

Policlinico S. Orsola-Malpighi



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA



ECOCARDIOCHIRURGIA®
ECO-RM-TC CHIRURGIA-INTERVENTISTICA

NAZIONALE VIII CONGRESSO NAZIONALE VIII CONGRESSO NAZIONALE VIII CONGRESSO NAZIONALE VIII
CONGRESSO NAZIONALE VIII CONGRESSO NAZIONALE VIII CONGRESSO NAZIONALE VIII CONGRESSO NAZIONALE VIII

VIII CONGRESSO NAZIONALE ECOCARDIOCHIRURGIA 2016

LA TERAPIA PER STABILIZZARE IL CARDIOPATICO CONGENITO ADULTO O CON ESITI D CORREZIONE CHIRURGICA

Gabriele Egidy Assenza

Cardiologia Pediatrica e dell'Eta' Evolutiva

Milano, 23 Marzo 2016

Timeline



CARDIOPATIE CONGENITE DELL'ADULTO:
LA STORIA INNATURALE

'THE DISPENSABLE RIGHT VENTRICLE':
IL FALLIMENTO DELL' ANASTOMOSI CAVO-
POLMONARE TOTALE

IL PAZIENTE CON CIANOSI CRONICA

GRAVIDANZA E CARDIOPATIE CONGENITE

Timeline



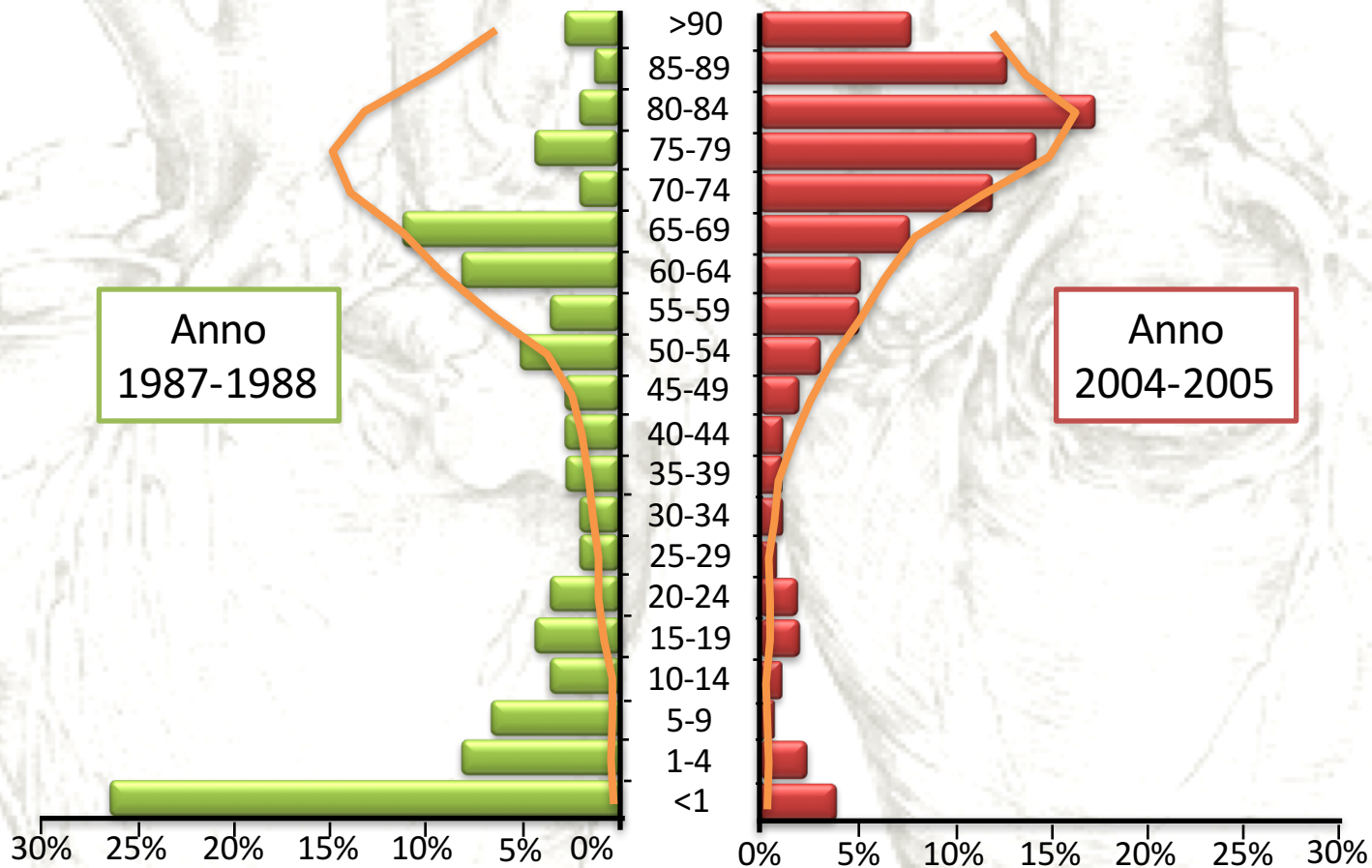
CARDIOPATIE CONGENITE DELL'ADULTO:
LA STORIA INNATURALE

'THE DISPENSABLE RIGHT VENTRICLE':
IL FALLIMENTO DELL' ANASTOMOSI CAVO-
POLMONARE TOTALE

IL PAZIENTE CON CIANOSI CRONICA

GRAVIDANZA E CARDIOPATIE CONGENITE

Distribuzione dell'eta' al decesso di pazienti con cardiopatie congenite negli anni 1987-1988 e 2004-2005



Proporzione su tutti i decessi

Khairy, *J Am Coll Cardiol*, 2010

gabriele.egidyassenza@aosp.bo.it

Cardiopatie congenite semplici:

- DIA II
- DIV restrittivo
- Dotto arterioso pervio restrittivo
- Valvola aortica bicuspidale

Cardiopatie congenite di complessita' moderata:

- Stenosi/Insufficienza aortica severa
- Stenosi/Insufficienza mitralica severa
- Ampio DIV
- Ampio dotto arterioso
- Canale AV parziale
- DIA seno venoso

Cardiopatie congenite di complessita' elevata:

- Canale AV completo
- Coartazione aortica
- Stenosi sotto/sopra valvolare
- TOF
- DORV
- TGA
- PA-IVS
- Truncus arteriosus
- Cuore funzionalmente univentricolare

PERCORSO TERAPEUTICO DI CORREZIONE/PALLIAZIONE

INTERAZIONE CON LA GRAVIDANZA

ARITMIE MORTE IMPROVVISA

- LESIONI RESIDUE
- DISFUNZIONE MATERIALI PROTESICI
- ALTERAZIONE SUBSTRATO MIOCARDICO
- SOVRACCARICO FUNZIONALE
- DANNO D'ORGANO EXTRACARDIACO

TROMBO-EMBOLIA

RE-INTERVENTO TERAPIA TRANSCATETERE

DISFUNZIONE VENTRICOLARE

CIANOSI

MALATTIA VASCOLARE POLMONARE

Timeline



CARDIOPATIE CONGENITE DELL'ADULTO:
LA STORIA INNATURALE

'THE DISPENSABLE RIGHT VENTRICLE':
IL FALLIMENTO DELL' ANASTOMOSI CAVO-
POLMONARE TOTALE

IL PAZIENTE CON CIANOSI CRONICA

GRAVIDANZA E CARDIOPATIE CONGENITE

L'anastomosi cavo-polmonare totale: punto di arrivo per il chirurgo, punto di partenza per il cardiologo

Cuore funzionalmente univentricolare:

- HLHS
- Atresia della tricuspide
- PA-IVS
- Canale AV sbilanciato

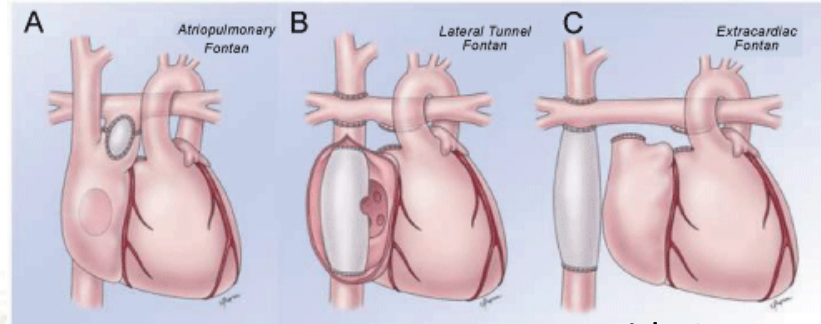
Cuore anatomicamente univentricolare:

Cardiopatie con correzione anatomica non eseguibile:

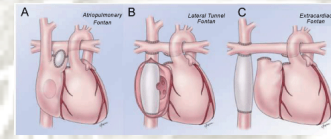
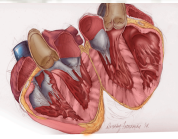
- DORV con DIV uncommitted
- Eterotassia
- Straddling valvole AV

ANASTOMOSI CAVO-POLMONARE TOTALE

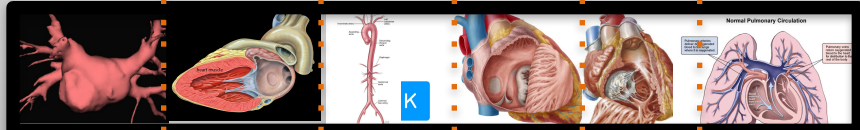
The dispensable right ventricle



Egidy Assenza, *High Blood Pr Card Prev*, 2010

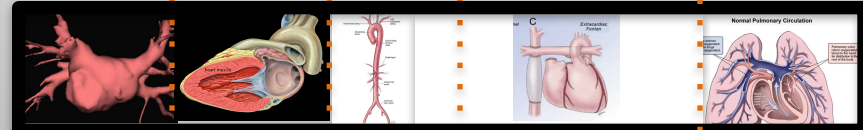
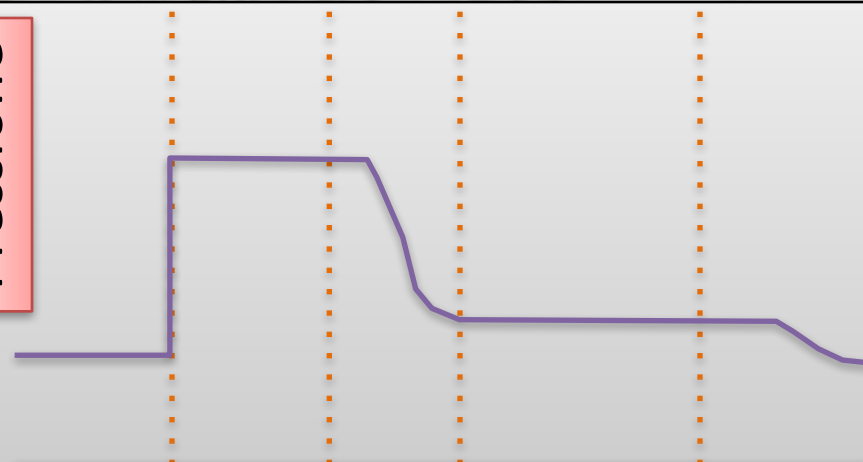


Pressione



Atrio Sx Ventr sx Aorta Atrio dx Ventr dx Arteria polm

Pressione



Atrio Sx Ventr sx Aorta Anast. cavo-polm. Arteria polm

Fontan failure

ARITMIE

DISFUNZIONE SISTOLICA
VENTRICOLO UNICO

Segni e sintomi di congestione sistemica

Dispnea parossistica notturna, ortopnea

Tachicardia atriale incisionale

Dolore addominale e difficoltà digestive

Emottisi

Ridotta tolleranza allo sforzo Cianosi

Trombo embolia sistemica (Stroke/TIA) o polmonare

Sincope

Ascite

INCREMENTO RESISTENZE
VASCOLARI POLMONARE

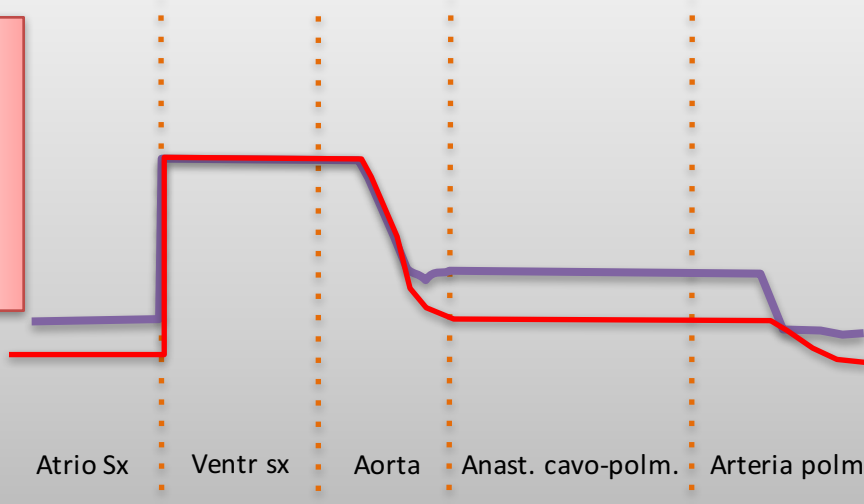
ALTA DISSIPAZIONE
ENERGETICA
(DISTORSIONE RAMI
POLMONARI , STENOSI O
DILATAZIONE CONDOTTO)

OSTRUZIONE SISTEMICA
(VALVOLA AV, OSTRUZIONE
INTRACARDIACA, VALVOLA SEMILUNARE,
COARTAZIONE)

Fontan failure

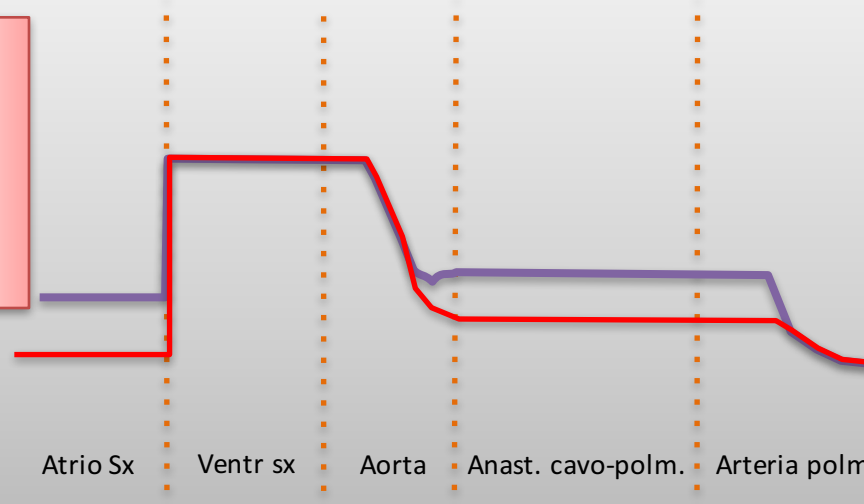
DISFUNZIONE SISTOLICA VENTRICOLO UNICO

Pressione



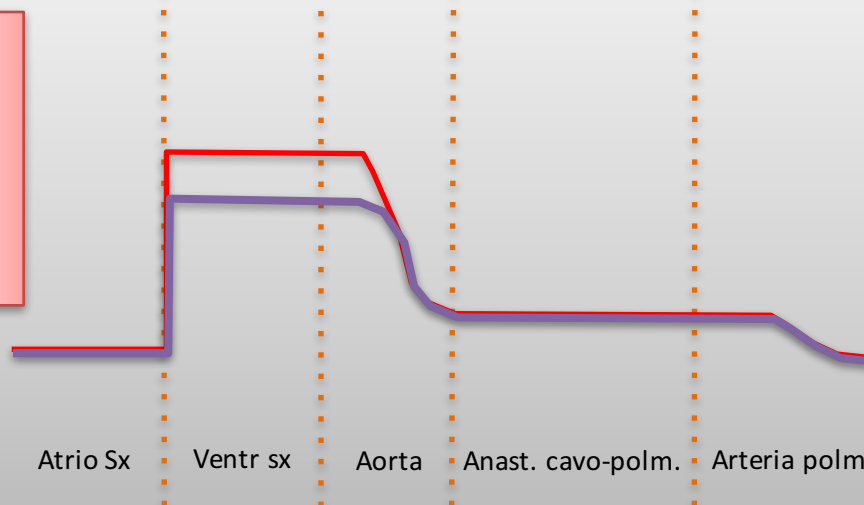
OSTRUZIONE SISTEMICA

Pressione



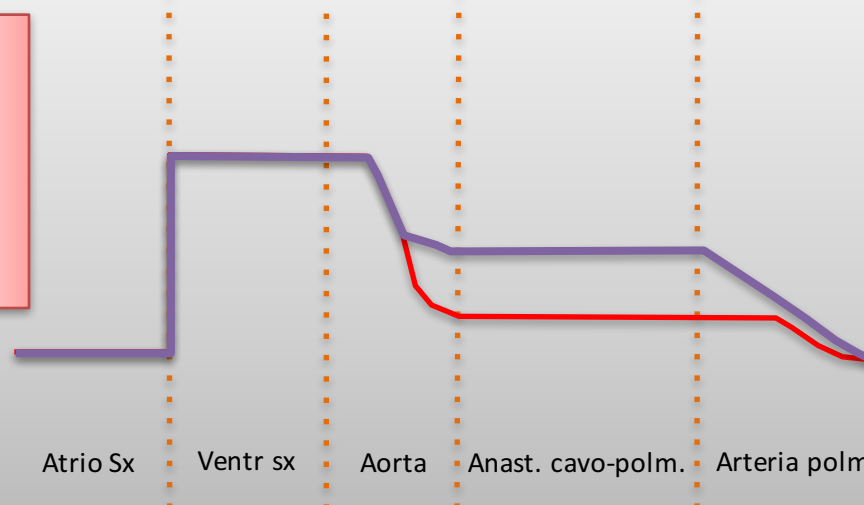
ALTA DISSIPAZIONE ENERGETICA

Pressione



INCREMENTO RESISTENZE VASCOLARI POLMONARE

Pressione



Approccio terapeutico razionale al paziente con Fontan failure

	PARACENTESI	TERAPIA DI LUNGO TERMINE
DISFUNZIONE SISTOLICA VENTRICOLO UNICO	Diuretici, inotropi, vasodilatatori	
INCREMENTO RESISTENZE VASCOLARI POLMONARE	Ossido nitrico, diuretici, inibitori fosfodiesterasi (??), terapia specifica patologia polmonare/toracica	
ALTA DISSIPAZIONE ENERGETICA (DISTORSIONE RAMI POLMONARI, STENOSI O DILATAZIONE CONDOTTO)	Diuretici	
OSTRUZIONE SISTEMICA (VALVOLA AV, OSTRUZIONE INTRACARDIACA, VALVOLA SEMILUNARE, COARTAZIONE)	Diuretici, inotropi, terapia transcatetere	

Timeline



CARDIOPATIE CONGENITE DELL'ADULTO:
LA STORIA INNATURALE

'THE DISPENSABLE RIGHT VENTRICLE':
IL FALLIMENTO DELL' ANASTOMOSI CAVO-
POLMONARE TOTALE

IL PAZIENTE CON CIANOSI CRONICA

GRAVIDANZA E CARDIOPATIE CONGENITE

Cianosi cardiogena

Cardiopatie con flusso polmonare critico e shunt intracardiaco destro-sinistro

Mixing intracardiaco tra ritorno venoso polmonare e ritorno venoso sistemico

Cardiopatie biventricolari con iperafflusso e successiva ipertensione polmonare → 'shunt reversal'

CIANOSI IN PAZIENTI ADULTI

La cianosi cronica e' una patologia multisistemica

• Aspetti ematologici

- Eritrocitosi
- Iperviscosita' ←
- Deficit di ferro
- Emorragia
- Trombosi polmonare

• Aspetti neurologici

- Stroke/TIA

• Aspetti reumatologici

- Osteoartropatia polmonare ipertrofica

• Aspetti endocrini

- Gotta/ipericemia

• Aspetti nefrologici

- Proteinuria
- Insufficienza renale

• Aspetti gastroenterici

- Colelitiasi

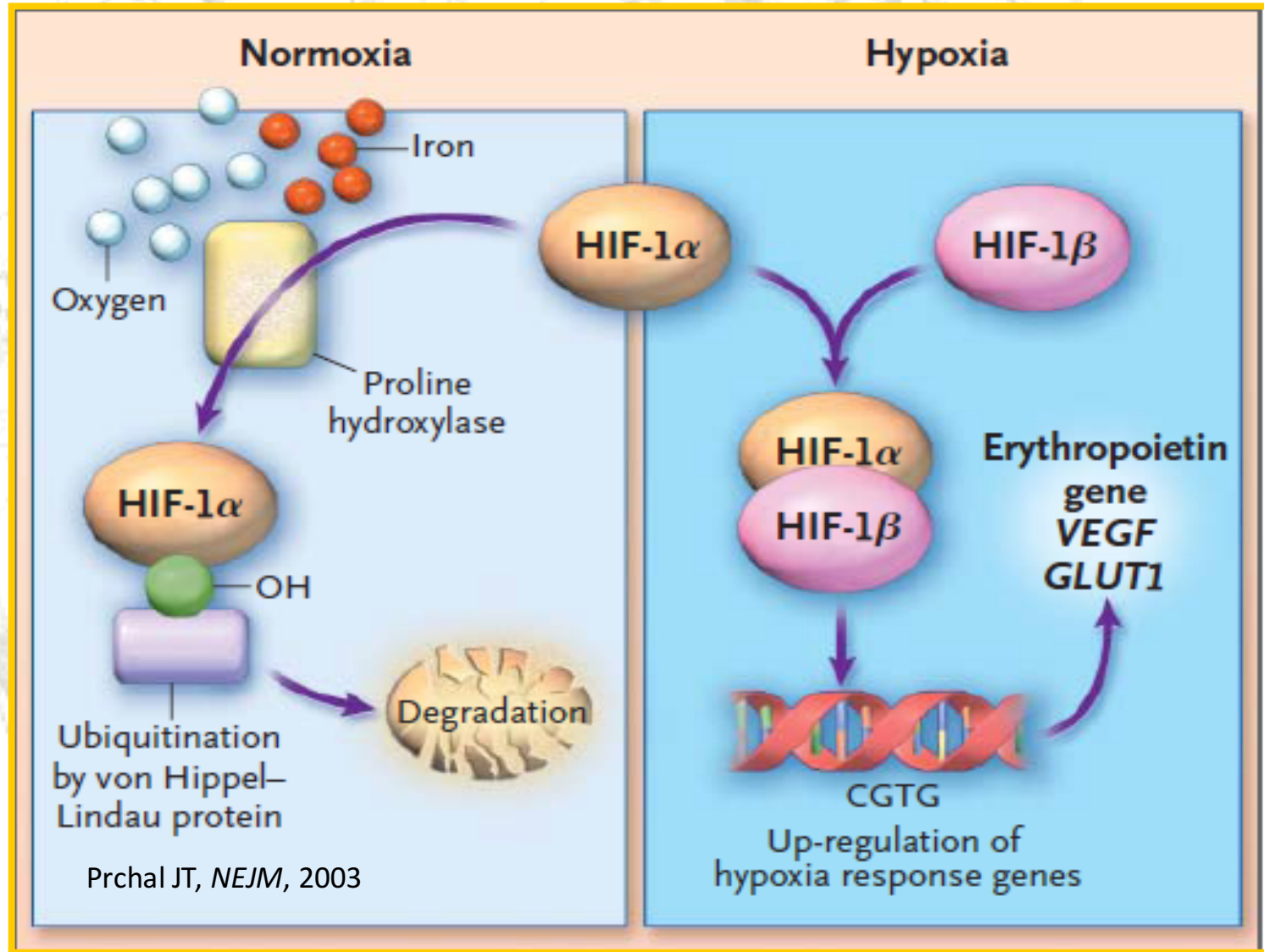
• Aspetti infettivi

- Endocardite
- Polmoniti
- Ascessi cerebrali

• Aspetti cardiovascolari

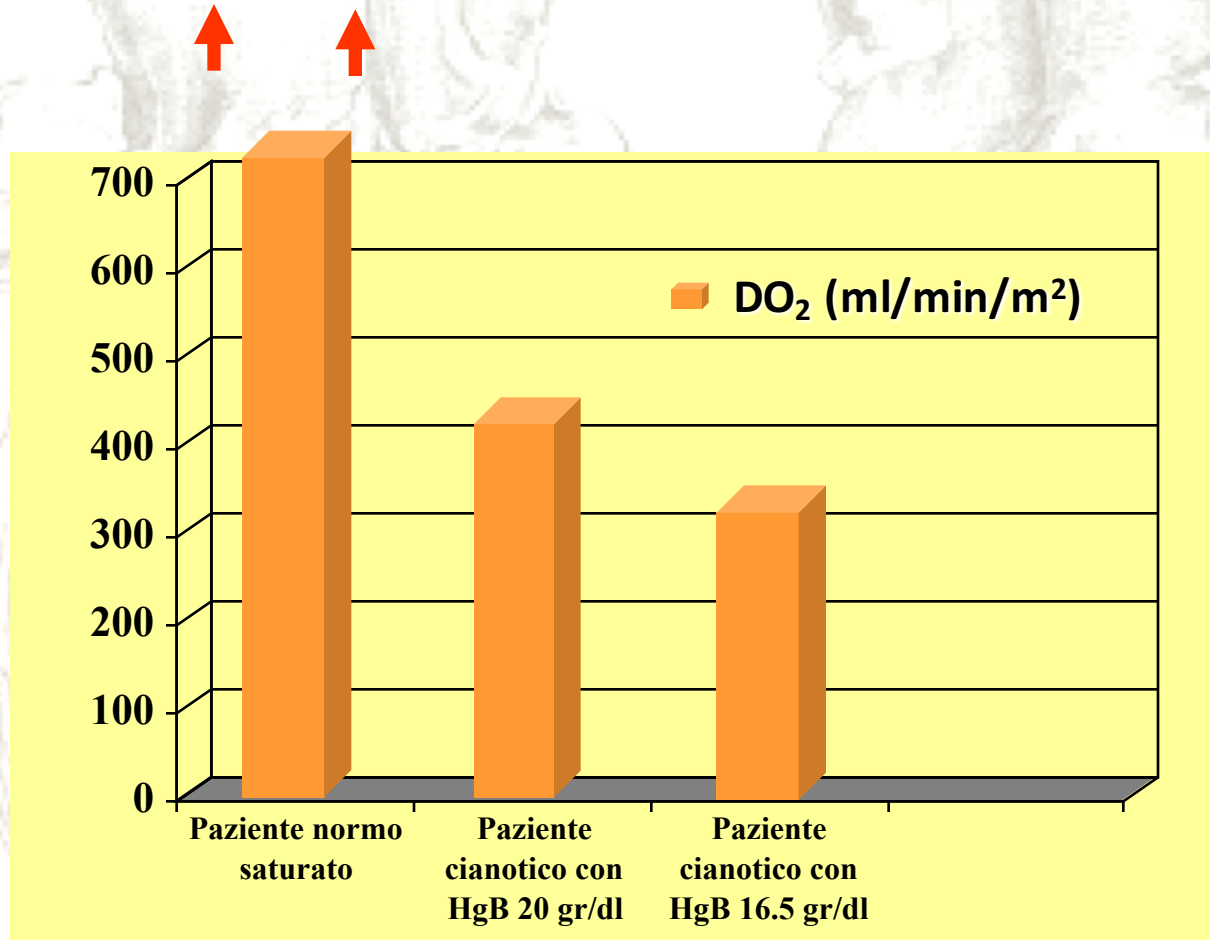
- Tachiaritmie sopraventricolari
- Tachiaritmie ventricolari
- Scompenso cardiaco congestizio

L'eritrocitosi secondaria e' una risposta adattativa (e desiderabile) all'ipossia

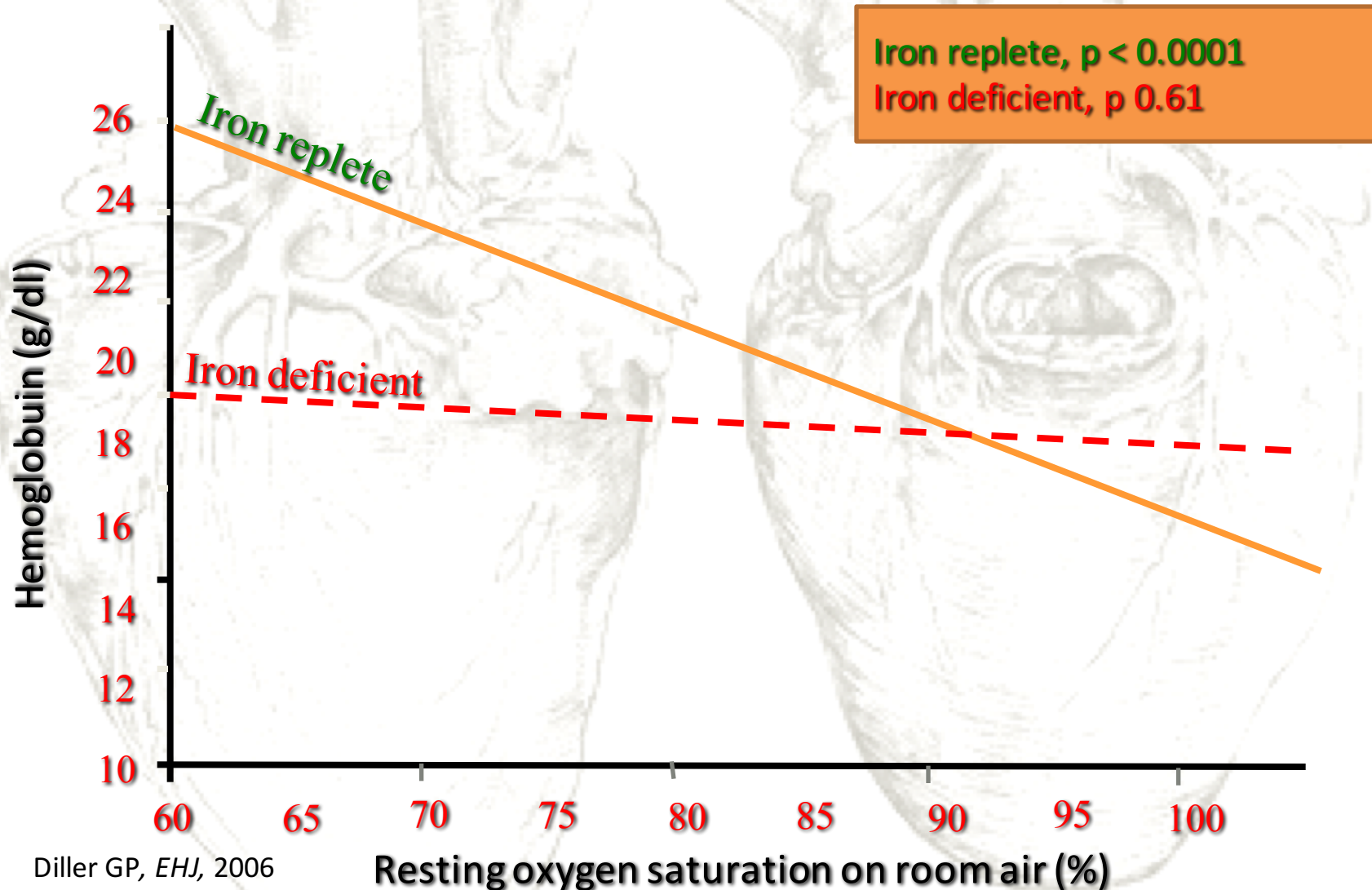


La concentrazione emoglobinica e la portata cardiaca sono determinanti chiave del delivery di ossigeno ai tessuti

$$DO_2 = CI \times \{[(HgB \times Art. \text{ sat.} \times 1.36) + (0.003 \times PaO_2)] \times 10\}$$

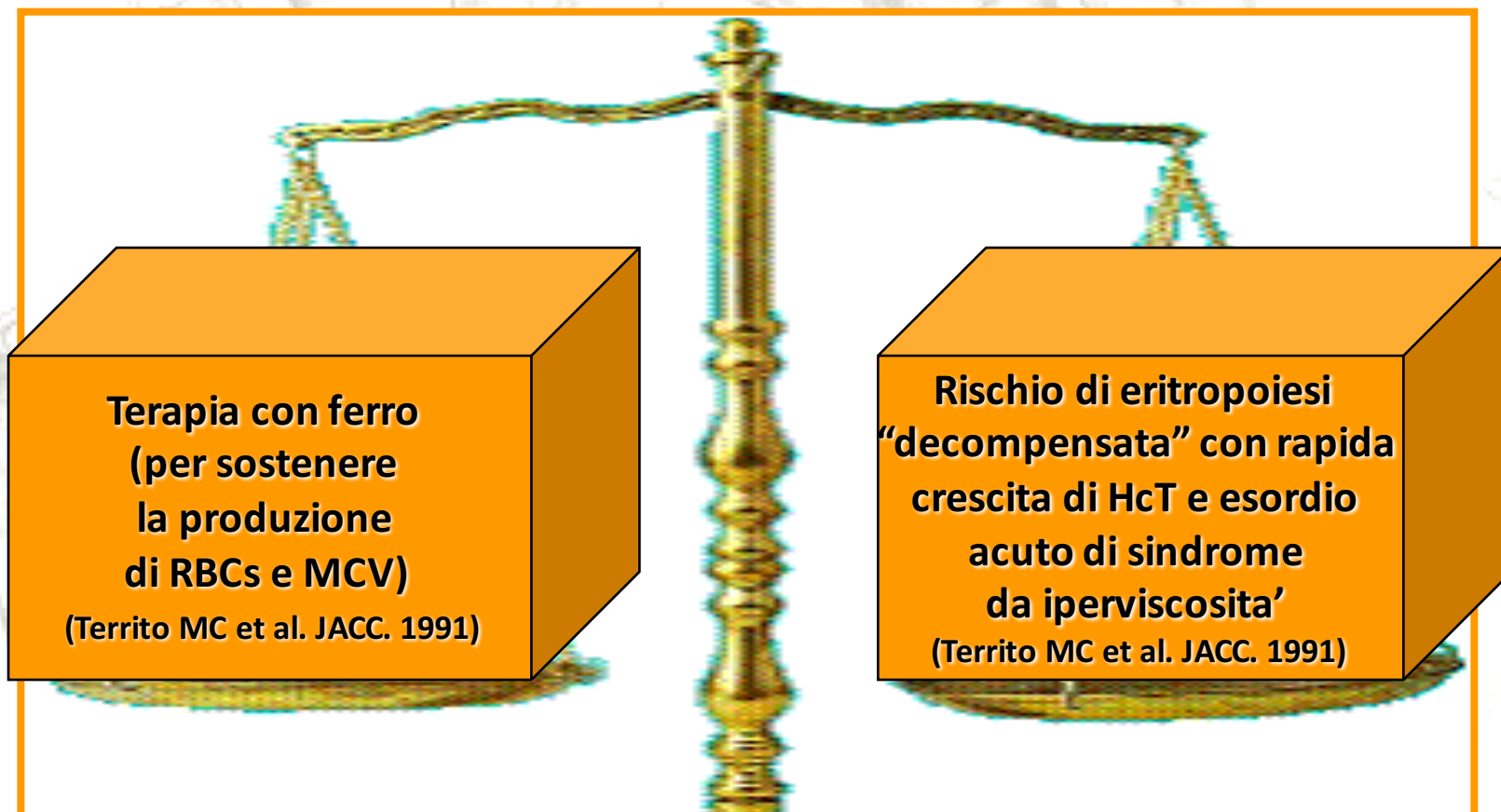


La risposta adattiva dell'eritrocitosi secondaria e' marcatamente alterata in caso di deficit di ferro



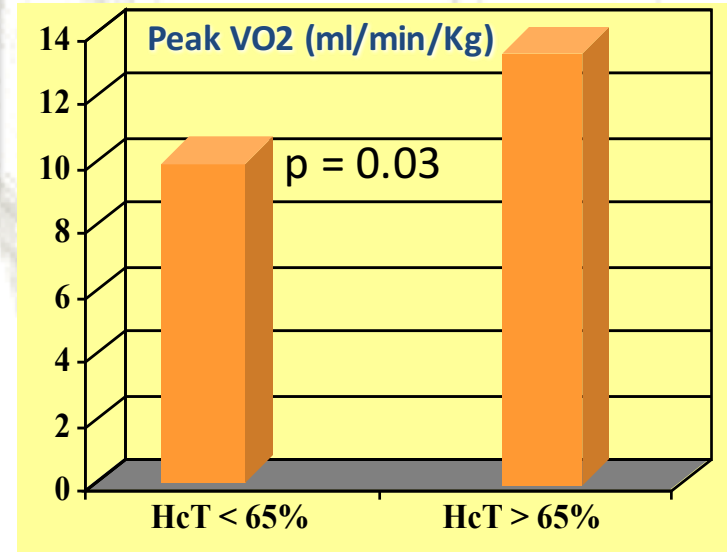
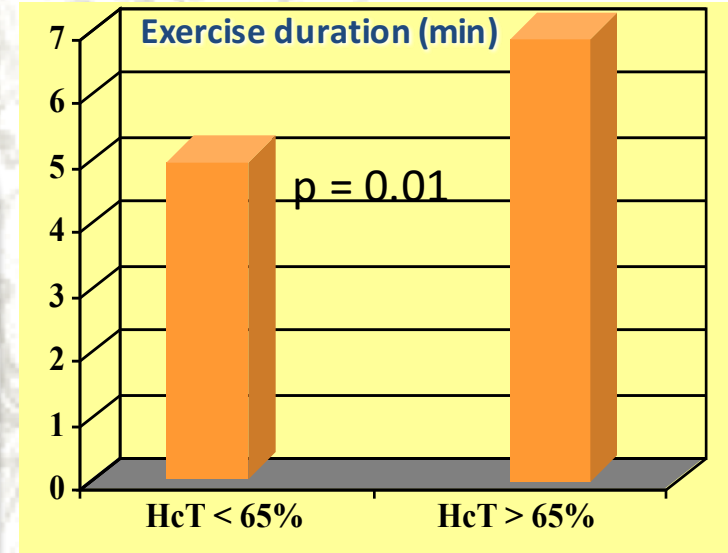
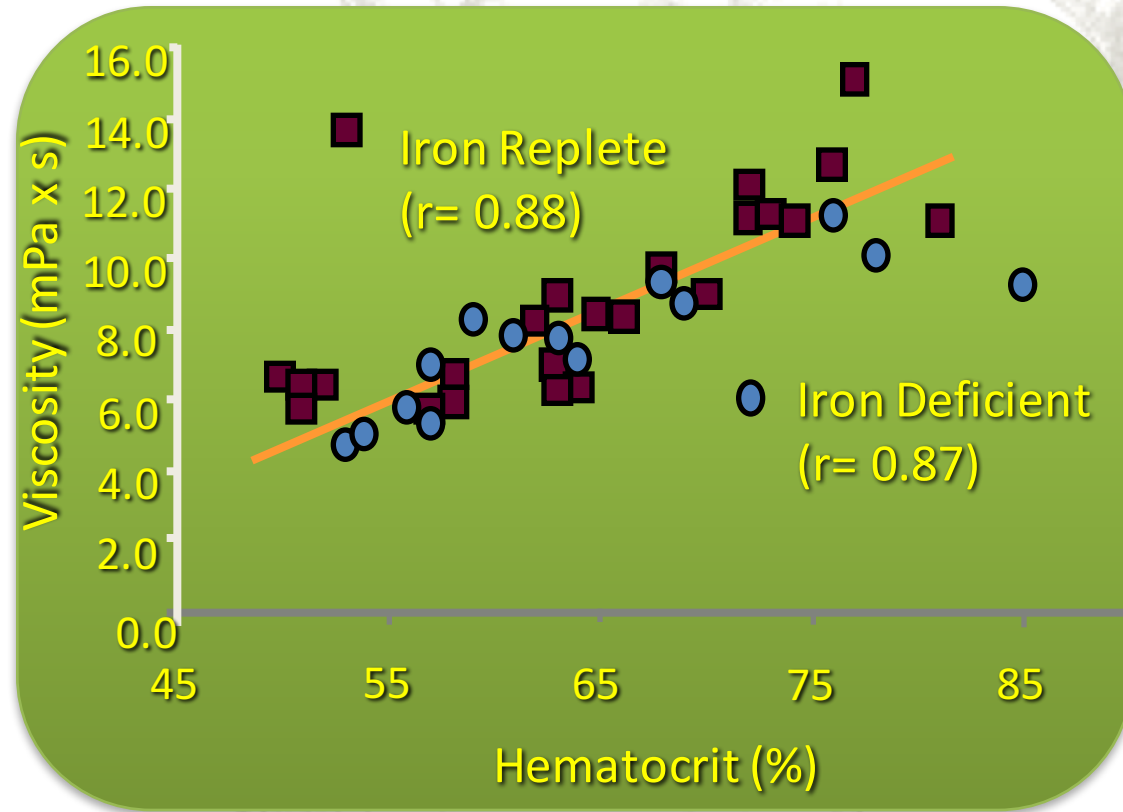
Diller GP, EHH, 2006

Dilemma clinico tra terapia con ferro e flebotomia



- I sintomi attribuibili all’iperviscosita’ sono clinicamente non distinguibili da quelli secondari a ridotto apporto di ossigeno ai tessuti e deficit di ferro (Gatzoulis MA et al. Lancet. 2007)

L'iperviscosita' e' veramente il nemico nella cianosi cronica?



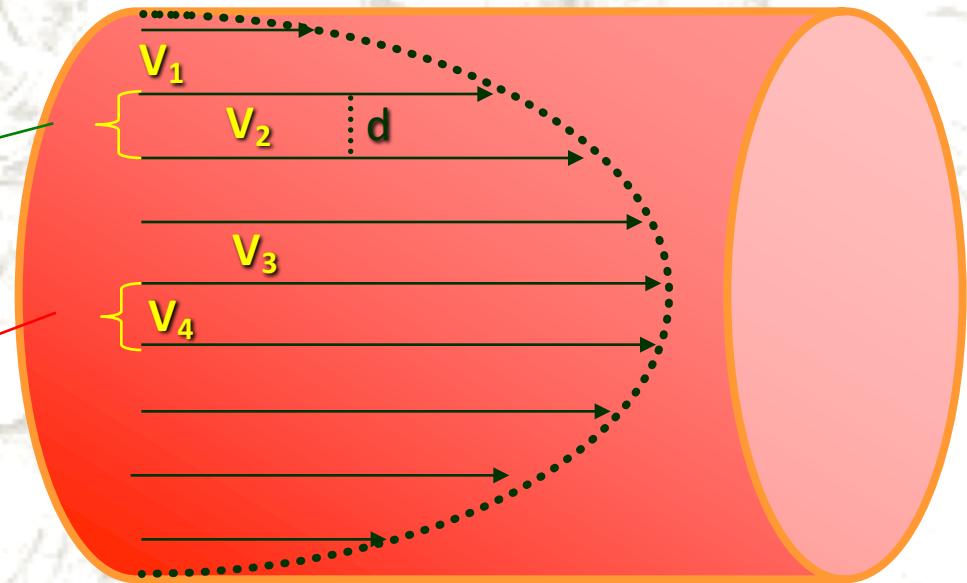
Broberg CS, et al. JACC. 2006

La misura accurata della viscosita' ematica in vivo e' complessa. La viscosita' ematica e' inversamente correlata con lo shear rate.

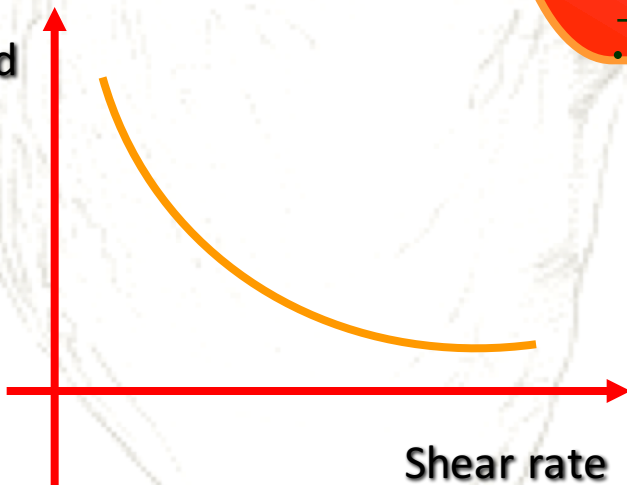
$$\text{Shear rate} = \frac{V_x - V_y}{d}$$

Toward the vessel wall
High shear → Low viscosity

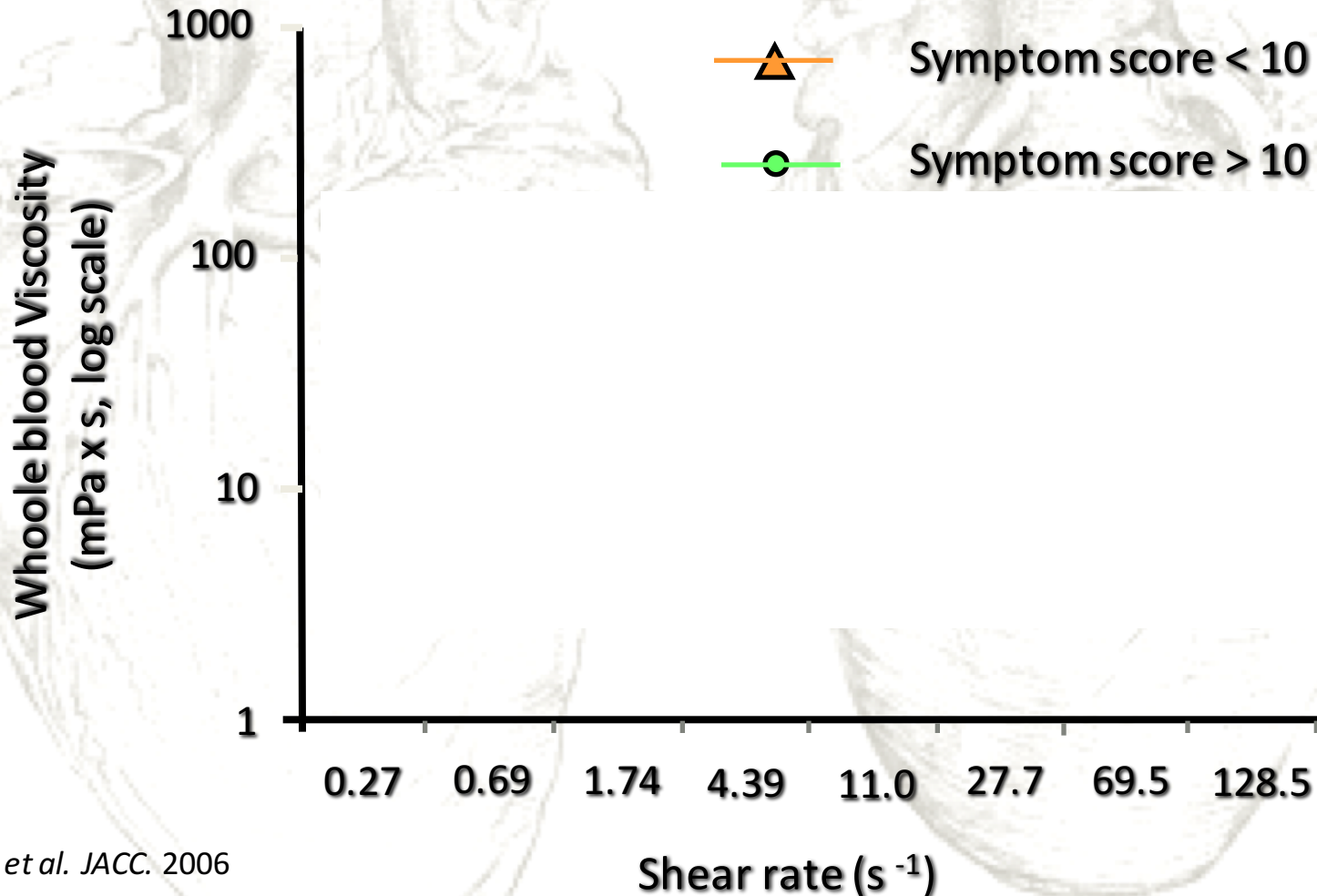
Toward Flow Center
Low shear → High viscosity



Whole blood
viscosity



La viscosita' ematica non e' significativamente associata a sintomi da "iperviscosita'" nei pazienti con sindrome di Eisenmenger



Broberg CS, et al. JACC. 2006

Approccio razionale al paziente cianotico con sospetta sindrome da iperviscosita'

- In pazienti cianotici con sintomi da iperviscosita': controllare profilo marziale (ferritina, sideremia, transferrina) e se alterato correggere
- Valutare cause alternative per i sintomi:
 - Ipovolemia/anemia relativa
 - Gotta
 - Ascessi cerebrali
 - Ipotiroidismo
 - Depressione
- Se nessun'altra causa è identificata, in presenza di sintomi importanti con HcT > 65%, considerare una modesta flebotomia con l'obiettivo di un HcT del 65%. Eseguire riempimento simultaneo

Timeline



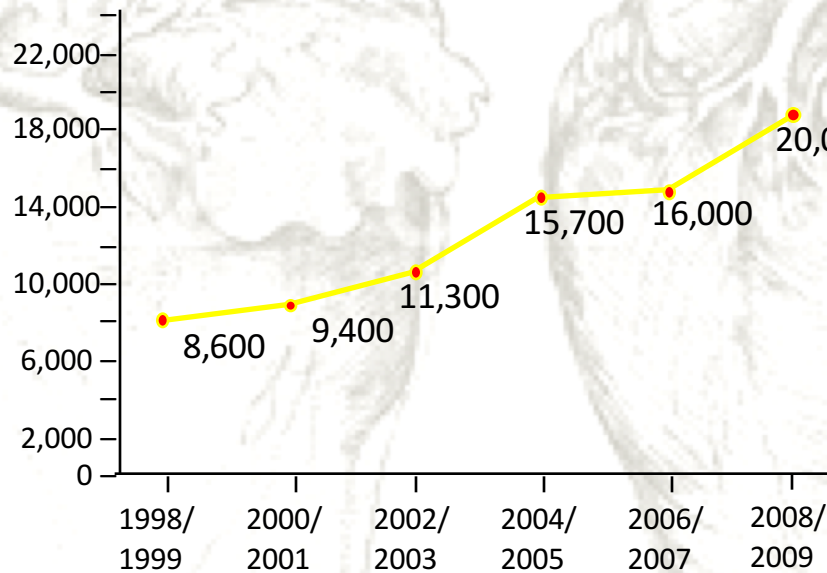
CARDIOPATIE CONGENITE DELL'ADULTO:
LA STORIA INNATURALE

'THE DISPENSABLE RIGHT VENTRICLE':
IL FALLIMENTO DELL' ANASTOMOSI CAVO-
POLMONARE TOTALE

IL PAZIENTE CON CIANOSI CRONICA

GRAVIDANZA E CARDIOPATIE CONGENITE

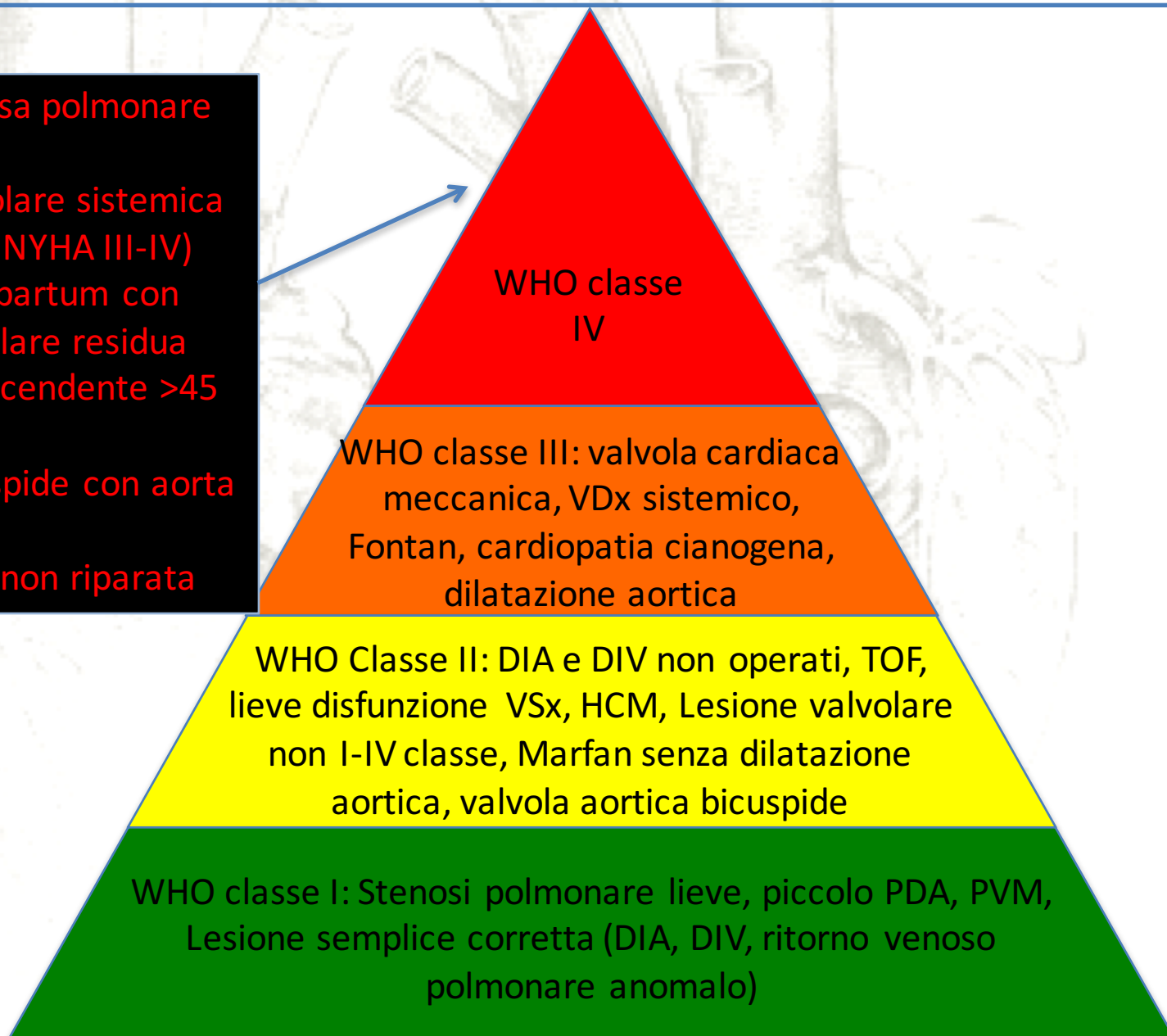
Numero stimato di parti da donne con cardiopatie congenite negli Stati Uniti (Nationwide Inpatient Sample)



Opotowsky, *Heart*, 2012

Cardine della terapia: Stratificazione del rischio pre-concezionale

- Ipertensione arteriosa polmonare (qualunque causa)
- Disfunzione ventricolare sistemica severa (FE<30% e/o NYHA III-IV)
- Cardiomiopatia peripartum con disfunzione ventricolare residua
- Marfan con aorta ascendente >45 mm
- Valvola aortica bicuspidica con aorta ascendente >50mm
- Coartazione aortica non riparata



Terapia farmacologica

Classificazione FDA

Classe FDA	Esposizione fetale	Implicazioni cliniche
A	Nessuna evidenza di teratogenicità o danno nell'uomo o in modelli animali	Nessun farmaco è in classe A
B	1) Nessuna evidenza di teratogenicità o danno in modelli animali, ma non vi sono dati nell'uomo 2) Evidenza di teratogenicità in modelli animali non confermata in studi controllati nell'uomo	Uso consentito
C	1) Evidenza di teratogenicità animale in assenza di studi nell'uomo 2) Assenza di studi sia nell'uomo che nell'animale	Il farmaco andrebbe somministrato solo se i potenziali benefici sovrastano i rischi potenziali al feto
D	Evidenza di teratogenicità o rischio fetale umano con benefici che possono giustificare l'uso in casi selezionati	Trattamento consentito per condizioni che pongono a repentaglio la vita della madre
X	Evidenza di teratogenicità o rischio fetale umano in assenza di benefici apprezzabili	Uso non consentito

Terapia farmacologica

Classificazione FDA

Farmaco	Classe FDA
Acenocumarolo/Warfarin	
ASA	
Adenosina	
Antibiotici beta-lattamici, cefalosporine	
Aminoglicosidici, tetracicline e chinolonici	
Flecainide	
Sotalolo	
Clopidogrel	
Amiodarone	
Atenololo	
Metoprololo	
ACEI-ARBS	
Statine	



Anticoagulazione durante gravidanza

Warfarin

- Scoperto nel 1933 casualmente dopo che del bestiame era morto di emorragia per aver mangiato del foraggio impropriamente conservato
- Inibisce la sintesi dei fattori della coagulazione vitamina K dipendenti (II, VII, IX, X)
- I livelli plasmatici fetali sono uguali a quelli materni



Warfarin in gravidanza

- Rischio di aborto o feto nato morto: 4.2-50%
- Rischio di morte intrauterina: non chiaro
- L'embriopatia da Warfarin include:
 - Naso ipoplasico dovuto a prematura calcificazione delle cartilagini nasali (6-9 settimane)
 - Anomalie del SNC
 - Condrodisplasia punctata
 - Rischio varia tra lo 0-30%
 - Il periodo compreso tra la 6 e 12 settimana di gestazione appare come critico per lo sviluppo di embriopatia



Anticoagulazione durante gravidanza

Valutazione del rischio

- Metaanalisi di 28 lavori (inclusi 6 studi di coorte, e 22 serie di casi) pubblicati tra il 1966 e il 1997
- Un totale di 976 donne con valvole cardiache meccaniche per un totale di 1234 gravidanze sono state incluse nello studio
- Caratteristiche delle pazienti:
 - 433 ball-cage
 - 356 tilting disc
 - 62 bileaflet
 - 21 non note

 - 647 valvole in posizione mitralica
 - 202 valvole in posizione aortica
 - 1 valvola in posizione tricuspидale
 - 126 valvole multiple

Chan WS, *Arch Intern Med*, 2000

Anticoagulazione durante gravidanza

Valutazione del rischio

Regime di anticoagulazione durante gravidanza	Anomalie congenite fetali	Decesso fetale
Warfarin per l'intera durata della gravidanza	14/137 (10.2%)	73/246 (29.7%)
UFH durante il primo trimestre (prima della 6 settimana), quindi warfarin	0/106 (0%)	21/129 (16.3%)
UFH durante il primo trimestre (dopo la 6 settimana), quindi warfarin	4/33 (12,1%)	20/53 (37.7%)
UFH durante l'intera durata del primo trimestre, quindi warfarin	4/141 (2,8%)	41/181 (22.5%)

Chan WS, *Arch Intern Med*, 2000

Anticoagulazione durante gravidanza

Valutazione del rischio

Variabile.	Nessun evento fetale	Evento fetale avverso	p
INR medio	2.6±0.3	2.4±0.1	<0.001
Dose media, giornaliera di warfarin	4.8±1.4	7.3±1.6	<0.001
Dose giornaliera di warfarin			
>5 mg	4 (19%)	17 (85%)	
≤5mg	23 (81%)	2 (8%)	
Ordine della gravidanza			.003
Prima	25 (71%)	10 (29%)	
Successive	2 (18%)	9 (82%)	
Modello di regressione logistica	B	OR (95%CI)	p
Dose di warfarin > 5mg	3.7	41.7 (5.8-298.4)	<0.001
Successive gravidanze	-0.21	0.75 (0.25-6.2)	0.65

Chan WS, *Arch Intern Med*, 2000

Anticoagulazione durante gravidanza

Valutazione del rischio

Regime di anticoagulazione durante gravidanza	Complicanza tromboemboliche	Mortalita' (tutte le cause)
Warfarin per l'intera durata della gravidanza	31/788 (3,9%)	10/561 (1,8%)
UFH durante il primo trimestre, quindi warfarin	21/229 (9,2%)	7/167 (4,2%)
UFH, dosata su aPTT, per l'intera durata della gravidanza	4/16 (25%)	1/15 (6,7%)
UFH a basse dosi	3/5 (60%)	2/5 (40%)
Anti aggregante	20/69 (29%)	3/69 (4,3%)
Nulla	6/38 (15,8%)	2/37 (5,4%)

Chan WS, *Arch Intern Med*, 2000

Gestione del parto e del peri-partuum

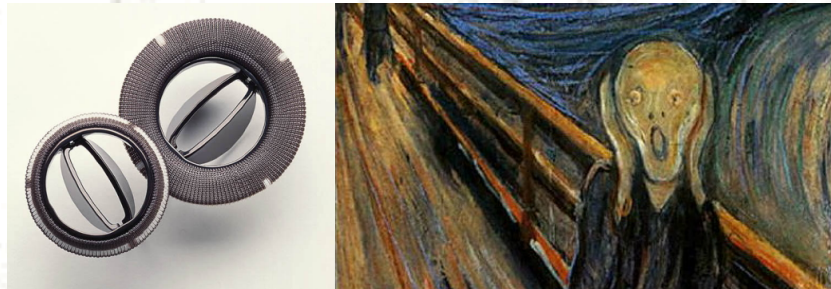
Parto attivo in donne con valvole cardiache meccaniche



- Gli anticoagulanti orali andrebbero sostituiti da LMWH o UFH dalla 36esima settimana.
- Donne trattate con LMWH andrebbero trattate con UFH a partire da 36 ore prima del parto (indotto o cesareo). La terapia con UFH andrebbe sospesa 4-6 ore prima della fase attiva del parto e re-iniziata 4-6 ore dopo il parto

Gestione del parto e del peri-partuum

Parto attivo in donne con valvole cardiache meccaniche



- Un parto urgente in paziente in terapia anticoagulante (in target) e' ad alto rischio per emorragie materne e fetali (intraventricolari).
- Se la paziente e' in terapia con UFH bisognerebbe considerare la somministrazione di solfato di protamina (che ha pero' un effetto limitato in caso di terapia con LMWH).
- In caso di terapia con anticolagulantanti orali bisognerebbe somministrare plasma fresco congelato (la somministrazione di vitamina K impiega usualmente 4-6 ore per essere completamente efficace)
- In tutti questi casi e' raccomandato il parto cesareo per ridurre il rischio di emorragia intracranica nel feto anticoagulato

CONCLUSIONI

- Pazienti adulti con cardiopatie congenite sono un gruppo epidemiologicamente in crescita che richiede cure cardiovascolari, anche emergenziali, di complessita' variabile
- Network inter-ospedalieri centrati ("hub and spoke") su Programmi di riferimento terziari costituiscono il miglior modello per assicurare tempestivamente cure in emergenza e garantire una valida continuita' assistenziale
- Alcuni profili clinici presentano livelli di complessita' elevate e dopo stabilizzazione clinica potranno essere riferiti a Centri di riferimento per la prosecuzione delle cure

RINGRAZIAMENTI

Unita' di cardiologia pediatrica e dell'eta' evolutiva

Prof. M. Bonvicini

Dr. Gabriele Bronzetti

Dr. Andrea Donti

Dr. Roberto Formigari

Dr.ssa Daniela Prandstraller

Dr. Luca Ragni

Dr. ssa Anna Balducci

Dr. Simone Bonetti

Dr. ssa Ambra Bulgarelli

Dr.ssa Marianna Fabi

Dr.ssa Assunta Fabozzo

Dr. Tamam Hasan

Dr.ssa Elisabetta Mariucci

Unita' di cardiocirurgia pediatrica e dell'eta' evolutiva

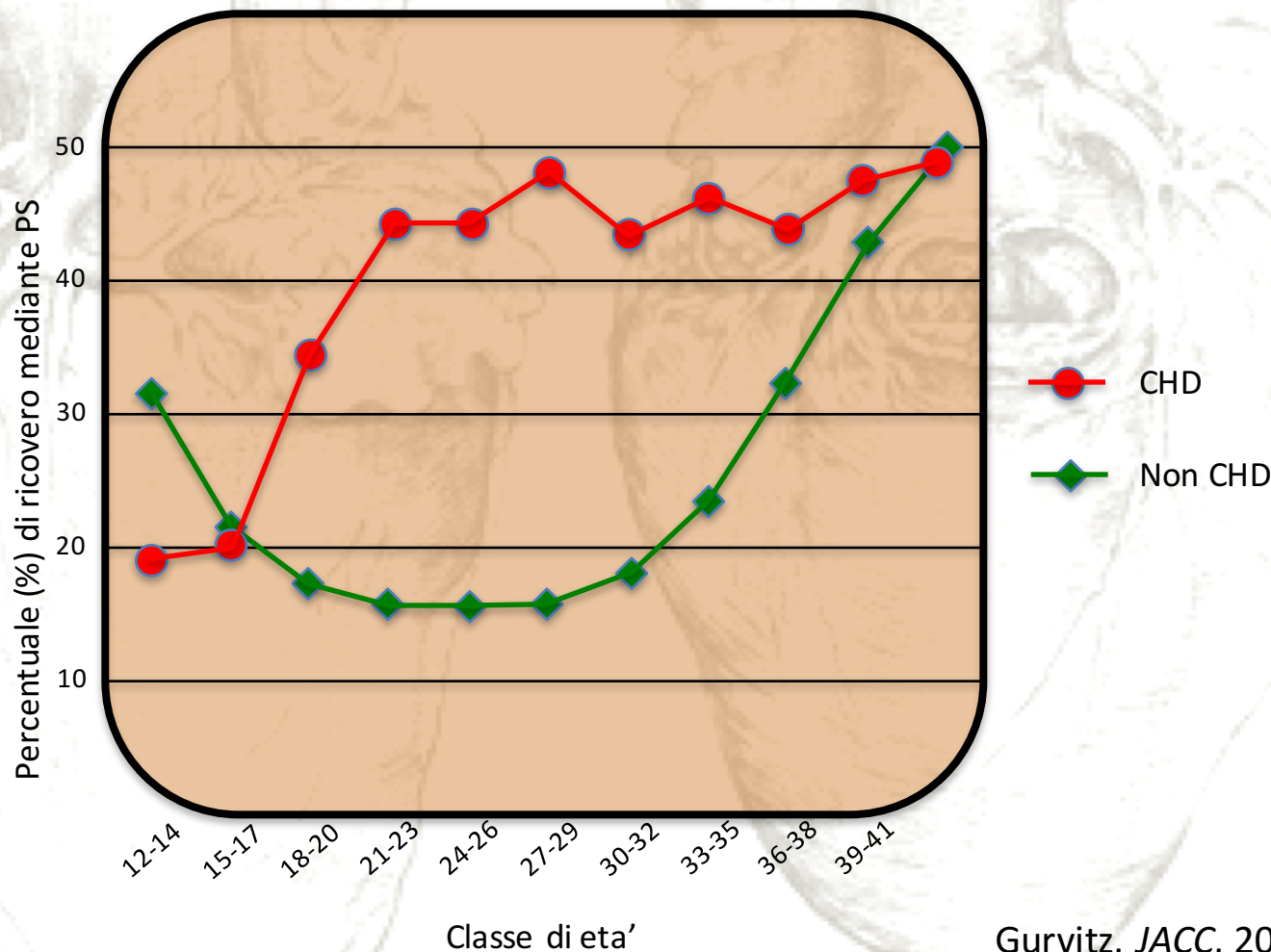
Prof. G. D. Gargiulo

Dr.ssa Emanuela Angeli

Dr. Lucio Careddu

Dr. Francesco Petridis

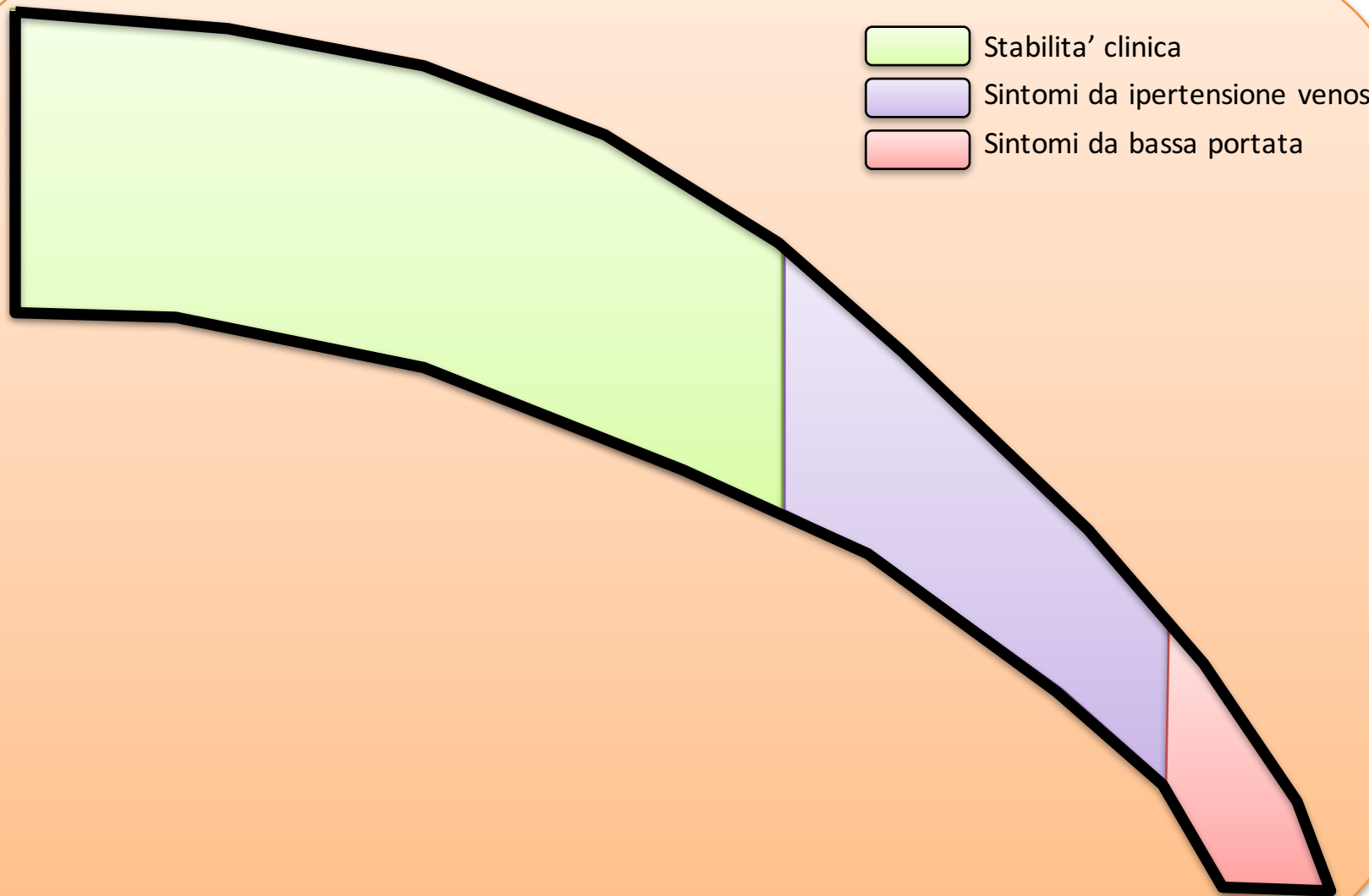
Modalita' di accesso ospedaliero in giovani adulti con e senza cardiopatie congenite



Gurvitz, JACC, 2007

anastomosi cavo-polmonare totale: punto di arrivo per il chirurgo, punto di partenza per il cardiologo

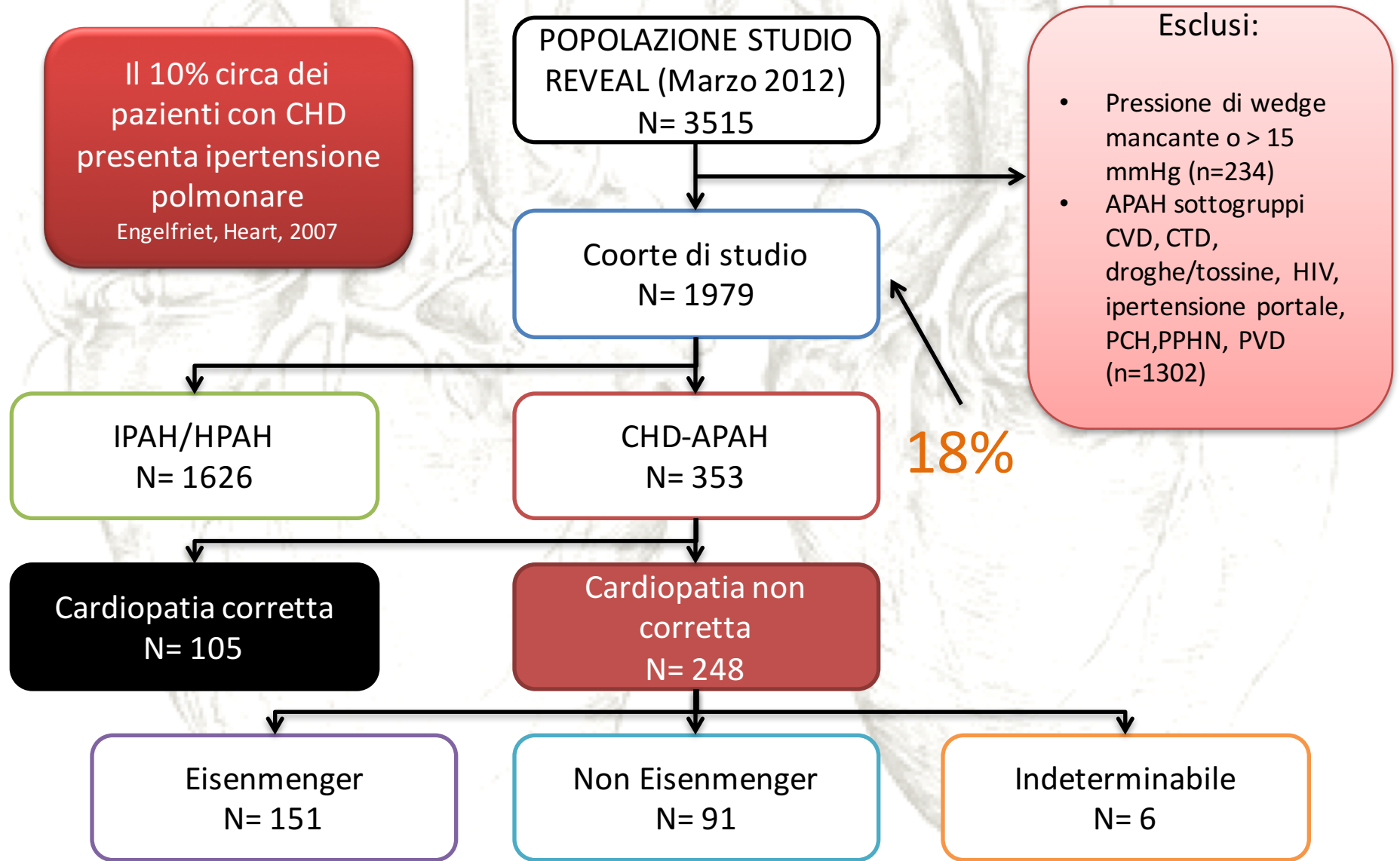
Efficienza intrinseca



Tempo dall'anastomosi cavo-polmonare totale

Danno d'organo extracardiaco

Ipertensione polmonare associata a cardiopatie congenite



Modello fisiopatologico della malattia vascolare polmonare associata a lesioni con shunt

Shunt diretto: sinistro-destro



Aumento del flusso polmonare



Disfunzione endoteliale e rimodellamento vascolare



Aumento PVR



Shunt inverso: destro-sinistro



Cianosi sistemica (Sindrome di Eisenmenger)



Classificazione dell'ipertensione polmonare associata a cardiopatie congenite

Eisenmenger

IP con difetti cardiaci congeniti minori

IPERTENSIONE POLMONARE
ASSOCIATA A CARDIOPATIE
CONGENITE

Shunt L>>R

IP "segmentaria"
Anastomosi cavo-polmonare
totale

IP dopo correzione
di difetti cardiaci
congeniti

Modello fisiopatologico della malattia vascolare polmonare associata a lesioni con shunt

Shunt diretto: sinistro-destro



Aumento del flusso polmonare



Disfunzione endoteliale e rimodellamento vascolare



Aumento PVR

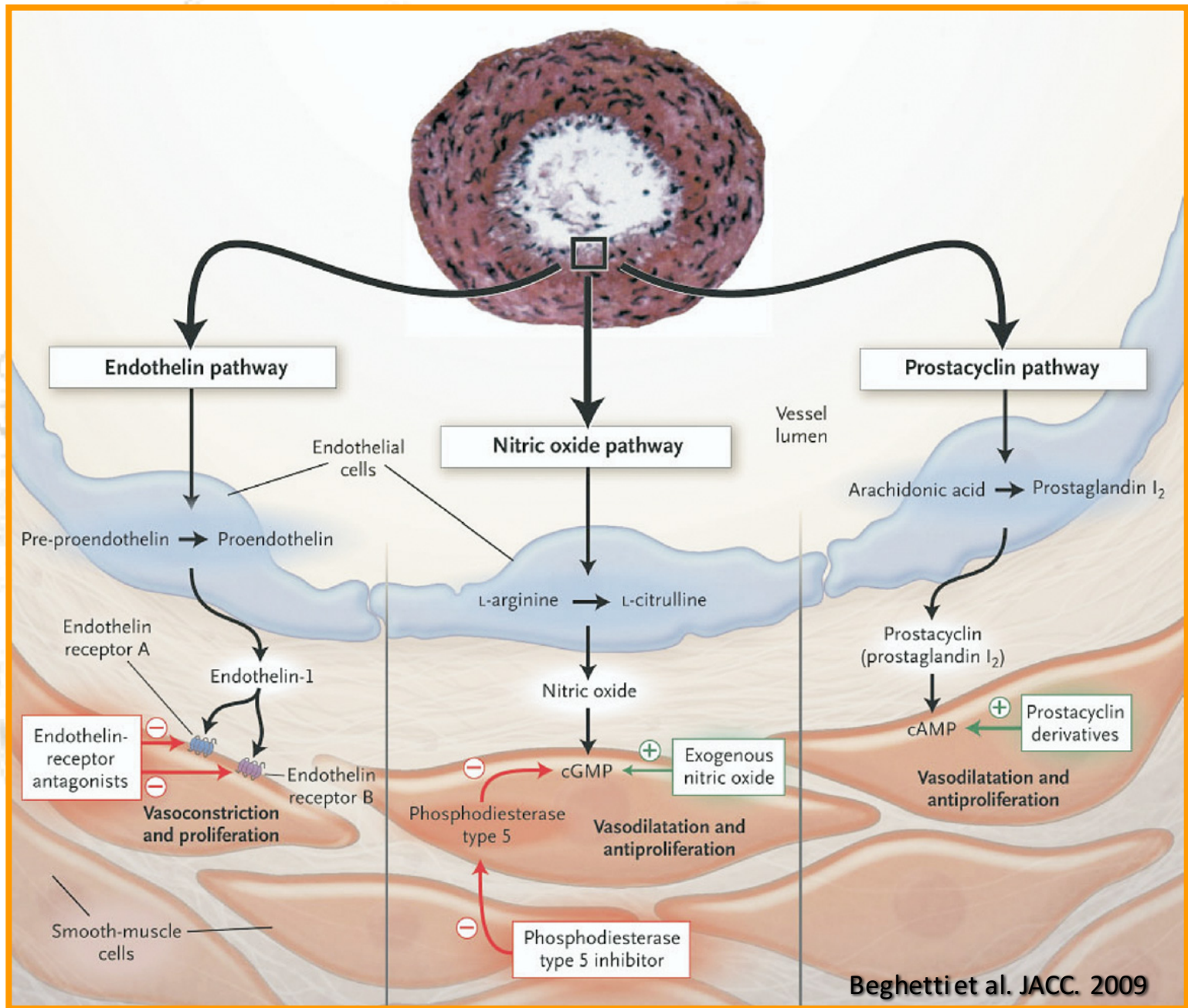


Shunt inverso: destro-sinistro



Cianosi sistemica (Sindrome di Eisenmenger)





Ipertensione polmonare associata a cardiopatie congenite

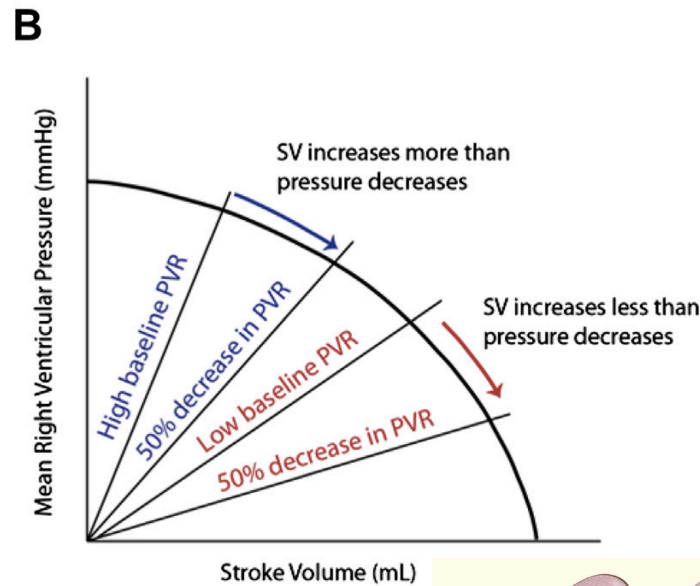
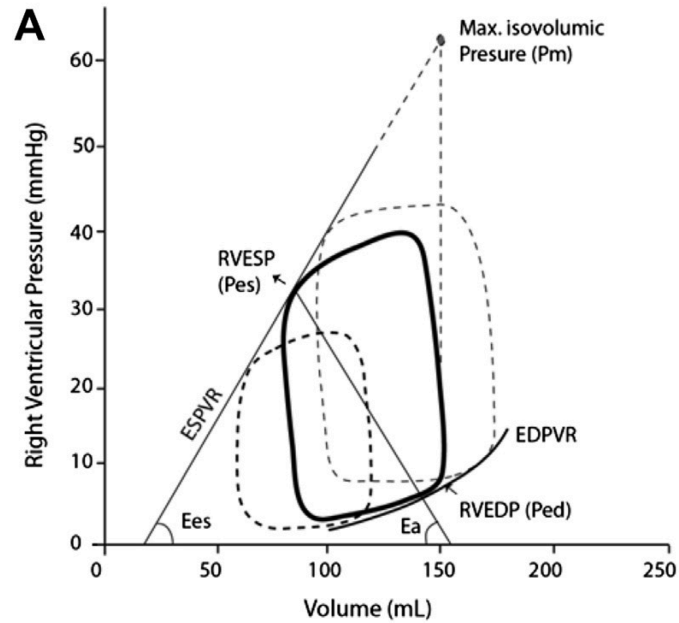
- **PH, pulmonary hypertension:** PA media > 25 mmHg
- **PAH, pulmonary arterial hypertension:** PA media \geq 25 mmHg e PAWP \leq 15 mmHg
- **Responder PAH:** test con NO (10-20 ppm), epoprostenolo (2-12 ng/Kg/min), adenosina (50-350 microgrammi/min). Responder se riduzione della PA media > 10 mmHg con valore assoluto < 40 mmHg e portata cardiaca invariata e/o normale

Table 1 Updated Classification of Pulmonary Hypertension*

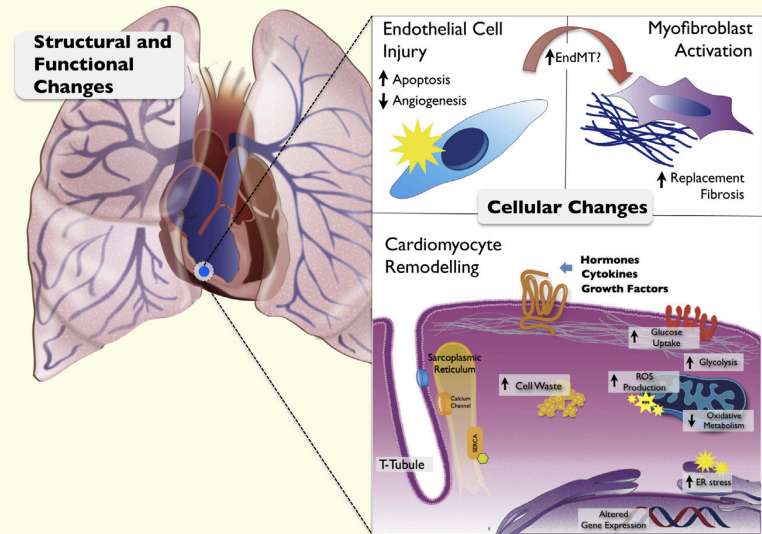
1. Pulmonary arterial hypertension
 - 1.1 Idiopathic PAH
 - 1.2 Heritable PAH
 - 1.2.1 BMPR2
 - 1.2.2 ALK-1, ENG, **SMAD9, CAV1, KCNK3**
 - 1.2.3 Unknown
 - 1.3 Drug and toxin induced
 - 1.4 Associated with:
 - 1.4.1 Connective tissue disease
 - 1.4.2 HIV infection
 - 1.4.3 Portal hypertension
 - 1.4.4 Congenital heart diseases ←
 - 1.4.5 Schistosomiasis
 - 1' Pulmonary veno-occlusive disease and/or pulmonary capillary hemangiomatosis
 - 1'' **Persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN)**
2. Pulmonary hypertension due to left heart disease
 - 2.1 Left ventricular systolic dysfunction
 - 2.2 Left ventricular diastolic dysfunction
 - 2.3 Valvular disease
 - 2.4 **Congenital/acquired left heart inflow/outflow tract obstruction and congenital cardiomyopathies** ←

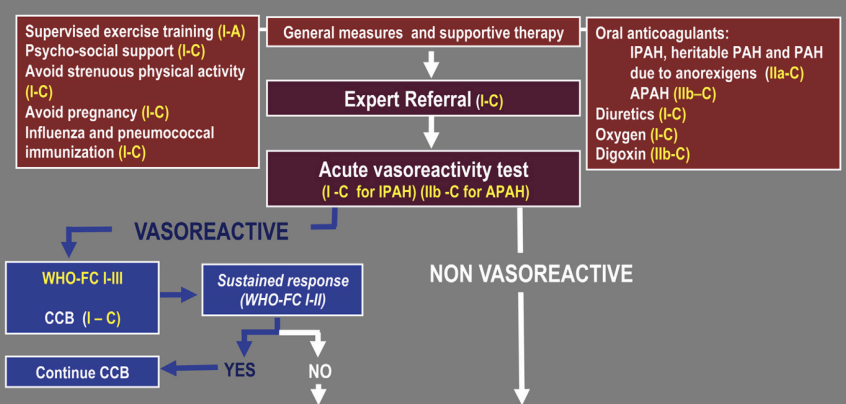
Simonneau, *J Am Coll Cardiol*, 2013

Ipertensione polmonare associata a cardiopatie congenite: il ventricolo destro



Vonk-Noordergraaf, *J Am Coll Cardiol*, 2013

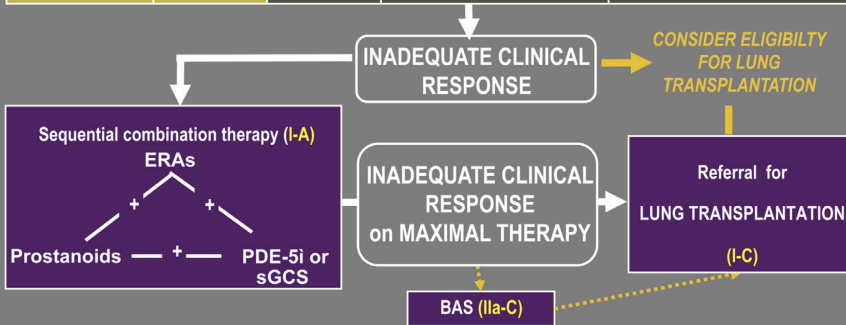




INITIAL THERAPY WITH PAH APPROVED DRUGS

YELLOW: Morbidity and mortality as primary end-point in randomized controlled study or reduction in all-cause mortality (prospectively defined)
 *Level of evidence is based on the WHO-FC of the majority of the patients of the studies.
 †Approved only: by the FDA (macitentan, riociguat, treprostinil inhaled); in New Zealand (Iloprost i.v.); in Japan and S.Korea(beraprost).
 ‡ Positive opinion for approval of the CHMP of EMA

Recommendation	Evidence*	WHO-FC II	WHO-FC III	WHO-FC IV
I	A or B	Ambrisentan Bosentan Macitentan †‡ Riociguat† Sildenafil Tadalafil	Ambrisentan Bosentan Epoprostenol i.v. Iloprost inhaled Macitentan †‡ Riociguat† Sildenafil Tadalafil Treprostinil s.c., inhaled†	Epoprostenol i.v.
IIa	C		Iloprost i.v. † Treprostinil i.v.	Ambrisentan, Bosentan Iloprost inhaled and i.v.† Macitentan †‡ Riociguat† Sildenafil, Tadalafil Treprostinil s.c., i.v., Inhaled†
IIb	B		Beraprost†	
	C		Initial Combination Therapy	Initial Combination Therapy



Galie', J Am Coll Cardiol, 2013

Ipertensione arteriosa polmonare associata a cardiopatie congenite: stabilizzare il paziente critico

	RAPIDITA' DI AZIONE	POTENZA IN ACUTO	EFFETTI SISTEMICI	VELOCITA' DI CLEARANCE
Inibitori fosfodiesterasi tipo-5 (<i>Sildenafil, Tadalafil</i>)	++	+	++	+ (Tadalafil ha una emivita maggiore)
Attivatori guanilato ciclastasi (<i>Riociguat</i>)				
Inibitori selettivi e non selettivo ET1 (<i>Bosentan, Ambrisentan, Macitentan</i>)	-	-	+	-
Prostanoidi per infusione (<i>Epoprostenolo, Treprostinil</i>)	+++	+++	++	+++ (Epoprostenolo ha emivita di pochi minuti)
Prostanoidi inalatori (<i>Epoprostenolo, treprostinil</i>)			+/-	
NO	+++	++	-	+++



- From enoxaparin package insert:

- Pregnant Women with Mechanical Prosthetic Heart Valves:

The use of Lovenox for thromboprophylaxis in pregnant women with mechanical prosthetic heart valves has not been adequately studied. In a clinical study of pregnant women with mechanical prosthetic heart valves given enoxaparin (1 mg/kg twice daily) to reduce the risk of thromboembolism, **2 of 8 women developed clots resulting in blockage of the valve and leading to maternal and fetal death. Although a causal relationship has not been established these deaths may have been due to therapeutic failure or inadequate anticoagulation.** No patients in the heparin/warfarin group (0 of 4 women) died. **There also have been isolated postmarketing reports of valve thrombosis in pregnant women with mechanical prosthetic heart valves while receiving enoxaparin for thromboprophylaxis.** Women with mechanical prosthetic heart valves may be at higher risk for thromboembolism during pregnancy, and, when pregnant, have a higher rate of fetal loss from stillbirth, spontaneous abortion and premature delivery. Therefore, frequent monitoring of peak and trough anti-Factor Xa levels, and adjusting of dosage may be needed [see *Use in Specific Populations*].

Anticoagulazione durante gravidanza

LMWH

- Eparine a basso peso molecolare, effetti avversi:
- HIT
- Ipersensibilita' ritardata:
 - Usualmente riportata tra lo 0.3-0.6%
 - Piu' frequente in gravidanza



Anticoagulazione durante gravidanza

Fondaparinux

- Inibitore selettivo del fattore Xa
 - Pentasaccaride
 - Si lega competitivamente con e potenzia l'effetto dell'antitrombina III
- Esiste un passaggio (forse modesto) della barriera placentale, con misurabile attività anti Xa nel sangue cordonale
- Dati molto limitati (~ 20 pazienti): nessun sanguinamento e nessuna complicanza in madre e figlio
- Categoria farmacologica: B

Schindewolf M, *Thromb Haemost*, 2007