

Těhotenství u pacientek se srdečním selháním na podkladě preexistující kardiomyopatie nebo po transplantaci srdce

(Outcomes of pregnancy in pre-existing cardiomyopathy and after heart transplantation)

Lenka Vojtičková^a, Miloš Kubánek^a, Jana Bínová^a, Jiří Gurka^a,
Markéta Hegarová^a, Marianna Podzimková^a, Lenka Hošková^a,
Alice Krebsová^a, Ivan Málek^a, Vojtěch Melenovský^a, Ivan Netuka^b,
Josef Cindr^{b,c,d}, Josef Kautzner^a, Antonín Pařízek^c

^a Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

^b Klinika kardiiovaskulární chirurgie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

^c Gynekologicko-porodnická klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

^d Gynekologická ambulance, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 13. 12. 2021

Přijat: 26. 12. 2021

Dostupný 10. 8. 2022

Klíčová slova:

Dilatační kardiomyopatie

Těhotenství

Transplantace srdce

SOUHRN

Úvod: Těhotenství u pacientek s preexistující kardiomyopatií se systolickou dysfunkcí levé komory srdeční nebo po ortotopické transplantaci srdce (OTS) je rizikové pro matku i dítě. Proto je ve většině případů nedoporučujeme. Avšak ve vybraných případech lze těhotenství nechat proběhnout s vědomím zvýšeného rizika. Cílem této práce je analyzovat soubor pacientek se srdečním selháním nebo po transplantaci srdce, které úspěšně absolvovaly těhotenství a porod živého plodu během sledování na našem pracovišti.

Metody: Pacientky jsme retrospektivně identifikovali v klinickém informačním systému IKEM a zpracovali jsme jejich klinická data a výsledky pomocných vyšetření.

Výsledky: Celkem jsme zaznamenali devět těhotenství u osmi žen s preexistující kardiomyopatií. Ve většině případů šlo o dilatační kardiomyopatii (šest pacientek, 75 %). Ejekční frakce levé komory (EF LKS) byla v mezích normy nebo lehce snižena v 56 % případů (pět těhotenství), středně snižena ve dvou případech (22 %) a v pásmu těžké dysfunkce ve dvou dalších případech (22 %), kde jsme těhotenství nedoporučovali. Nebylo doporučeno ani těhotenství u ženy s hypertrofickou kardiomyopatií a silně pozitivní rodinnou anamnézou zahrnující úmrtí bratra na srdeční selhání a OTS u matky. Později byla v rodině zjištěna Danonova nemoc. Během těhotenství s preexistující kardiomyopatií a v následujícím roce po porodu jsme zaznamenali dvě dekompenzace srdečního selhání, jednu dekompenzaci arteriální hypertenze a dvě tranzitorní ischemické ataky. Kardiiovaskulární příhoda komplikovala pět těhotenství (55 %). Ve čtyřech případech (44 %) byl pozorován pokles EF LKS ≥ 10 % po roce sledování. V pozdějším období byla u ženy s Danonovou nemocí nutná srdeční transplantace, nedošlo k žádnému úmrtí. Dále jsme zaznamenali čtyři porody po OTS, které měly kromě jedné epizody preeklampsie nekomplikovaný průběh s narozením čtyř hypotrofičtějších, ale jinak zdravých dětí. Medián od OTS do porodu byl 68 měsíců. Další sledování bylo bez významnějších komplikací, ženy jsou naživu se sledováním 49–118 měsíců po porodu.

Závěry: Díky moderní léčbě srdečního selhání je možné nechat proběhnout těhotenství i u žen s neischemickými kardiomyopatiemi a dysfunkcí levé komory srdeční. Těhotenství je možné také u vybraných žen po OTS, nicméně vzhledem k složité biologické situaci a prognostickým aspektům jej u těchto pacientek nedoporučujeme.

© 2022, ČKS.

ABSTRACT

Introduction: Pregnancy in females with pre-existing cardiomyopathy with left-ventricular systolic dysfunction and/or after heart transplantation is associated with risks for both the mother and the child. Thus, it is not recommended in the majority of patients. However, in selected cases, with awareness of the risks, pregnancy may be considered. We aimed to analyse a group of patients with heart failure and/or after heart transplantation (HTx) who were pregnant and gave birth to a living new-born during follow-up in our institution.

Adresa pro korespondenci: MUDr. Miloš Kubánek, Ph.D., Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4,

e-mail: milos.kubanek@ikem.cz

DOI: 10.33678/cor.2021.142

Methods: Patients were found in the clinical database of IKEM retrospectively. Clinical and para-clinical data were analysed.

Results: Nine pregnancies in eight females with pre-existing cardiomyopathy were identified. Most patients had dilated cardiomyopathy (75%), their left-ventricular ejection fraction (LVEF) was normal or mildly reduced in 56%, moderately reduced in 22%, and severely reduced in 22%. Pregnancy was not recommended in females with severe left-ventricular systolic dysfunction and also in a female with hypertrophic cardiomyopathy and a strong family history with death due to heart failure in her brother and necessity of HTx in her mother, which was subsequently diagnosed with Danon disease. During pregnancies with pre-existing cardiomyopathy and twelve months postpartum we recorded two episodes of decompensated heart failure, one episode of decompensated arterial hypertension and two transient ischemic attacks. Taken together, cardiovascular events complicated 55% of these pregnancies. We observed a decrease in LVEF $\geq 10\%$ in 44% of pregnancies after one year. Subsequently, the female with Danon disease required HTx. There was no maternal death. In addition, we recorded four deliveries after HTx, which were except of one episode of preeclampsia uncomplicated and gave birth to four hypotrophic, but healthy babies. Median time from HTx to delivery was 68 months, subsequent period was uneventful, all four females are alive with a follow-up of 49–118 months after delivery.

Conclusions: Contemporary therapeutic modalities of heart failure lead in most patients with dilated cardiomyopathy to at least temporary improvement of left-ventricular systolic function outside the range of severe systolic dysfunction, which enables in selected cases birth of living fetus. Pregnancy is possible also in highly selected females after HTx. However, due to their complicated biological situation and prognostic aspects, we do not recommend pregnancy in this setting.

Keywords:

Dilated cardiomyopathy
Heart transplantation
Pregnancy

Úvod

První úspěšné těhotenství dva roky po ortotopické transplantaci srdce (OTS) pro dilatační kardiomyopatii (DKMP) bylo popsáno v roce 1988 u dvacetileté ženy.¹ Zlepšení prognózy mladších nemocných s kardiomyopatiemi, po korekci vrozených srdečních vad nebo po OTS vedlo v posledních letech k nárůstu populace žen v reprodukčním věku, které uvažují o těhotenství i v přítomnosti srdečního onemocnění.² Některé typy kardiomyopatií jako například neobstrukční formy hypertrofické kardiomyopatie nebo kompletně korigované vrozené srdeční vady nepředstavují významnější překážku k úspěšnému dokončení těhotenství. Výrazná rizika však přetrvávají u pacientek s preexistující systolickou dysfunkcí levé komory srdeční (LKS), nejčastěji při DKMP nebo u pacientek po OTS.^{3,4} Problematice gravidity u těchto nemocných je věnována tato práce.

Pacientky s DKMP ohrožuje v těhotenství především zvýšená hemodynamická zátěž a retence tekutin. Dalším problémem je také nutnost vysazení teratogenních léků nezbytných pro léčbu srdečního selhání, především inhibitorů systému renin-angiotenzin. Z těchto důvodů mají pacientky v těhotenství zvýšené riziko srdečního selhání, závažných arytmií, tromboembolických nebo krvácivých komplikací.^{5–8} U žen po OTS může navíc dojít k imunizaci ženy nebo k poklesu biologické dostupnosti imunosupresiv s rozvojem akutní, případně chronické rejekce transplantátu, k vzniku preeklampsie a renálního selhání.^{9–13} Rizika pro plod zahrnují zejména možnost spontánního potratu (15–30 % těhotenství po OTS), hypotrofii plodu, předčasný porod a teratogenní působení léků jak během těhotenství, tak laktace.¹³ Pokud je matka nositelkou geneticky podmíněné kardiomyopatie, onemocnění může zdědit také plod a některé typy kardiomyopatie se mohou časně manifestovat.¹⁴ Při plánování těhotenství je třeba zvážit kromě klinických a laboratorních nálezů také odhadovanou životní prognózu matky a její sociální zázemí.

Těhotenství je proto jednoznačně kontraindikováno u žen s DKMP v přítomnosti těžké systolické dysfunkce LKS (s ejekční frakcí $< 30\%$), výraznější symptomatologie (NYHA III a IV) nebo mechanické srdeční podpory.^{2,5} U žen po OTS těhotenství ve většině případů také nedoporučujeme. Těhotenství lze po OTS zvažovat jen u vybraných žen, které mají několik let po operaci normální funkci štěpu, nemají evidenci o proběhlé nebo přítomné akutní nebo chronické rejekci transplantátu, jsou normotenzní, mají normální renální funkci a funkční rodinné zázemí. U obou skupin pacientek je třeba vysadit teratogenní léky. Po OTS je imunosuprese udržována kombinací tacrolimu a prednisonu s vysazením mykofenolát mofetilu.^{9,13}

Cílem této práce je analyzovat soubor pacientek se srdečním selháním nebo po OTS, které úspěšně absolvovaly těhotenství a porod živého plodu během sledování na našem pracovišti.

Metodika a soubor pacientek

V klinické databázi pacientů IKEM jsme identifikovali 12 pacientek, které porodily životaschopný plod se základní diagnózou kardiomyopatie nebo po OTS. Jednalo se o osm pacientek se známou diagnózou kardiomyopatie, které jsme sledovali během devíti těhotenství. Pokud bylo těhotenství plánované, redukovali jsme u nich medikaci srdečního selhání pouze na beta-blokátor a v případě potřeby furosemid již při plánování těhotenství. V ostatních případech byla medikace upravena okamžitě při zjištění těhotenství. Během těhotenství absolvovaly pacientky minimálně tři kontroly na našem pracovišti, a to na začátku těhotenství, v posledním trimestru a v prvním měsíci po porodu s provedením echokardiografie a většinou i se stanovením natriuretického peptidu typu B. Dále byly sledovány v minimálně měsíčních intervalech v poradně pro riziková těhotenství – ve většině případů na Gynekologicko-porodnické klinice 1. LF UK a VFN v Praze. Porod byl u nich zaznamenán v letech 2014 až 2020, průměrná

doba sledování po porodu byla 54 měsíců. Těhotenství úspěšně donosily také 4 pacientky po OTS. Ve třech případech proběhla OTS v roce 2008, poslední v roce 2013. Porod jsme u nich zaznamenali v letech 2011 až 2016, průměrná doba sledování od porodu byla 70 měsíců. Pokud byla těhotenství plánována, byla u pacientek redukována imunosuprese na kombinaci tacrolimu a prednison s vysazením mykofenolát mofetilu. Následně v odstupu alespoň jednoho měsíce byla provedena kontrolní endomyokardiální biopsie k vyloučení rejekce srdečního štěpu a dále byla provedena selektivní koronarografie k vyloučení koronární nemoci štěpu. Pacientky na našem pracovišti absolvovaly minimálně čtyři kontroly během těhotenství a hodnota tacrolimu u nich byla kontrolována minimálně jednou měsíčně. Pacientky byly kontrolovány také v poradně pro riziková těhotenství gynekologického pracoviště (ve většině případů na Gynekologicko-porodnické klinice 1. LF UK a VFN v Praze).

U pacientek jsme retrospektivně vyhledali základní klinická, laboratorní a echokardiografická data. Zhodnotili jsme riziko těhotenství podle modifikované klasifikace Světové zdravotnické organizace (WHO), která je založena na konsenzu expertů^{4,15} a je vhodnější pro pacientky s vrozenými vadami srdce. Pacientkám s nejvyšším stupněm WHO IV je pro extrémně vysoké riziko doporučeno přerušení těhotenství. Dále jsme u pacientek spočítali skóre CARPREG II, které vychází z kohortové studie a lépe reflektuje rizika těhotenství u žen se srdečním selháním a kardiomyopatiemi. Skóre koreluje lineárně s incidencí kardiovaskulárních příhod u těhotných s kardiomyopatií. Při skóre nad 4 dosahuje riziko kardiovaskulární příhody až 41 %.^{16,17} Pacientky souhlasily s anonymním zpracováním dat o zdravotním stavu. Výzkum proběhl se schválením etické komise. Data jsme zpracovali pomocí statistického programu Excel a SPSS (Chicago, Illinois, USA) pro Windows, verze 17.0.

Výsledky

Pacientky s preexistující kardiomyopatií

Celkem jsme zaznamenali devět porodů deseti zdravých dětí (v jednom případě dvojčata) u osmi žen s preexistující kardiomyopatií. Základní charakteristiky souboru ukazuje tabulka 1. Většina pacientek měla diagnózu dilatační kardiomyopatie (75 %) a byly ve funkční třídě NYHA I (78 %). Po předchozí farmakoterapii srdečního selhání byla před porodem ejekční frakce LKS normální nebo lehce snižena v 56 %, středně snižena ve 22 % a v pásmu těžké dysfunkce ve 22 % (dva případy). Těhotenství jsme jednoznačně nedoporučovali u žen s těžkou dysfunkcí LKS (případ 2 a 5, tabulka 2). Dále jsme nedoporučovali třetí těhotenství u ženy s familiární dilatační kardiomyopatií a anamnézou abúzu pervitinu, která měla sice lehkou systolickou dysfunkci LKS, ale závažné komplikace během předchozích těhotenství (případ 4, tabulka 2). Neúměrně vysoké riziko jsme konstatovali také u pacientky s hypertrofickou kardiomyopatií a normální ejekční frakcí LKS, která měla silně pozitivní rodinnou anamnézu s údajem o OTS u matky a úmrtí bratra na srdeční selhání v 18 letech (případ 1, tabulka 2). V této rodině byla později diagnostikována

Danonova nemoc, pro kterou je typická progresse do terminálního srdečního selhání v mladém věku.

Celkem 89 % porodů bylo vedeno císařským řezem. Tabulky 1 a 2 ukazují výskyt komplikací – dekompenzace srdečního selhání komplikovala těhotenství u dvou matek a u jedné matky došlo k zhoršení arteriální hypertenze. U dvou matek jsme zaznamenali v prvním roce po porodu tranzitorní ischemickou ataku. Ve sledovaném období se vyskytla kardiovaskulární komplikace u 55 % těhotenství žen s preexistující kardiomyopatií. Ve 44 % případech jsme zaznamenali snížení ejekční frakce LKS ≥ 10 %. Vývoj end-diastolického rozměru a ejekční frakce LKS a dále natriuretického peptidu typu B v graviditě a následujícím období ukazuje obrázek 1.

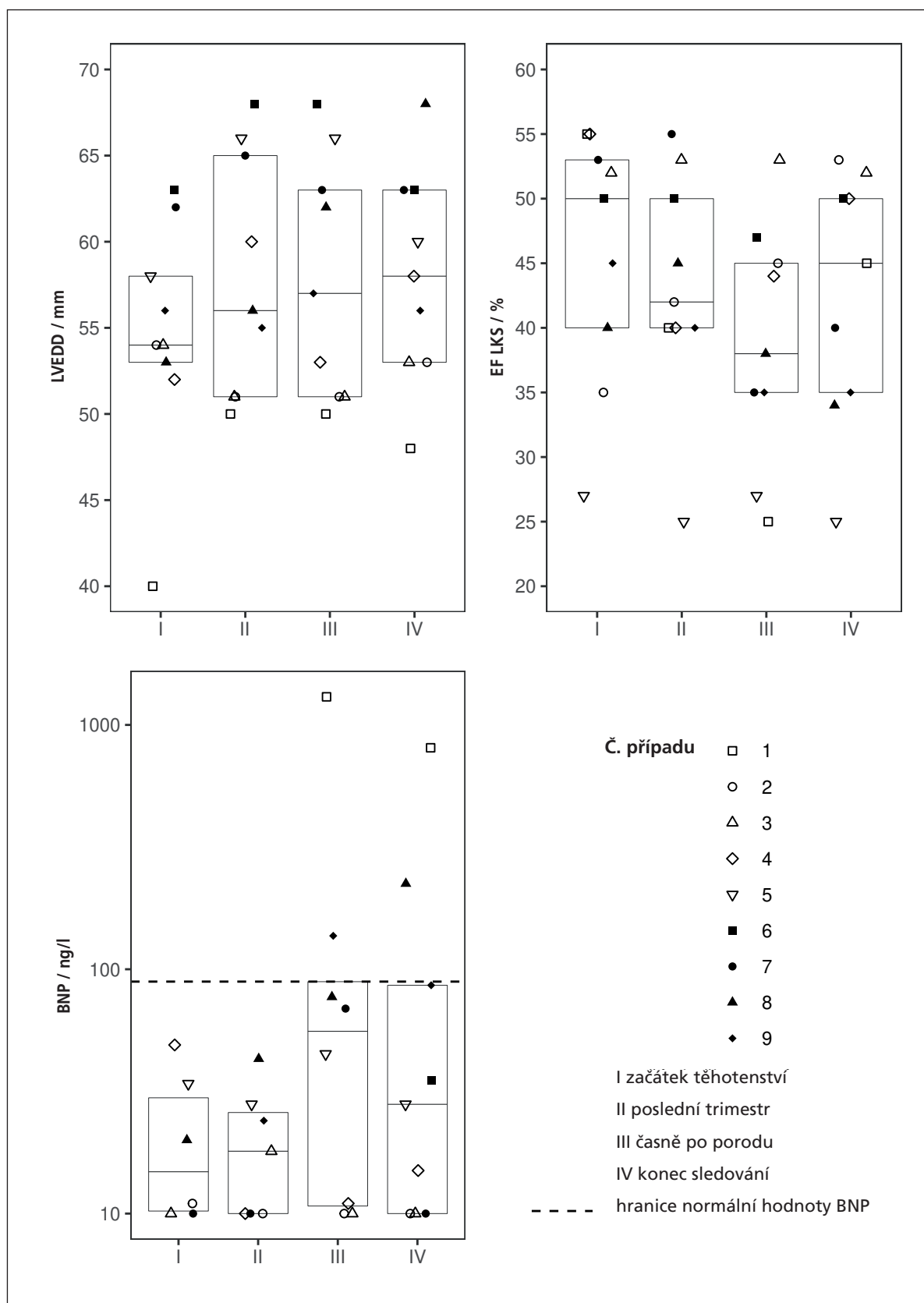
Průměrná porodní hmotnost novorozenců dosáhla $2\,505 \pm 511$ gramů, byla tedy na hranici hypotrofie plodu. U dětí však nedošlo v časném období ani během dalšího sledování k významnějším komplikacím.

Pacientky po transplantaci srdce

Těhotenství donosily čtyři ženy po OTS, a to průměrně 67 ± 33 měsíců po operaci. Podrobnější informaci podávají tabulky 1 a 2. Dvě těhotenství byla plánována (50 %). U pacientky s familiární dilatační kardiomyopatií a mutací *RBM20* (případ 11) bylo těhotenství plánováno s použitím preimplantační diagnostiky, po redukcii imunosupresivní léčby (vysazení mykofenolátu a další teratogenní medicíny) byla předem provedena endomyokardiální biopsie k vyloučení rejekce a byla vyloučena koronární nemoc štěpu. Podobně bylo postupováno i u druhé ženy po OTS (případ 12). Ve zbývajících dvou případech (případ 10 a 13) byla teratogenní medicína vysazena až po zjištění těhotenství. Kromě epizody preeklampsie (případ 11) byla těhotenství těchto čtyř žen po OTS nekomplikovaná. Ženy jsou naživu se sledováním 49–118 měsíců po porodu. U pacientky s Friedreichovou ataxií dochází neurologicky k progresi stavu při základním onemocnění. V žádném z případů nedošlo během sledování k rejekci srdečního štěpu vyššího stupně, ani zhoršení funkce štěpu po porodu, ve všech případech byla na začátku těhotenství normální ejekční frakce LKS. Všechny čtyři děti byly bezprostředně po porodu zdravé, ale hypotrofní. Průměrná porodní hmotnost dosáhla pouze $1\,883 \pm 494$ gramů. Dcera jedné pacientky s nonkompaktní kardiomyopatií zdědila patogenní variantu genu *MYH7*, později u ní byla diagnostikována počínající kardiomyopatie (případ 10). U dalšího dítěte byla pozorována několik měsíců po narození porucha sluchu (případ 12).

Diskuse

V této práci prezentujeme poprvé v českém písemnictví unikátní soubor osmi pacientek s preexistující kardiomyopatií a čtyř pacientek po OTS, které úspěšně absolvovaly těhotenství a porod živého plodu během sledování na našem pracovišti. Naše pozorování lze shrnout následovně: 1) Většina žen s preexistující kardiomyopatií měla dilatační kardiomyopatii (75 %). Předchozí léčba srdečního selhání přispěla k tomu, že ejekční frakce LKS byla v době těhotenství v mezích normy nebo lehce snižena v 56 % a středně snižena ve 22 % případů. 2) Otěhotněly i ženy,



Obr. 1 – Vývoj individuálních hodnot end-diastolického rozměru levé komory (LVEDD), ejekční frakce levé komory srdeční (EF LKS) a natriuretického peptidu typu B (BNP) v průběhu těhotenství pacientek s preexistující kardiomyopatií. Zachyceny jsou hodnoty na počátku těhotenství, v posledním trimestru, při první kontrole po porodu a na konci sledování. Čísla případů korespondují s tabulkou 2. Graficky jsou znázorněny hodnoty mediánu a interkvartilové rozmezí. Při porovnání párovými parametrickými a neparametrickými testy jsme nezjistili statisticky významné rozdíly.

Tabulka 1 – Charakteristika pacientek a průběh těhotenství u skupiny pacientek s preexistující kardiomyopatií nebo po transplantaci srdce

Charakteristika pacientek (n = 12)	Preexistující kardiomyopatie (8 pacientek, 9 porodů)	Transplantované srdce (4 pacientky, 4 porody)
Průměrný věk v době porodu (roky)	30 ± 6 (medián 28)	31 ± 2 (medián 31)
Hypertenze	1 (12,5 %)	75 % (n = 3)
Diabetes mellitus	1 (12,5 %)	25 % (n = 1)
BMI > 30	3 (37,5 %)	0 % (0)
Základní diagnóza	n = 8	n = 4
Dilatační kardiomyopatie	6 (75 %)	3 (75 %)
Hypertrofická kardiomyopatie	1 (12,5 %)	0
Arytmogenní kardiomyopatie LKS	1 (12,5 %)	0
Nonkompaktní kardiomyopatie	0	1 (25 %)
Klasifikace NYHA před porodem	n = 9	n = 4
NYHA I	6 (77 %)	4 (100 %)
NYHA II	2 (22 %)	0
NYHA III–IV	0	0
Dysfunkce LKS/EF LKS před porodem	n = 9	n = 4
Těžká (EF LKS ≤ 35 %)	2 (22 %)	0
Střední (EF LKS 36–45 %)	2 (22 %)	0
Lehká (EF LKS 46–54 %)	3 (34 %)	0
Normální (EF LKS ≥ 55 %)	2 (22 %)	4 (100 %)
LVEDD na začátku gravidity (mm)	55 ± 6	46 ± 5
LVEDD rok po porodu (mm)	58 ± 6	46 ± 4
Mitrální regurgitace střední/významná	0	0
Laboratorní diagnostika		
eGFR na začátku gravidity (ml/s/1,73 m ²)	1,97 ± 0,18	1,66 ± 0,21
eGFR při poslední kontrole (ml/s/1,73 m ²)	1,88 ± 0,16	1,28 ± 0,4
BNP na začátku těhotenství (ng/l)	16 (10–31)	–
BNP za rok po porodu (ng/l)	28 (10–86)	–
Riziková klasifikace	n = 9	n = 4
mWHO I	0	–
mWHO II	0	–
mWHO II–III	3 (33 %)	–
mWHO III	4 (45 %)	–
mWHO IV	2 (22 %)	–
CARPREG II 1-2 (5–10% riziko)	3 (33 %)	–
CARPREG II 3 (15% riziko)	3 (33 %)	–
CARPREG II 4 (22% riziko)	0	–
CARPREG II > 4 (41% riziko)	3 (33 %)	–
Charakteristika porodu	n = 9	n = 4
Doba od transplantace do porodu	–	67 ± 33 měsíců (medián 68)
Porodní hmotnost dítěte (g)	2 505 ± 511	1 883 ± 494
Porod v týdnu těhotenství	36 ± 4 (medián 37)	31 ± 3 (medián 30)
Porod císařským řezem	8 (89 %)	4 (100 %)
Peripartální komplikace	n = 9	n = 4
Preeklampsie	1 (11 %)	1 (25 %)
Akutní dekompenzace srdečního selhání	2 (22 %)	0
Časně tromboembolické komplikace	2× TIA (22 %)	0
Zhoršení EF LKS ≥ 10 procentních bodů jeden rok po porodu	4 (44 %)	0
Závažný další průběh	4 (44 %)	0

BMI – body mass index; BNP – natriuretický peptid typu B, CARPREG II – rizikové skóre „the CARDiac disease in PREGnancy“; EF LKS – ejekční frakce levé komory srdeční; eGFR (dle CKD-EPI) – odhadovaná glomerulární filtrace; LVEDD – end-diastolický rozměr levé komory; mWHO – modifikovaná klasifikace WHO rizikovitosti gravidity; NYHA – klasifikace dušnosti New York Heart Association; TIA – tranzitorní ischemická ataka.

Tabulka 2 – Informace k základnímu onemocnění, průběhu těhotenství a dalšímu vývoji onemocnění u jednotlivých pacientek

Číslo případu	Pacientky s kardiomyopatií	Průběh těhotenství	Medikace v těhotenství	Porod a vývoj dítěte	Dlouhodobý vývoj onemocnění
1	Hypertrofičká neobstrukční kardiomyopatie při Danonově nemoci	Neplánované, nedoporučeno vzhledem k rodinné zátěži. EF LKS 55 %. Ukončeno v 36. týdnu pro dušnost, pokles EF LKS.	Pouze selektivní beta-blokátor	SC, 36. týden, hmotnost 1 940 g.	Významná rodinná zátěž, matka vedena s dg. těhotenské KMP, podstoupila OTS, bratr zemřel na srdeční selhání, později v rodině dg. Danonova nemoc. Po porodu další progresse srdečního selhání, trombus v LKS, v r. 2015 OTS. Sledování 84 měsíců od porodu
2, 3	DKMP s reverzní remodelací LKS (susp. toxonutritivní podíl)	Dvě neplánovaná těhotenství bez komplikací, první nedoporučeno pro vstupní EF LKS 35 %.	Pouze beta-blokátory, při druhé graviditě bez léků (sama vysadila beta-blokátor)	SC, 39. týden, 3 250g SC, 36. týden, dvojčata, hmotnost 2 260 + 2 700 g, děti zdravé.	Paradoxně během prvního těhotenství a po porodu normalizace EF LKS, nekomplikovaný průběh, trvá normální EF LKS. Sledování 80 měsíců od prvního porodu
4	Familiární DKMP (patogenní varianta titinu), abúzus pervitinu v anamnéze	Třetí těhotenství Doporučeno přerušení těhotenství. Pokles EF LKS během těhotenství na 40 %.	Beta-blokátor, LMWH, redukovaná dávka furosemidu	SC, 36. týden, větší krevní ztráta, podvaz vejcovodů. Dcera, 2 200 g, zdělila vlohu v genu pro TTN, zdráva.	Manifestace srdečního selhání dva týdny po 2. těhotenství, kdy zároveň embolizační CMP s nutností katetrizační trombektomie. Tehdy i abúzus pervitinu. Při 3. těhotenství přechodný pokles EF LKS, následně opět normalizace. Sledování 52 měsíců
5	DKMP diagnostikována od dětství, implantován ICD	Dvě těhotenství při těžké dysfunkci LK, zde popsáno 2. těhotenství. Nedoporučeno, komplikováno oboustrannou kardiální dekompenzací.	Vysazení potenciálně teratogenní léky (sartan, spironolacton)	SC, 27. týden, 1 520 g, zdravé dítě	Obě těhotenství komplikovány kardiální dekompenzací. Tromboembolická příhoda (st.p. TIA), v dalším sledování onkogynekologický zákrok (kónizace čípku, CIN 3). Sledování 47 měsíců
6	DKMP (mutace v genu <i>RBM20</i>)	Plánované těhotenství s nekomplikovaným průběhem, vstupní EF LKS 50 %	Pouze beta-blokátor	SC, 37. týden, 2 700 g, porod bez komplikací, zdravé dítě	Recidivující kardioembolizační CMP na antikoagulaci, bidirekční PFO, trvá lehký neurologický deficit. Sledování 80 měsíců
7	DKMP s podílem hypertenzní kardiomyopatie	Plánované, vstupní EF LKS 50–55 %, na konci těhotenství a po porodu dekompenzace arteriální hypertenze	Pouze beta-blokátor	SC, 37. týden, 2 660 g, zdravá dívka, u matky porucha hojení rány po SC	Po porodu pokles EF LKS, střední dysfunkce, dlouhodobě stabilní. Sledování 25 měsíců
8	DKMP, nezjištěna příčinná genetická varianta	Neplánované těhotenství, nedoporučeno, průběh bez komplikací, vstupně EF LKS 40 %	Monoterapie beta-blokátorem i 6 měsíců po porodu (trvala na kojení, laktace nepozastavena)	SC, 38. týden, hmotnost 2 900 g, zdravé dítě	Pro další pokles funkce levé komory nutnost implantace BiV ICD. Sledování 13 měsíců
9	Arytmogenní KMP s postižením levé komory (prokázaná patogenní mutace <i>PKP2</i>), přítomnost ICD	Plánované těhotenství, vstupně EF LKS 45 %, preindukce porodu z kardiologické indikace	Beta-blokátor, LMWH	Vaginální porod, 40. týden, 3 230 g, zdravé dítě	Po porodu další pokles EF LK, úprava medikace, postupně stabilizace až k NYHA I. Sledování 17 měsíců

Tabulka 2 – Informace k základnímu onemocnění, průběhu těhotenství a dalšímu vývoji onemocnění u jednotlivých pacientek (Dokončení)

	Stav po OTS, základní diagnóza	Průběh těhotenství	Medikace v těhotenství	Porod a vývoj dítěte	Dlouhodobé sledování
10	Nonkompaktní kardiomyopatie (patogenní varianta MYH7)	Neplánované těhotenství. Nekomplikovaný porod 31 měsíců po OTS	Imunosupresivní terapie kombinací tacrolimu a kortikosteroidu, MMF dlouhodobě vysazen pro dřevový útlum	SC, 36. týden, hmotnost 2 480 g, dcera nese stejnou variantu MYH7, incipientní KMP.	Četné onkogynekologické zákroky pro neoplazii krčku dělohy, radioterapie, následně ovariectomie I.dx. Sledování 118 měsíců.
11	Familiární DKMP (patogenní varianta v genu RBM20)	Plánované těhotenství, vzhledem k rodinné zátěži IVF s preimplantační diagnostikou. Porod 101 měsíců po OTS	Při plánování těhotenství předem vyloučena rejeke a koronární nemoc, po předchozím vysazení MMF a kortikoidů, ponechán tacrolimus a LMWH	SC, 29. týden, ukončeno předčasně pro riziko eklampsie, syn 1 500 g, zdravý.	Gestační diabetes, dále DM na inzulinu, opakované pankreatitis, žije. Sledování 54 měsíců
12	DKMP (po proběhlé myokarditidě)	Plánované těhotenství, s nekomplikovaným průběhem. Porod 38 měsíců po OTS	MMF vysazen plánovaně 90 dní předem, dále podáván tacrolimus a kortikoidy	SC, 30. týden, 1 300 g, syn, několik měsíců po porodu porucha sluchu	Opakované onkogynekologické intervence (kónizace čípku, odstranění kondylomat – z histologie <i>ca in situ</i>), žije. Sledování 49 měsíců
13	DKMP při Friedreichově ataxii	Neplánované těhotenství. Nekomplikovaný průběh. Porod 98 měsíců po OTS	MMF vysazen dlouhodobě, během těhotenství tacrolimus a kortikoidy	SC, 28. týden, 2 250g, zdravý syn, nezdědil vloh.	Recidivující infekce, neurologicky progresse stavu matky, žije. Sledování 59 měsíců

DKMP – dilatační kardiomyopatie; EF LKS – ejekční frakce levé komory srdeční; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; IVF – *in vitro* fertilizace; KMP – kardiomyopatie, LMWH – nízkomolekulární heparin; MMF – mykofenolát mofetil; OTS – ortotopická transplantace srdce; SC – císařský řez (sectio caesarea); TIA – tranzitorní ischemická ataka.

kde jsme graviditu nedoporučovali, a to pro těžkou systolickou dysfunkci LKS (22 %) a pro vysoké riziko dané rodinnou anamnézou nebo průběhem předchozích těhotenství. 3) Během těhotenství s preexistující kardiomyopatií a v následujícím roce po porodu jsme zaznamenali dvě dekompenzace srdečního selhání, jedno zhoršení arteriální hypertenze a dvě tranzitorní ischemické ataky. Jakákoliv kardiovaskulární příhoda komplikovala 55 % těhotenství těchto žen. U 44 % žen jsme pozorovali pokles ejekční frakce o deset a více procentních bodů po roce sledování. U ženy s prokázanou Danonovou nemocí byla později nutná OTS. 4) Těhotenství překonaly bez větších problémů čtyři ženy po OTS. Kromě jedné epizody preklampsie byly všechny gravidity nekomplikované a narozené děti byly zdravé s nižší porodní hmotností. Jejich matky jsou naživu se sledováním v rozmezí 49–118 měsíců po porodu.

Zlepšení prognózy pacientek s dilatační kardiomyopatií nebo po transplantaci srdce

Významné změny v léčbě srdečního selhání se sníženou systolickou funkcí vedly v posledních dekádách k zlepšení prognózy nemocných. V 80. letech minulého století, tedy v době před zavedením moderní farmakoterapie srdečního selhání, bylo roční a pětileté přežívání nemocných se symptomatickou dilatační kardiomyopatií 25 %, respektive 50 %.^{18,19} Řada prací dokumentovala postupné snižová-

ní mortality. Například Merlo a spol. ukázali v kohortové studii zlepšení osmiletého přežívání pacientů s dilatační kardiomyopatií diagnostikovanou v dekádách 1979–1987, 1988–1997 a 1998–2007 z 55 % na 71 % a 87 %.²⁰ Současná terapie dokáže onemocnění nejen stabilizovat, ale často navodit alespoň částečnou remisi onemocnění v podobě reverzní remodelace LKS až u poloviny nemocných s recentním záchtem srdečního selhání.^{21,22}

V posledních dvou dekádách došlo také k zlepšení přežívání u pacientů po OTS. Je to důsledek lepší imunosupresivní léčby a zlepšené péče zaměřené na prevenci infekčních komplikací a nádorů. Statistiky z posledních let referují roční a pětileté přežívání kolem 90 %, respektive 70 %, s mediánem přežívání kolem 12 let.^{9,23}

Výše uvedené zlepšení prognózy žen v obou uvedených skupinách umožňuje ve vybraných případech těhotenství.

Komplikace u žen s preexistující kardiomyopatií, porovnání s předchozími studiemi

První větší skupinu žen s těhotenstvím při preexistující kardiomyopatii analyzovala v roce 2010 práce kanadské skupiny.⁷ Referováno bylo 36 těhotenství u 32 žen s dilatační kardiomyopatií, z nichž 72 % mělo lehkou nebo středně těžkou dysfunkci LKS. Srdeční komplikace se objevila v těhotenství a následujících šesti měsících po porodu celkem v 39 % případů. Nejčastěji šlo o dekompenzaci srdečního

selhání (celkem devětkrát), arytmie (celkem sedmkrát) a jednu mozkovou příhodu. Nebylo zaznamenáno žádné úmrtí. Tyto komplikace nastaly u žen s pokročilejším selháváním (se vstupní klasifikací NYHA III/IV a s těžkou systolickou dysfunkcí LKS) nebo s anamnézou kardiálních příhod v předcházejících těhotenstvích. Francouzská skupina popsala v roce 2017⁸ celkem 43 těhotenství u 36 žen s preexistující kardiomyopatií. Pouze deset z nich (28 %) mělo dilatační kardiomyopatii s průměrnou ejekční frakcí LKS kolem 36 %. Výskyt kardiovaskulárních komplikací dosáhl 35 %, mateřská mortalita činila 7 %. Náš soubor se větším zastoupením pacientek s dilatační kardiomyopatií více podobal kanadské práci. Výskyt kardiovaskulárních komplikací byl sice numericky vyšší (55 %), ale ve většině případů se jednalo o reverzibilní příhody s nulovou mateřskou mortalitou. Tato příznivá data odrážejí skutečnost, že většina pacientek (56 %) měla normální nebo lehce sníženou ejekční frakci LKS jako důsledek předchozí optimalizované léčby srdečního selhání.

Komplikace těhotenství u žen po transplantaci srdce

Od roku 1988 byly celosvětově referovány desítky případů těhotenství u žen po OTS.^{1,10–13} Recentní pohled přináší práce z registru těhotenství u pacientek po OTS.¹² Analyzovala 157 těhotenství u 91 žen, průměrně $7 \pm 6,1$ roku po OTS. Těhotenství bylo úspěšně donošeno v 69 %. Nejčastější komplikací byla preeklampsie (23 %), dále infekce (14 %) nebo rejekce štěpu (9 %). Důležité je zjištění asociace mezi podáváním mykofenolátu v těhotenství a výskytem potratů. Průměrná doba sledování po porodu dosahovala $8,9 \pm 6,5$ roku. Z uvedeného souboru zemřelo 30 žen, a to průměrně $9,4 \pm 6,2$ roku po porodu. Nejčastější příčinou úmrtí byla koronární nemoc štěpu nebo rejekce. Naše výsledky zapadají i do tohoto kontextu. Složitý management pacientek v těhotenství, významná imunologická i neimunologická rizika pro matku a plod, zohlednění dlouhodobé prognózy žen po OTS a jejich sociálního zázemí představují významné výzvy při případném plánování těhotenství v této populaci žen. Ve většině případů těhotenství po OTS nedoporučujeme. U žen ve fertilním věku po transplantaci srdce tedy doporučujeme prevenci otěhotnění. U pacientek s nekomplikovaným potransplantačním průběhem, bez evidence o akutní nebo chronické rejekci štěpu nebo koronární nemoci štěpu můžeme při respektování kontraindikací použít většinu účinných antikoncepčních metod, kromě nitroděložních tělísek. U žen s komplikovaným průběhem nebo přítomností závažných komorbidit jsou naše možnosti většinou omezeny na monoterapii progestiny ve formě tablet, depotních injekcí nebo podkožních implantátů.²⁴ Recentně bylo popsáno úspěšné použití nitroděložních tělísek s levonorgestrellem, které bylo u malých kohort pacientek po orgánových transplantacích účinné a bezpečné, bez výskytu infekcí malé pánve. Tyto výsledky odpovídají ztlustění endometria a sníženému výskytu infekcí gynekologické oblasti při použití této antikoncepce u pacientek bez imunosuprese.^{25,26} Po orgánových transplantacích však zatím nejsou doporučovány pro rutinní užití.²⁴

Genetické poradenství v graviditě

Pokroky v molekulárně-genetické diagnostice příčin kardiomyopatií umožňují v řadě případů identifikaci patogenních mutací způsobujících dané onemocnění. U devastujících onemocnění, která vedou v časně morbiditě nebo mortalitě, je možné po konzultaci s genetikem uvažovat o tzv. preimplantační diagnostice. S použitím fertilizace *in vitro* je ve vybraných případech možné identifikovat embrya, která nenesou danou patogenní mutaci a mají výrazně redukované riziko vzniku příslušné choroby.²⁷ V ostatních případech se může uplatnit stanovení genotypu u dítěte s pečlivým klinickým sledováním nosičů patogenních variant po narození. V rodinách s familiárním výskytem kardiomyopatií a neúspěšnou genotypizací je doporučeno klinické a echokardiografické sledování dítěte.²⁷ Před plánovanou graviditou je třeba zvažovat nejen možná prenatální a postnatální rizika pro matku a dítě, ale také upozornit, obzvláště u transplantovaných žen, na sníženou dobu přežívání oproti zdravým vrstevnicím, a tedy nutnost sociální stability rodiny.⁴

Limitace

Výpovědní hodnota naší práce je limitována malým souborem pacientek, který ale odpovídá nízké frekvenci těhotenství ve sledovaných skupinách nemocných. Dalším omezením je, že jsme se soustředili na pacientky s úspěšným průběhem těhotenství a donošením zdravého plodu. V klinické databázi se nám nepodařilo zachytit pacientky, které překonaly potrat nebo porodily mrtvý plod. Při retrospektivním zpracování dat nemůžeme vyloučit, že některé z těchto případů nebyly zaznamenány. Dále jsme si vědomi limitace chybějícího dlouhodobého sledování po těhotenství u žen s preexistující kardiomyopatií. K dispozici máme pouze střednědobá data. Po desetiletích sledování by se tyto ženy mohly významně lišit od netěhotných vrstevnic se stejnou diagnózou.

Závěr

Moderní postupy léčby srdečního selhání vedou u řady pacientek s dilatační kardiomyopatií k stabilizaci stavu a často k zlepšení systolické funkce LKS. To dovoluje za určitých podmínek úspěšný průběh těhotenství. Naopak těžká dysfunkce LKS a přítomnost mechanické srdeční podpory by měly být jasnou kontraindikací gravidity. Těhotenství je možné také u vybraných žen po OTS. Nicméně vzhledem k složité biologické situaci a prognostickým aspektům je však u těchto pacientek nedoporučujeme.

Financování

Podporováno výzkumným záměrem Ministerstva zdravotnictví České republiky pro rozvoj výzkumné organizace 00023001 (IKEM, Praha, ČR) – institucionální podpora, grantem AZV [NV19-08-00122] a projektem ERN Guard-Heart. Všechna práva vyhrazena.

Literatura

1. Löwenstein BR, Vain NW, Perrone SV, et al. Successful pregnancy and vaginal delivery after heart transplantation. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158(3 Pt 1):589–590.
2. van Hagen IM, Roos-Hesselink JW. Pregnancy in congenital heart disease: risk prediction and counselling. *Heart* 2020;106:1853–1861.
3. Krejčí J. Srdeční selhání, kardiomyopatie a gravidita. *Kardiol Rev Int Med* 2018;20:256–259.
4. Mořovská Z, Hutrya M, Pařenica J. Doporučení ESC pro léčbu kardiovaskulárních onemocnění v těhotenství, 2018. Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa* 2019;61:e195–e236.
5. Limongelli G, Rubino M, Esposito A, et al. The challenge of cardiomyopathies and heart failure in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2018;30:378–384.
6. Ng AT, Duan L, Win T, et al. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with heart failure. *Heart* 2018;104:1949–1954.
7. Grewal J, Siu SC, Ross HJ, et al. Pregnancy outcomes in women with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009;55:45–52.
8. Billebeau G, Etienne M, Cheikh-Khelifa R, et al. Pregnancy in women with a cardiomyopathy: Outcomes and predictors from a retrospective cohort. *Arch Cardiovasc Dis* 2018;111:199–209.
9. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:914–956.
10. Cowan SW, Davison JM, Doria C, et al. Pregnancy after cardiac transplantation. *Cardiol Clin* 2012;30:441–452.
11. Dagher O, Alami Laroussi N, Carrier M, et al. Pregnancy after heart transplantation: a well-thought-out decision? The Quebec provincial experience – a multi-centre cohort study. *Transpl Int* 2018;31:977–987.
12. Punnoose LR, Coscia LA, Armenti DP, et al. Pregnancy outcomes in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2020;39:473–480.
13. Defilippis EM, Kittleson MM. Pregnancy after Heart Transplantation. *J Card Fail* 2021;27:176–184.
14. Burke MA, Cook SA, Seidman JG, et al. Clinical and Mechanistic Insights Into the Genetics of Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2871–2886.
15. Thorne S, Nelson-Piercy C, MacGregor A, et al. Pregnancy and contraception in heart disease and pulmonary arterial hypertension. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2006;32:75–81.
16. Siu SC, Sermer M, Colman JM, et al. Cardiac Disease in Pregnancy investigators. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation* 2001;104:515–521.
17. Thorne SA. Pregnancy in heart disease. *Heart* 2004;90:450–456.
18. Bozkurt B. Heart failure as a consequence of dilated cardiomyopathy. In: Mann DL, ed. *Heart Failure. A Companion to Braunwald's Heart Disease*. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders, 2011:372–394.
19. Dec GW, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1994;331:1564–1575.
20. Merlo M, Pivetta A, Pinamonti B, et al. Long-term prognostic impact of therapeutic strategies in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: changing mortality over the last 30 years. *Eur J Heart Fail* 2014;16:317–324.
21. McNamara DM, Starling RC, Cooper LT, et al. Clinical and demographic predictors of outcomes in recent-onset dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1112–1118.
22. Merlo M, Pyraxas SA, Pinamonti B, et al. Prevalence and prognostic significance of left ventricular reverse remodeling in dilated cardiomyopathy receiving tailored medical treatment. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1468–1476.
23. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, et al.; International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. Thirty-sixth adult heart transplantation report – 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant* 2019;38:1056–1066.
24. Agarwal KA, Pavlakis M. Sexuality, Contraception, and Pregnancy in Kidney Transplantation. *Kidney Med* 2021;3:837–847.
25. Huguélet PS, Sheehan C, Spitzer RF, Scott S. Use of the levonorgestrel 52-mg intrauterine system in adolescent and young adult solid organ transplant recipients: a case series. *Contraception* 2017;95:378–381.
26. Juliato CRT, Stahlschmidt P, Fernandes A, et al. A case series on the use of levonorgestrel 52 mg intrauterine system after organ transplant. *Contraception* 2018;98:252–254.
27. Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, et al. Genetic evaluation of cardiomyopathy – a Heart Failure Society of America practice guideline. *J Card Fail* 2018;24:281–302.