώ στο α' τρίμηνο αντικαταστάθηκε από κλασική ηπαρίνη (UFH), σε 11 μελέτες συγκρίθηκε η χορήγηση VKA σε όλη την κύηση έναντι αντικατάστασής του από UFH στο α' τρίμηνο, σε 1

μελέτη συγκρίθηκε ο VKA σε όλη την κύηση έναντι χορήγησης UFH σε όλη την κύηση, σε 1 μελέτη συγκρίθηκε η χορήγηση HXMB σε όλη την κύηση έναντι αντικατάστασής της από VKA στο β' και γ' τρίμηνο, σε 1 μελέτη συγκρίθηκε η χορήγηση στο α' τρίμηνο είτε βαρφαρίνης ή UFH (sc) ή HXMB ή UFH (iv), και τέλος σε 1 μελέτη συγκρίθηκε είτε ο VKA σε όλη την κύηση, ή η HXMB σε όλη την κύηση, ή η UFH σε όλη την κύηση, ή ο συνδυασμός HXMB α' τρίμηνο και VKA β' + γ' τρίμηνο, ή ο συνδυασμός UFA α' τρίμηνο και VKA β'+γ' τρίμηνο. Τα εν λόγω θεραπευτικά σχήματα των μελετών παρατίθενται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6. Θεραπευτικά σχήματα αντιπηκτικής αγωγής

A/A	ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΣΧΗΜΑ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΜΕΛΕΤΩΝ
1	VKA α'+ β'+ γ' τρίμηνο	5
2	UFH α' και VKA β'+γ' τρίμηνο	3
3	VKA α'+ β'+γ' τρίμηνο vs UFH α' και VKA β'+γ' τρίμηνο	11
4	VKA α'+ β'+ γ' τρίμηνο vs HXMB α' και VKA β'+γ' τρίμηνο	1
5	VKA α'+ β'+ γ' τρίμηνο vs UFH α'+ β'+ γ' τρίμηνο	1
6	HXMB α'+ β'+ γ' τρίμηνο vs HXMB α' και VKA β'+γ' τρίμηνο	1
7	α' τρίμηνο βαρφαρίνη ή UFH sc ή HXMB ή UFH iv	1
8	VKA α'+ β'+ γ' τρίμηνο HXMM α'+ β'+ γ' τρίμηνο UFH α'+ β'+ γ' τρίμηνο HXMB α' και VKA β'+ γ' τρίμηνο UFH α' και VKA β'+ γ' τρίμηνο	1

Από τις 24 μελέτες μόνο στις 4 χρησιμοποιήθηκε ως VKA η ασενοκουμαρόλη (Iturbe-Alessio et al.⁷⁹, Salazar et al.⁹⁷, Meschengieser et al.⁹⁸, Suri et al.⁹⁹) και σε 1 μελέτη το ethylbiscumacetate (Plesinac et al.⁸⁴) ενώ σε όλες τις υπόλοιπες δόθηκε βαρφαρίνη. Στην πλειονότητα των μελετών η αγωγή peripartum περιλάμβανε κλασική ηπαρίνη τις τελευταίες 2-4 εβδομάδες, με εξαίρεση 2 μελέτες στις οποίες δόθηκε ΗΧΜΒ (Lee et al.⁹⁵2007, McLintock et al.⁸⁷). Υπάρχουν ωστόσο και 5 μελέτες στις οποίες ο VKA δόθηκε ως 48 ώρες προ της καισαρικής τομής ή του τοκετού (Cotrufo et al.⁸², Vitale et al.¹⁰⁰, Vanhangen et al.⁹³, Bian et al.⁹⁰, Sareli et al.⁹¹). Όσον αφορά την προσαρμογή της δόσης των αντιπηκτικών αυτή έγινε αυτή έγινε με βάση:

α) το aPTT για την κλασική ηπαρίνη (με θεραπευτικό εύρος 1,5 – 3 φορές το χρόνο του μάρτυρα),

β) την αντι-Χα δραστικότητα (0,4 – 0,7 predose και 0,7-1,2 4 ώρες postdose) για την ΗΧΜΒ και

γ) το BCR (2-3), το PT (2-2,5 φορές το χρόνο του μάρτυρα) και κυρίως το INR (θεραπευτικό εύρος 1,5-4,5) για τους VKA.

Μόνο σε 4 μελέτες δεν αναφέρεται η τιμή του INR ή aPTT ή αντι-Χα δραστικότητας που χρησιμοποιήθηκε για το monitoring του VKA, της UFH και της ΗΧΜΒ αντίστοιχα. Τέλος, όλες οι μελέτες κρίθηκαν ως υψηλού ή μετρίου risk of bias, αφού δεν αναγνωρίστηκε καμία RCT και ήταν όλες μελέτες παρατήρησης.

3.3 Σύνθεση αποτελεσμάτων

Από τις 24 μελέτες στις οποίες καταλήξαμε διαπιστώνουμε ότι στις 22 εξ' αυτών ο VKA χρησιμοποιείται στο α' τρίμηνο της κύησης. Εμβρυοπάθεια, ωστόσο, δεν αναφέρεται μόνο στις 7 μελέτες από τις 22, ενώ στις υπόλοιπες 15 υπάρχουν χαρακτηριστικά ευρήματα εμβρυοπάθειας από κουμαρινικά. Πιο αναλυτικά, στην Iturbe – Alessio et al.⁷⁹ παρατηρήθηκαν υπερτελορισμός, επιπεδωμένη ρινική ράχη, υποπλασία των ρινικών οστών, στενοί ρώθωνες και απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού σε ποσοστό 25% των ασθενών οι οποίοι αντικατέστησαν την ασενοκουμαρόλη με UFH μετά την 7^η εβδομάδα της κύησης και σε ποσοστό 29,6% των ασθενών που έλαβαν ασενοκουμαρόλη σε όλο το α' τρίμηνο. Στη Sareli et al.⁹¹ παρατηρήθηκε ρινική υποπλασία και επιφύσεις με στικτή ασβεστοποίηση σε ποσοστό 4%, ενώ στην Meschengieser et al.⁹⁸ βρέθηκε μία περίπτωση νεογνού που γεννήθηκε

με υδροκέφαλο στο γκρουπ των ασθενών που λάβανε ασενοκουμαρόλη στο α' τρίμηνο, ωστόσο η ύπαρξη αυτής της ανωμαλίας θα μπορούσε να αποδοθεί σύμφωνα με τους μελετητές και σε ενδομήτρια ή περιγεννητική ενδοκρανιακή αιμορραγία καθώς η μητέρα του εν λόγω νεογνού είχε πρόωρο τοκετό ενώ βρίσκονταν σε αγωγή με VKA. Στην Ayhan et al.¹⁰² τα νεογνά των μητέρων που λάβανε βαρφαρίνη στο α' τρίμηνο εμφανίσανε υδροκέφαλο, χειλεοσχιστία, υπερωιοσχιστία, διάταση των κοιλιών του εγκεφάλου, μηνιγγομυελοκήλη, μονήρη νεφρό σχετιζόμενο με δυσμορφίες δακτύλων χεριών και ποδών σε ποσοστό 5%. Στην Cotrufo et al.⁸² παρατηρήθηκαν τέσσερις περιπτώσεις εμβρυοπάθειας (5,5%) δύο σε ζώντα νεογνά και δύο σε νεογνά που γεννήθηκαν νεκρά, οι οποίες περιλάμβαναν υδροκέφαλο με μικροφθαλμία, ανωμαλίες σπονδυλικής στήλης, ρινική υποπλασία και μια μικρή μεσοκοιλιακή επικοινωνία. Στην Khamooshi et al.⁸⁶ 2007, η εμβρυοπάθεια ανήλθε σε ποσοστό 5% στο γκρουπ των εγκύων που λάβανε βαρφαρίνη σε όλη την κύηση και αφορούσε δύο περιπτώσεις υδροκέφαλου, τρεις περιπτώσεις στραβισμού, μία βραχυδακτυλία και δύο περιπτώσεις με υποπλασία ρινικής ράχης. Στη Lee et al.⁹⁵ 2007 παρατηρήθηκε μόνο ένα νεογνό με υδροκέφαλο ως αποτέλεσμα της λήψης VKA σε όλη την κύηση ενώ και στην Bian et al.⁹⁰ βρέθηκε επίσης χαμηλό ποσοστό εμβρυοπάθειας (3,4%) με δύο νεογνά που εμφάνισαν εκτροπή δεξιού ποδιού και υδροκέφαλο αντίστοιχα. Στη Soma – Pillay et al.⁸⁹ αντιθέτως το ποσοστό της εμβρυοπάθειας ήταν πιο υψηλό και άγγιξε το 12% χωρίς ωστόσο να αναφέρονται στη μελέτη ποιες ήταν οι χαρακτηριστικές δυσμορφίες. Τέλος, στην Vanhagen et al.⁹³ παρατηρήθηκαν δύο περιπτώσεις συγγενούς καρδιοπάθειας (ένα νεογνό με μεσοκοιλιακή επικοινωνία, ανοικτό βοτάλειο πόρο και στένωση πνευμονικής βαλβίδας και ένα με μη καθορισμένο καρδιακό έλλειμμα), δύο περιπτώσεις υδροκέφαλου και τρεις περιπτώσεις μη ειδικής συγγενούς ανωμαλίας (6,8%) σε γυναίκες που έλαβαν VKA στο α' τρίμηνο.

Εκτός όμως από τις περιπτώσεις εμβρυοπάθειας που παρατηρήθηκαν στα ζώντα νεογνά υπάρχουν και οι περιπτώσεις εμβρυοπάθειας από χρήση κουμαρινικών στο πρώτο τρίμηνο οι οποίες δεν ήταν συμβατές με τη ζωή και οδήγησαν σε ενδομήτριο θάνατο. Στη Suri et al.⁹⁹ πέθαναν δύο έμβρυα με πολλαπλές συγγενείς ανωμαλίες (φωκομέλια και γαστροσχισση) λόγω έκθεσης σε ασενοκουμαρόλη στο α' τρίμηνο. Στην Ashour et al.¹⁰¹ βρέθηκαν δύο δίδυμα που γεννήθηκαν νεκρά λόγω εμβρυοπάθειας από κουμαρινικά χωρίς να εξειδικεύει τον τύπο της. Στην Plesinac et al.⁸⁴, ένα νεογνό πέθανε από υδροκέφαλο (2,3%) ενώ και στην Vitale et al.¹⁰⁰ παρατηρήθηκαν δύο

αυτόματες αποβολές (3,4%) σε έμβρυα που παρουσίαζαν δυσπλασία του χόνδρου, ρινική υποπλασία, επιπεδωμένη ρινική ράχη και δισχιδή ράχη. Τέλος, στη McLintock et al.⁸⁷ παρατηρήθηκε ένας θάνατος εμβρύου την 17^η εβδομάδα λόγω υδροκέφαλου, δύο αυτόματες αποβολές λόγω ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας και ένας θάνατος βρέφους 2 μηνών λόγω εμβρυοπάθειας από κουμαρινικά χωρίς να επεξηγεί τον τύπο της εμβρυοπάθειας.

Τα ανωτέρω ευρήματα έρχονται σε αντιδιαστολή με τα δεδομένα που προκύπτουν από τις μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν οι VKA μόνο στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο. Συγκεκριμένα, από τις αρχικές 24 μελέτες που εισήχθησαν στην ανασκόπηση διαπιστώνουμε ότι ο VKA χρησιμοποιείται αποκλειστικά στο β' και γ' τρίμηνο στις 18 και εμβρυοπάθεια από κουμαρινικά παρατηρείται μόνο στις 2 από αυτές. Συγκεκριμένα, στην Khamooshi et al.⁸⁶ 2007 παρατηρείται εμβρυοπάθεια σε ποσοστό 2% όταν ο VKA αντικαθίσταται από ηπαρίνη στο πρώτο τρίμηνο της κύησης ενώ και στη McLintock et al.⁸⁷ αναφέρεται ο θάνατος ενός βρέφους με συγγενή καρδιοπάθεια, το οποίο γεννήθηκε από μητέρα η οποία σταμάτησε τη βαρφαρίνη την 5^η εβδομάδα της κύησης και την αντικατέστησε με ΗΧΜΒ ως τη 12^η εβδομάδα. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7. Ανάλυση αποτελεσμάτων

A/A	ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΣΧΗΜΑ	ΜΕΛΕΤΕΣ	ΕΜΒΡΥΟΠΑΘΕΙΑ /ΚΥΗΣΕΙΣ	ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΒΡΥΟΠΑΘΕΙΑΣ
1	VKA α' + β' + γ' τρίμηνο	15/22	58/1795	58 { 43 ζώντα 13 νεκρά	συνολική (58) 3,2% ζώντων νεογνών (43) 2,5% νεκρών (13) 0,7%
2	VKA β' + γ' τρίμηνο	02/18	02/1437	02 { 01 ζωντανό 01 νεκρό	συνολική (02) 0,13% ζωντανό (01) 0,07% νεκρό (01) 0,07%

Αξιοσημείωτη είναι, επίσης, η συσχέτιση που επιχειρείται σε 11 από τις 24 αρχικές μελέτες της δόσης του VKA με την εμφάνιση της εμβρυοπάθειας. Αλλά και εδώ τα αποτελέσματα είναι αμφιλεγόμενα. Στην Cotrufo et al.⁸² βλέπουμε ότι από τις τέσσερις

περιπτώσεις εμβρυοπάθειας οι τρεις (δύο νεκρά έμβρυα με σκελετικές ανωμαλίες και ένα ζωντανό νεογνό με μικρή μεσοκοιλιακή επικοινωνία) προέκυψαν μετά από έκθεση σε υψηλή δόση βαρφαρίνης πάνω από 5mg και μόνο ένα νεογνό παρουσίασε σκελετικές ανωμαλίες με δόση κάτω των 5mg. Ομοίως, στην McLintock et al.⁸⁷ από τους τέσσερις θανάτους (τρεις ενδομήτριοι και ένας νεογνικός) που αποδόθηκαν στην τοξικότητα από τα κουμαρινικά οι τρεις σχετίστηκαν με την υψηλή δόση πάνω από 5mg και ένας μόνο με δόση 4mg. Στην Khamooshi et al.⁸⁶ 2007, στην οποία χορηγήθηκε η χαμηλή δόση της βαρφαρίνης στο 72,4% των εγκύων βρέθηκε ξεκάθαρα δοσοεξαρτώμενη σχέση της εμβρυοπάθειας, καθώς αυτή παρουσιάστηκε μόνο στο 3,1% των ασθενών που έλαβαν χαμηλή δόση <5mg έναντι 16,7% των ασθενών που έλαβαν υψηλότερη δόση. Αντιστοίχως, και η Vitale et al.¹⁰⁰ ανέδειξε 0% εμβρυοπάθεια στο γκρουπ των ασθενών με τη χαμηλή δόση βαρφαρίνης έναντι 3,4% εμβρυοπάθειας που παρατηρήθηκε στην ομάδα ασθενών που έλαβαν πάνω από 5mg . Στο ίδιο μήκος κύματος και η Samiei et al.⁹² στην οποία δεν παρατηρήθηκε εμβρυοπάθεια με τη χαμηλή δόση βαρφαρίνης. Στον αντίποδα, η Soma –Pillay et al.⁸⁹ έδειξε ότι η εμβρυοπάθεια από κουμαρινικά δεν είναι δοσοεξαρτώμενη αναδεικνύοντας 5% εμβρυοπάθεια στο γκρουπ των ασθενών με τη χαμηλή δόση έναντι 7% στο γκρουπ με την υψηλή δόση (πάνω από 5mg), διαφορά που κρίθηκε από τους μελετητές μη στατιστικά σημαντική. Ομοίως, και στην Bian et al.⁹⁰ είδαμε ότι υπήρξαν περιπτώσεις εμβρυοπάθειας σε νεογνά γυναικών που έλαβαν κάτω από 5mg βαρφαρίνης, αποδεικνύοντας ότι η χαμηλή δόση δεν αποκλείει την εμφάνιση τοξικότητας. Ουδέτερες βρέθηκαν οι μελέτες Al Lawati et al.⁸¹, Geelani et al.⁸³, Akhtar et al.⁸⁵ και Ayad et al.⁹⁴ καθώς δεν παρατηρήθηκε εμβρυοπάθεια ούτε στην υψηλή ούτε στη χαμηλή δόση. Τα αποτελέσματα παρατίθενται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8. Δοσοεξαρτώμενη σχέση VKA – εμβρυοπάθειας

A/A	ΔΟΣΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΗ ΣΧΕΣΗ VKA - ΕΜΒΡΥΟΠΑΘΕΙΑΣ	ΜΕΛΕΤΕΣ
1	ΘΕΤΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ	5/11
2	ΑΡΝΗΤΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ	2/11
3	ΟΥΔΕΤΕΡΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ	4/11

Κεφάλαιο 4 Συζήτηση

Μία από τις μεγαλύτερες προκλήσεις στο χώρο της ιατρικής είναι η ορθή διαχείριση της αντιπηκτικής αγωγής κατά τη διάρκεια της κύησης. Η κύηση από μόνη της είναι μία υπερπηκτική κατάσταση η οποία όταν συνδυαστεί με άλλες θρομβωτικές καταστάσεις και ιδίως με την παρουσία μεταλλικής καρδιακής βαλβίδας εκτοξεύει τον κίνδυνο θρομβοεμβολής για τη μητέρα καθώς και τις εμβρυϊκές επιπλοκές⁸. Για το λόγο αυτό, η αποτελεσματική αντιπηκτική αγωγή σε αυτόν τον ευαίσθητο πληθυσμό ασθενών είναι κάτι περισσότερο από επιβεβλημένη. Παρόλα αυτά, δεν υπάρχει ομοφωνία από τους ειδικούς στο χώρο ως προς τα ενδεδειγμένα θεραπευτικά αντιπηκτικά σχήματα ιδίως κατά τη διάρκεια της κρίσιμης περιόδου της οργανογένεσης, δηλαδή μεταξύ 6^{ης} και 12^{ης} εβδομάδας.

Τα κουμαρινικά αντιπηκτικά φαίνεται να αποτελούν την καλύτερη επιλογή ως προς την πρόληψη των θρομβωτικών επιπλοκών, η χρήση τους όμως περιορίζεται λόγω του κινδύνου προκαλούμενης από αυτά εμβρυοπάθειας. Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση προέκυψε το συμπέρασμα ότι η εμβρυοπάθεια από κουμαρινικά μπορεί να εμφανιστεί ως επί το πλείστον μετά από χρησιμοποίησή τους κατά το α' τρίμηνο της κύησης, αλλά και πάλι αυτό συμβαίνει σε χαμηλό ποσοστό και μάλλον κατά ένα δόσοεξαρτώμενο τρόπο.

Με αυτόν τον ισχυρισμό συμφωνούν σε άλλοτε άλλο βαθμό και άλλες συστηματικές ανασκοπήσεις. Στην Steinberg et al.⁶⁸ υποστηρίζεται ότι η εμβρυοπάθεια από κουμαρινικά περιορίζεται στο πρώτο τρίμηνο της κύησης και είναι δόσοεξαρτώμενη. Αναφέρεται μάλιστα ότι η χαμηλή δόση βαρφαρίνης είναι το ίδιο ασφαλής για το έμβρυο όσο και η προσαρμοσμένη βάσει της αντι-X_a δραστηριότητας δόση της HXMB. Στη συστηματική ανασκόπηση του Rohan D' Souza et al.⁷⁰, επισημαίνεται ότι η εμβρυοπάθεια από κουμαρινικά εμφανίζεται με συχνότητα 2% περίπου όταν η βαρφαρίνη χρησιμοποιείται ήδη από το α' τρίμηνο, ποσοστό που εκμηδενίζεται όταν η βαρφαρίνη αντικαθίσταται από ηπαρίνη (UFH ή HXMB) στην περίοδο μεταξύ 6^{ης} και 12^{ης} εβδομάδας. Παράλληλα, αναφέρεται ότι τοξικότητα από κουμαρινικά μπορεί να εμφανιστεί και στις χαμηλές δόσεις, για το λόγο αυτό η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συγκεκριμένου θεραπευτικού σχήματος πρέπει να τεκμηριωθεί από περισσότερες μελέτες. Στη συστηματική ανασκόπηση του Zhe Xu et

al.¹⁶ παρατηρείται χαμηλό ποσοστό εμφάνισης εμβρυοπάθειας από κουμαρινικά 2,13% όταν αυτά χρησιμοποιούνται σε όλη την κύηση, και το ποσοστό αυτό μειώνεται στο 0,74% όταν η χρήση τους περιοριστεί στο β' και γ' τρίμηνο μόνο. Σχολιάζεται, επίσης, από τους μελετητές ότι η εμβρυοπάθεια είναι δοσοεξαρτώμενη με ποσοστό εμφάνισης 0,45% στο γκρουπ των ασθενών με τη χαμηλή δόση έναντι 8,25% στο γκρουπ των υψηλών δόσεων. Στο ίδιο μήκος κύματος και η συστηματική ανασκόπηση του Chan et al.¹⁹ στην οποία υποστηρίζεται ότι ο κίνδυνος εμβρυοπάθειας από κουμαρινικά είναι υπερεκτιμημένος με μια συχνότητα στο 6,4%, η οποία καθίσταται αμελητέα όταν η χρήση τους εφαρμόζεται μόνο στο β' και γ' τρίμηνο της κύησης. Ομοίως, στη μετα-ανάλυση του Wang et al.¹⁰³ αναφέρεται ότι η εμβρυοπάθεια από βαρφαρίνη, όταν η τελευταία χρησιμοποιείται στο α' τρίμηνο, παρουσιάζεται με χαμηλό ποσοστό, χωρίς να συγκρίνει το υψηλό με το χαμηλό δοσολογικό σχήμα. Τέλος, στη μετα-ανάλυση του Hassouna et al.¹⁰⁴ υποστηρίζεται ξεκάθαρα ότι η τοξικότητα από κουμαρινικά είναι δοσοεξαρτώμενη και οι χαμηλές δόσεις σχετίζονται με μικρότερα ποσοστά εμβρυϊκής θνησιμότητας και εμβρυοπάθειας.

Παρόλο που η παρούσα μελέτη παρέχει μία περιεκτική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, ωστόσο διακρίνεται από έναν αριθμό περιορισμών. Η έλλειψη RCT σχετιζόμενων με την εμβρυοπάθεια από κουμαρινικά, οδήγησε στο να συμπεριληφθούν μόνο προοπτικές και αναδρομικές μελέτες. Με δεδομένο το σχετικά μικρό μέγεθος πολλών μελετών και την ετερογένεια στο σχεδιασμό και την υλοποίησή τους δεν μπορούμε να αποκλείσουμε κάποιον κίνδυνο προκατάληψης – υποκειμενικότητας (bias). Επιπλέον, παρατηρούμε ότι σε αρκετές μελέτες δε γινόταν ανάλυση του τύπου της εμβρυοπάθειας, ούτε γινόταν σαφής αναφορά της δόσης του χορηγούμενου VKA. Επίσης, δεν υπήρχαν πολλές μελέτες στις οποίες γινόταν αντικατάσταση του κουμαρινικού αντιπηκτικού από ΗΧΜΒ στο α' τρίμηνο. Τέλος, μπορεί στο αρχικό screening βάσει τίτλου και περίληψης να παραλήφθηκε κάποια σχετική με το αντικείμενο της ανασκόπησης δημοσίευση.

Άρα, η εμβρυοπάθεια από κουμαρινικά είναι μία μάλλον υπερεκτιμημένη επιλοκή της χρήσης κουμαρινικών κατά την κύηση, αφού η συχνότητα εμφάνισής της είναι χαμηλή (2,5% των ζώντων νεογνών) και προκαλείται μόνο από τη χρήση τους στο α' τρίμηνο, γεγονός που καθιστά τους VKA μία ελκυστική θεραπευτική επιλογή κατά την κύηση, ιδίως σε έγκυες με υψηλό θρομβοεμβολικό κίνδυνο, όπως συμβαίνει επί τοποθέτησης

μεταλλικής καρδιακής βαλβίδας. Το αν η εμβρυοπάθεια είναι δόσοεξαρτώμενη μένει να αποδειχθεί από μεγάλες καλά σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες.

Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, η εμβρυοπάθεια από κουμαρινικά είναι υπαρκτή σε χαμηλό όμως ποσοστό (2,5% των ζώντων νεογνών) όταν τα κουμαρινικά αντιπηκτικά χρησιμοποιούνται στο πρώτο τρίμηνο της κύησης και το ποσοστό αυτό εκμηδενίζεται σχεδόν όταν ο VKA αντικατασταθεί από UFH ή ΗΧΜΒ κατά τη φάση της οργανογένεσης, δηλαδή κατά την 6^η έως 12^η εβδομάδα.

Όσον αφορά την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ της δόσης του VKA και της εμφάνισης εμβρυοπάθειας τα αποτελέσματα είναι αμφιλεγόμενα με τις περισσότερες μελέτες να τείνουν προς την παρουσία μίας τέτοιας συσχέτισης έως ένα βαθμό.

Κεφάλαιο 6 Σύνοψη

Η εμβρυοπάθεια από κουμαρινικά ή εμβρυϊκό σύνδρομο βαρφαρίνης ή εμβρυοπάθεια από βαρφαρίνη είναι ένα σύνδρομο που οφείλεται στην προγεννητική έκθεση σε παράγωγα κουμαρίνης και περιλαμβάνει ένα σύνολο χαρακτηριστικών ανωμαλιών που αφορούν κυρίως το σκελετικό σύστημα, τον ρινοφάρυγγα και το κεντρικό νευρικό σύστημα των εκτιθέμενων νεογνών⁶⁰. Η παθογένεια του συνδρόμου συνδέεται αφενός με την αντιπηκτική δράση των κουμαρινικών (πρόκληση αιμορραγιών και επακόλουθης ουλοποίησης) και αφετέρου με την αναστολή βιτ.Κ-εξαρτώμενων ενζύμων απαραίτητων για την ορθή λειτουργία του αναπτυσσόμενου εμβρύου⁶⁰. Η συχνότητα του συνδρόμου ποικίλει στη βιβλιογραφία με αναφορές που κυμαίνονται από 1% έως 30%⁴⁴. Αναμφίβολα η εμβρυοπάθεια είναι μία πολύ σημαντική επιπλοκή της χρήσης ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ κατά τη διάρκεια της κύησης, η οποία επιδρά σε άλλοτε άλλο βαθμό στις θεραπευτικές αποφάσεις που αφορούν αυτόν τον ευαίσθητο πληθυσμό ασθενών. Στόχος της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι η διερεύνηση της συχνότητας εμφάνισης εμβρυοπάθειας από κουμαρινικά αντιπηκτικά ανά τρίμηνο κύησης. Για το λόγο αυτό αναζητήσαμε στη βιβλιογραφική βάση δεδομένων του MEDLINE μελέτες παρατήρησης που δημοσιεύτηκαν από το 1986 έως τον Φεβρουάριο του 2021. Από τις αρχικές 255 δημοσιεύσεις που βρήκαμε

συμπεριλάβαμε στη συστηματική ανασκόπηση 24 μελέτες. Τα δεδομένα που αξιοποιήσαμε από τις εν λόγω μελέτες αφορούσαν τη συχνότητα της εμβρυοπάθειας από ανταγωνιστές της βιταμίνης K, όταν αυτοί χορηγούνται α) σε όλη τη διάρκεια της κύησης ή β) μόνο στο β' και γ' τρίμηνο με αντικατάστασή τους είτε από κλασική ηπαρίνη είτε από ΗΧΜΒ κατά την περίοδο της οργανογένεσης μεταξύ 6^{ης} και 12^{ης} εβδομάδας. Το αποτέλεσμα στο οποίο καταλήξαμε είναι ότι το ποσοστό της εμβρυοπάθειας από κουμαρινικά είναι χαμηλό, όταν τα τελευταία χορηγούνται σε όλη την κύηση και εξαλείφεται σχεδόν όταν τα κουμαρινικά αντικαθίστανται από παράγωγα ηπαρίνης στο πρώτο τρίμηνο. Όσον αφορά την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ της δόσης του VKA και της εμφάνισης εμβρυοπάθειας τα αποτελέσματα είναι αμφιλεγόμενα με τις περισσότερες μελέτες να τείνουν προς την παρουσία μίας τέτοιας συσχέτισης έως ένα βαθμό. Συμπερασματικά, η εμβρυοπάθεια είναι μία μάλλον υπερεκτιμημένη επιπλοκή της χρήσης κουμαρινικών αντιπηκτικών κατά την κύηση, αφού η συχνότητα εμφάνισής της είναι μικρή (2,5% των ζώντων νεογνών) και προκαλείται μόνο από τη χρήση τους στο πρώτο τρίμηνο, γεγονός που καθιστά τους ανταγωνιστές της βιταμίνης K μία ελκυστική θεραπευτική επιλογή κατά την κύηση ιδίως σε έγκυες γυναίκες με υψηλό θρομβοεμβολικό κίνδυνο, όπως συμβαίνει επί τοποθέτησης μεταλλικής καρδιακής βαλβίδας. Το αν η εμβρυοπάθεια είναι δόσοεξαρτώμενη μένει να αποδειχθεί από μεγάλες καλά σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες.

Κεφάλαιο 7 Βιβλιογραφία

1. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res.* 2004;114(5-6):409-414. doi:10.1016/j.thromres.2004.08.004
2. Rosenkranz A, Hiden M, Leschnik B, et al. Calibrated automated thrombin generation in normal uncomplicated pregnancy. *Thromb Haemost.* 2008;99(2):331-337. doi:10.1160/TH07-05-0359
3. Clark P, Walker ID. The phenomenon known as acquired activated protein C resistance. *Br J Haematol.* 2001;115(4):767-773. doi:10.1046/j.1365-2141.2001.03203.x
4. James AH. Pregnancy-associated thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol*

- Educ Program*. Published online 2009:277-285. doi:10.1182/asheducation-2009.1.277
5. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: A 30-year population-based study. *Ann Intern Med*. 2005;143(10). doi:10.7326/0003-4819-143-10-200511150-00006
 6. James AH, Bushnell CD, Jamison MG, Myers ER. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol*. 2005;106(3):509-516. doi:10.1097/01.AOG.0000172428.78411.b0
 7. James AH, Jamison MG, Biswas MS, Brancazio LR, Swamy GK, Myers ER. Acute myocardial infarction in pregnancy: A United States population-based study. *Circulation*. 2006;113(12):1564-1571. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.576751
 8. James AH. Venous thromboembolism in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(3):326-331. doi:10.1161/ATVBAHA.109.184127
 9. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: Incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(5):1311-1315. doi:10.1016/j.ajog.2005.11.008
 10. Berg CJ, Callaghan WM, Syverson C, Henderson Z. Pregnancy-related mortality in the United States, 1998 to 2005. *Obstet Gynecol*. 2010;116(6):1302-1309. doi:10.1097/AOG.0b013e3181fdfb11
 11. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: A 30-year population-based study. *Ann Intern Med*. 2005;143(10). doi:10.7326/0003-4819-143-10-200511150-00006
 12. Sultan AA, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: A population-based cohort study. *Br J Haematol*. 2012;156(3):366-373. doi:10.1111/j.1365-2141.2011.08956.x

13. Henriksson P, Westerlund E, Wallén H, Brandt L, Hovatta O, Ekblom A. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: Cross sectional study. *BMJ*. 2013;346(7892). doi:10.1136/bmj.e8632
14. Sultan AA, West J, Grainge MJ, et al. Development and validation of risk prediction model for venous thromboembolism in postpartum women: Multinational cohort study. *BMJ*. 2016;355. doi:10.1136/bmj.i6253
15. Garver D, Kaczmarek RG, Silverman BG, Gross TP, Hamilton PM. The epidemiology of prosthetic heart valves in the United States. *Texas Hear Inst J*. 1995;22(1):86-91. Accessed May 19, 2021. /pmc/articles/PMC325216/?report=abstract
16. Xu Z, Fan J, Luo X, et al. Anticoagulation Regimens During Pregnancy in Patients With Mechanical Heart Valves: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2016;32(10):1248.e1-1248.e9. doi:10.1016/j.cjca.2015.11.005
17. Jeejeebhoy FM. Prosthetic heart valves and management during pregnancy. *Can Fam Physician*. 2009;55(2):155-157. Accessed May 19, 2021. www.motherisk.org
18. Sbarouni E, Oakley CM. Outcome of pregnancy in women with valve prostheses. *Br Heart J*. 1994;71(2):196-201. doi:10.1136/hrt.71.2.196
19. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: A systematic review of the literature. *Arch Intern Med*. 2000;160(2):191-196. doi:10.1001/archinte.160.2.191
20. Elkayam U, Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy - Part II: Prosthetic valves. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(3):403-410. doi:10.1016/j.jacc.2005.02.087
21. Bryg RJ, Gordon PR, Kudesia VS, Bhatia RK. Effect of pregnancy on pressure gradient in mitral stenosis. *Am J Cardiol*. 1989;63(5):384-386. doi:10.1016/0002-9149(89)90360-3
22. Whittemore R, Hobbins JC, Engle MA. Pregnancy and its outcome in women with and without surgical treatment of congenital heart disease. *Am J Cardiol*.

- 1982;50(3):641-651. doi:10.1016/0002-9149(82)90334-4
23. Dicarlo-Meacham LTA, Dahlke LJ. Atrial fibrillation in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2011;117(2 PART 2):489-492. doi:10.1097/AOG.0b013e31820561ef
 24. Forfar JC, Miller HC, Toft AD. Occult thyrotoxicosis: A correctable cause of “idiopathic” atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1979;44(1):9-12. doi:10.1016/0002-9149(79)90243-1
 25. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for practice guidelines (Writing committee to revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation). *Circulation.* 2006;114(7). doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.177292
 26. Plesinac SD, Darko P V., Pilic IZ, Babovic IR. Anticoagulation therapy during pregnancy of patients with artificial heart valves: Fetomaternal outcome. *Arch Gynecol Obstet.* 2006;274(3):141-145. doi:10.1007/s00404-006-0152-0
 27. Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, James AH, Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):92-128. doi:10.1007/s11239-015-1309-0
 28. Daughety MM, Zilberman-Rudenko J, Shatzel JJ, McCarty OJT, Raghunathan V, Deloughery TG. Management of Anticoagulation in Pregnant Women with Mechanical Heart Valves. *Obstet Gynecol Surv.* 2020;75(3):190-198. doi:10.1097/OGX.0000000000000751
 29. Mulloy B, Hogwood J, Gray E, Lever R, Page CP. Pharmacology of Heparin and Related Drugs. *Pharmacol Rev.* 2015;68(1):76-141. doi:10.1124/pr.115.011247
 30. Flessa HC, Kapstrom AB, Glueck HI, Will JJ. Placental transport of heparin. *Am J Obstet Gynecol.* 1965;93(4):570-573. doi:10.1016/0002-9378(65)90518-1
 31. Fausett MB, Vogtlander M, Lee RM, et al. Heparin-induced thrombocytopenia is rare in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185(1):148-152.

- doi:10.1067/mob.2001.114690
32. Dahlman TC. Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(4):1265-1270. doi:10.1016/0002-9378(93)90378-V
 33. Elkayam U, Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy - Part II: Prosthetic valves. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(3):403-410. doi:10.1016/j.jacc.2005.02.087
 34. Brancazio LR, Roperti KA, Stierer R, Laifer SA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous heparin during the early third trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(4):1240-1245. doi:10.1016/0002-9378(95)91362-9
 35. Casele HL, Laifer SA, Woelkers DA, Venkataramanan R. Changes in the pharmacokinetics of the low-molecular-weight heparin enoxaparin sodium during pregnancy. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* Vol 181. Mosby Inc.; 1999:1113-1117. doi:10.1016/S0002-9378(99)70091-8
 36. Schneider D, Heilmann L, Harenberg J. Placental passage of low molecular heparin. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1995;55(2):93-98. doi:10.1055/s-2007-1022782
 37. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: A systematic review of safety and efficacy. *Blood.* 2005;106(2):401-407. doi:10.1182/blood-2005-02-0626
 38. Casele H, Haney EI, James A, Rosene-Montella K, Carson M. Bone density changes in women who receive thromboprophylaxis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(4):1109-1113. doi:10.1016/j.ajog.2006.06.080
 39. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, et al. Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. In: *Chest.* Vol 119. American College of Chest Physicians; 2001:8S-21S. doi:10.1378/chest.119.1_suppl.8S
 40. Wittkowsky AK. Warfarin and Other Coumarin Derivatives: Pharmacokinetics,

- Pharmacodynamics, and Drug Interactions. *Semin Vasc Med.* 2003;3(3):221-230. doi:10.1055/s-2003-44457
41. Ufer M. Comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists warfarin, phenprocoumon and acenocoumarol. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(12):1227-1246. doi:10.2165/00003088-200544120-00003
 42. Holford NHG. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Warfarin: Understanding the Dose-Effect Relationship. *Clin Pharmacokinet.* 1986;11(6):483-504. doi:10.2165/00003088-198611060-00005
 43. Roberts CL, Algert CS, Morris JM, Henderson-Smart DJ. The risk of fetal loss associated with Warfarin anticoagulation. *Int J Gynecol Obstet.* 2002;78(3):221-225. doi:10.1016/S0020-7292(02)00186-8
 44. Elkayam U, Goland S, Pieper PG, Silverside CK. High-Risk Cardiac Disease in Pregnancy: Part I. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(4):396-410. doi:10.1016/j.jacc.2016.05.048
 45. Cohen H, Arachchillage DR, Middeldorp S, Beyer-Westendorf J, Abdul-Kadir R. Management of direct oral anticoagulants in women of childbearing potential: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2016;14(8):1673-1676. doi:10.1111/jth.13366
 46. Garrett AD. Dabigatran vs. Warfarin in patients with mechanical heart valves. *Drug Topics.* 2013;369(DEC). doi:10.1056/nejmoa1300615
 47. Chaudhary R, Nepal C, Khanal N, Pathak R, Giri S, Bhatt V. Management and Outcome of Heparin-Induced Thrombocytopenia in Pregnancy: A Systematic Review. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2016;13(2):92-97. doi:10.2174/187152571302151217124957
 48. Srinivasan AF, Rice L, Bartholomew JR, et al. Warfarin-Induced Skin Necrosis and Venous Limb Gangrene in the Setting of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Arch Intern Med.* 2004;164(1):66-70. doi:10.1001/archinte.164.1.66
 49. Zhang Y, Zhang M, Tan L, Pan N, Zhang L. The clinical use of Fondaparinux: A synthetic heparin pentasaccharide. In: *Progress in Molecular Biology and*

- Translational Science*. Vol 163. Elsevier B.V.; 2019:41-53.
doi:10.1016/bs.pmbts.2019.02.004
50. Elsaigh E, Thachil J, Nash MJ, et al. The use of fondaparinux in pregnancy. *Br J Haematol*. 2015;168(5):762-764. doi:10.1111/bjh.13147
 51. De Carolis S, Di Pasquo E, Rossi E, et al. Fondaparinux in pregnancy: Could it be a safe option? A review of the literature. *Thromb Res*. 2015;135(6):1049-1051. doi:10.1016/j.thromres.2015.04.001
 52. Willenborg KL. Successful use of fondaparinux early after mechanical aortic valve replacement in a patient with a history of heparin-induced thrombocytopenia. *Pharmacotherapy*. 2014;34(6):e55-e59. doi:10.1002/phar.1416
 53. Young SK, Al-Mondhiry HA, Vaida SJ, Ambrose A, Botti JJ. Successful use of argatroban during the third trimester of pregnancy: Case report and review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2008;28(12):1531-1536. doi:10.1592/phco.28.12.1531
 54. Tanimura K, Ebina Y, Sonoyama A, Morita H, Miyata S, Yamada H. Argatroban therapy for heparin-induced thrombocytopenia during pregnancy in a woman with hereditary antithrombin deficiency. *J Obstet Gynaecol Res*. 2012;38(4):749-752. doi:10.1111/j.1447-0756.2011.01758.x
 55. Ekbatani A, Asaro LR, Malinow AM. Anticoagulation with argatroban in a parturient with heparin-induced thrombocytopenia. *Int J Obstet Anesth*. 2010;19(1):82-87. doi:10.1016/j.ijoa.2009.01.012
 56. Lindhoff-Last E, Kreutzenbeck H-J, Magnani H. Treatment of 51 pregnancies with danaparoid because of heparin intolerance. *Thromb Haemost*. 2005;93(01):63-69. doi:10.1160/th04-06-0345
 57. DiSaia PJ. Pregnancy and delivery of a patient with a Starr-Edwards mitral valve prosthesis: report of a case. *Obs Gynecol*. 1966;28:469.
 58. Hou JW. Fetal warfarin syndrome. *Chang Gung Med J*. 2004;27(9):691-695. doi:10.14260/jemds/2014/2429
 59. Kumar M, Bhasker SK, Singh R, Kohli N, Kumar R. Di Sala syndrome. *BMJ*

- Case Rep.* 2012;2012. doi:10.1136/bcr.12.2011.5291
60. Van Driel D, Wesseling J, Sauer PJJ, Touwen BCL, Van Veer E Der, Heymans HSA. Teratogen update: Fetal effects after in utero exposure to coumarins overview of cases, follow-up findings, and pathogenesis. *Teratology.* 2002;66(3):127-140. doi:10.1002/tera.10054
 61. Bleyer WA, Hakami N, Shepard TH. The development of hemostasis in the human fetus and newborn infant. *J Pediatr.* 1971;79(5):838-853. doi:10.1016/S0022-3476(71)80405-5
 62. Howe AM, Webster WS. Vitamin K — its essential role in craniofacial development: A review of the literature regarding vitamin K and craniofacial development. *Aust Dent J.* 1994;39(2):88-92. doi:10.1111/j.1834-7819.1994.tb01379.x
 63. Menon RK, Gill DS, Thomas M, Kernoff PBA, Dandona P. Impaired carboxylation of osteocalcin in warfarin-treated patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;64(1):59-61. doi:10.1210/jcem-64-1-59
 64. Sundaram KS, Fan JH, Engelke JA, Foley AL, Suttie JW, Lev M. Vitamin K status influences brain sulfatide metabolism in young mice and rats. *J Nutr.* 1996;126(11):2746-2751. doi:10.1093/jn/126.11.2746
 65. Manfioletti G, Brancolini C, Avanzi G, Schneider C. The protein encoded by a growth arrest-specific gene (gas6) is a new member of the vitamin K-dependent proteins related to protein S, a negative coregulator in the blood coagulation cascade. *Mol Cell Biol.* 1993;13(8):4976-4985. doi:10.1128/mcb.13.8.4976
 66. Daniele A, Parenti G, D'Addio M, Andria G, Ballabio A, Meroni G. Biochemical characterization of arylsulfatase E and functional analysis of mutations found in patients with X-linked chondrodysplasia punctata. *Am J Hum Genet.* 1998;62(3):562-572. doi:10.1086/301746
 67. Franco B, Meroni G, Parenti G, et al. A cluster of sulfatase genes on Xp22.3: Mutations in chondrodysplasia punctata (CDPX) and implications for warfarin embryopathy. *Cell.* 1995;81(1):15-25. doi:10.1016/0092-8674(95)90367-4
 68. Steinberg ZL, Dominguez-Islas CP, Otto CM, Stout KK, Krieger E V.

- Maternal and Fetal Outcomes of Anticoagulation in Pregnant Women With Mechanical Heart Valves. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(22):2681-2691. doi:10.1016/j.jacc.2017.03.605
69. Mehta LS, Warnes CA, Bradley E, et al. Cardiovascular Considerations in Caring for Pregnant Patients: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020;141(23):e884-e903. doi:10.1161/CIR.0000000000000772
 70. D'Souza R, Ostro J, Shah PS, et al. Anticoagulation for pregnant women with mechanical heart valves: A systematic review and meta-Analysis. *Eur Heart J.* 2017;38(19):1509-1516. doi:10.1093/eurheartj/ehx032
 71. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2018;39(34):3165-3241. doi:10.1093/eurheartj/ehy340
 72. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease : A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines. *Circulation.* 2014;129(23). doi:10.1161/CIR.0000000000000031
 73. Horlocker TT, Vandermeulen E, Kopp SL, Gogarten W, Leffert LR, Benzon HT. Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Fourth Edition). *Reg Anesth Pain Med.* 2018;43(3):263-309. doi:10.1097/AAP.0000000000000763
 74. Leffert L, Butwick A, Carvalho B, et al. The Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology consensus statement on the anesthetic management of pregnant and postpartum women receiving thromboprophylaxis or higher dose anticoagulants. *Anesth Analg.* 2018;126(3):928-944. doi:10.1213/ANE.0000000000002530
 75. Brown D. A Review of the PubMed PICO Tool: Using Evidence-Based Practice in Health Education. *Health Promot Pract.* 2020;21(4):496-498. doi:10.1177/1524839919893361

76. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7). doi:10.1371/journal.pmed.1000097
77. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2010;25(9):603-605. doi:10.1007/s10654-010-9491-z
78. Wells G, Shea B, O'Connell D, ... JP-U of, 2014 undefined. Newcastle-Ottawa quality assessment scale cohort studies. *ncbi.nlm.nih.gov*. Accessed May 20, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK99082/bin/appb-fm4.pdf>
79. Iturbe-Alessio I, Fonseca M del C, Mutchinik O, Santos MA, Zajarías A, Salazar E. Risks of Anticoagulant Therapy in Pregnant Women with Artificial Heart Valves. *N Engl J Med.* 1986;315(22):1390-1393. doi:10.1056/nejm198611273152205
80. Lee PK, Wang RYC, Chow JSF, Cheung KL, Wong VCW, Chan TK. Combined use of warfarin and adjusted subcutaneous heparin during pregnancy in patients with an artificial heart valve. *J Am Coll Cardiol.* 1986;8(1):221-224. doi:10.1016/S0735-1097(86)80116-4
81. Al-Lawati AAM, Venkitraman M, Al-Delaime T, Valliathu J. Pregnancy and mechanical heart valves replacement; dilemma of anticoagulation. In: *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* Vol 22. *Eur J Cardiothorac Surg*; 2002:223-227. doi:10.1016/S1010-7940(02)00302-0
82. Cotrufo M, De Feo M, De Santo LS, et al. Risk of warfarin during pregnancy with mechanical valve prostheses. *Obstet Gynecol.* 2002;99(1):35-40. doi:10.1016/S0029-7844(01)01658-1
83. Geelani MA, Singh S, Verma A, Nagesh A, Betigeri V, Nigam M. Anticoagulation in patients with mechanical valves during pregnancy. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2005;13(1):30-33. doi:10.1177/021849230501300107
84. Plesinac SD, Darko P V., Pilic IZ, Babovic IR. Anticoagulation therapy during pregnancy of patients with artificial heart valves: Fetomaternal outcome. *Arch*

- Gynecol Obstet.* 2006;274(3):141-145. doi:10.1007/s00404-006-0152-0
85. Akhtar RP, Abid AR, Zafar H, Cheema MA, Khan JS. Anticoagulation in pregnancy with mechanical heart valves: 10-year experience. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2007;15(6):497-501. doi:10.1177/021849230701500610
 86. Khamooshi AJ, Kashfi F, Hoseini S, Tabatabaei MB, Javadpour H, Noohi F. Anticoagulation for prosthetic heart valves in pregnancy. Is there an answer? *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2007;15(6):493-496. doi:10.1177/021849230701500609
 87. McLintock C, McCowan LME, North RA. Maternal complications and pregnancy outcome in women with mechanical prosthetic heart valves treated with enoxaparin. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2009;116(12):1585-1592. doi:10.1111/j.1471-0528.2009.02299.x
 88. Khamoushi AJ, Kashfi F, Hosseini S, Alizadeh Ghavidel AR, Samiei N, Haddadzadeh M. Anti-coagulation during pregnancy in women with mechanical heart valves: a prospective study. *Int J Fertil Steril.* 2011;5(1):47-51. Accessed May 20, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24917924>
 89. Soma-Pillay P, Nene Z, Mathivha TM, Macdonald AP. The effect of warfarin dosage on maternal and fetal outcomes in pregnant women with prosthetic heart valves. *Obstet Med.* 2011;4(1):24-27. doi:10.1258/om.2010.100067
 90. Bian C, Wei Q, Liu X. Influence of heart-valve replacement of warfarin anticoagulant therapy on perinatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285(2):347-351. doi:10.1007/s00404-011-1962-2
 91. Sareli P, England MJ, Berk MR, et al. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy in patients with mechanical heart valve prostheses. *Am J Cardiol.* 1989;63(20):1462-1465. doi:10.1016/0002-9149(89)90008-8
 92. Samiei N, Kashfi F, Khamoushi A, et al. Pregnancy outcome after mechanical mitral valve replacement: a prospective study. *J Tehran Heart Cent.* 2012;7(3):117-120. Accessed May 20, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23304180>

93. Van Hagen IM, Roos-Hesselink JW, Ruys TPE, et al. Pregnancy in Women with a Mechanical Heart Valve. *Circulation*. 2015;132(2):132-142. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015242
94. Ayad SW, Hassanein MM, Mohamed EA, Gohar AM. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with a prosthetic mechanical heart valve. *Clin Med Insights Cardiol*. 2016;10:11-17. doi:10.4137/CMC.S36740
95. Jae HL, Nam HP, Dong YK, Sae YC, Ki YK, Chi HC. Low molecular weight heparin treatment in pregnant women with a mechanical heart valve prosthesis. *J Korean Med Sci*. 2007;22(2):258-261. doi:10.3346/jkms.2007.22.2.258
96. Caruso A, De Carolis S, Ferrazzani S, Paradisi G, Pomini F, Pompei A. Pregnancy outcome in women with cardiac valve prosthesis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1994;54(1):7-11. doi:10.1016/0028-2243(94)90074-4
97. Salazar E, Izaguirre R, Verdejo J, Mutchinick O. Failure of adjusted doses of subcutaneous heparin to prevent thromboembolic phenomena in pregnant patients with mechanical cardiac valve prostheses. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(7):1698-1703. doi:10.1016/0735-1097(96)00072-1
98. Meschengieser SS, Fondevila CG, Santarelli MT, Lazzari MA. Anticoagulation in pregnant women with mechanical heart valve prostheses. *Heart*. 1999;82(1):23-26. doi:10.1136/hrt.82.1.23
99. Suri V, Sawhney H, Vasishta K, Renuka T, Grover A. Pregnancy following cardiac valve replacement surgery. *Int J Gynecol Obstet*. 1999;64(3):239-246. doi:10.1016/S0020-7292(98)00263-X
100. Vitale N, De Feo M, De Santo LS, Pollice A, Tedesco N, Cotrufo M. Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(6):1637-1641. doi:10.1016/S0735-1097(99)00044-3
101. Ashour ZA, Shawky HAF, Hussein MH. Outcome of pregnancy in women with mechanical valves. *Texas Hear Inst J*. 2000;27(3):240-245. Accessed May 20, 2021. /pmc/articles/PMC101073/
102. Ayhan A, Yucel A, Bildirici I, Dogan R. Feto-maternal morbidity and mortality

- after cardiac valve replacement. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80(8):713-718. doi:10.1034/j.1600-0412.2001.080008713.x
103. Wang J, Li K, Li H, Zhu W, Sun H, Lu C. Comparison of anticoagulation regimens for pregnant women with prosthetic heart valves: A meta-analysis of prospective studies. *Cardiovasc Ther.* 2017;35(6). doi:10.1111/1755-5922.12292
104. Hassouna A, Allam H. Limited dose warfarin throughout pregnancy in patients with mechanical heart valve prosthesis: A meta-analysis. In: *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery.* Vol 18. Oxford University Press; 2014:797-806. doi:10.1093/icvts/ivu009