

2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova

Význam prenatální kardiologie pro včasnou detekci vrozených vad a poruch srdečního rytmu

Habilitační práce



MUDr. Viktor Tomek, Ph.D.

Dětské kardiocentrum, 2. LF UK a FN Motol

Praha 2024

Obsah

1. Předmluva	2
2. Úvod	2
2.1. Morfologické postižení srdce	2
2.2. Funkční postižení srdce	5
3. Cíle práce	6
4. Výsledky	7
4.1. Prenatální detekce vrozených srdečních vad v České republice a její vliv na postnatální prevalenci srdečních vad	7
4.2. Vliv časně detekce srdečních vad v 1. trimestru na další osud těhotenství	10
4.3. Možnosti prenatální detekce a léčby poruch srdečního rytmu	11
4.4. Prenatální detekce málo častých srdečních vad	15
5. Diskuze	17
6. Literatura	20
7. Seznam příloh	25
7.1. Příloha 1	Chyba! Záložka není definována.
7.2. Příloha 2	Chyba! Záložka není definována.
7.3. Příloha 3	Chyba! Záložka není definována.
7.4. Příloha 4	Chyba! Záložka není definována.
7.5. Příloha 5	Chyba! Záložka není definována.
7.6. Příloha 6	Chyba! Záložka není definována.
7.7. Příloha 7	Chyba! Záložka není definována.
7.8. Příloha 8	Chyba! Záložka není definována.
7.9. Příloha 9	Chyba! Záložka není definována.
7.10. Příloha 10	Chyba! Záložka není definována.
7.11. Příloha 11	Chyba! Záložka není definována.

1. Předmluva

Prenatální kardiologie je obor dětské kardiologie zabývající se diagnostikou a možnou léčbou srdečních onemocnění u plodů.

Vznik a následný rozvoj prenatální kardiologie byl dán technologickým zlepšením ultrazvukových přístrojů v 80. letech 20.století. Dětské kardiocentrum 2.LF UK a FN v Motole získalo od svého založení v roce 1977 prioritní postavení v detekci a léčbě vrozených srdečních vad a dalších onemocnění srdce u dětí. Národní prenatální screening srdečních vad zahájený v roce 1986 ve spolupráci s gynekology byl, díky jasné vizi prof. Šamánka, jedním z prvních na světě a pomohl tak vytvořit vznik této subspecializace – **prenatální kardiologie**. Od té doby se diagnostika srdečních onemocnění stala zcela rutinní součástí screeningového vyšetření ve 2. trimestru těhotenství, orientačně již v 1.trimestru.

2. Úvod

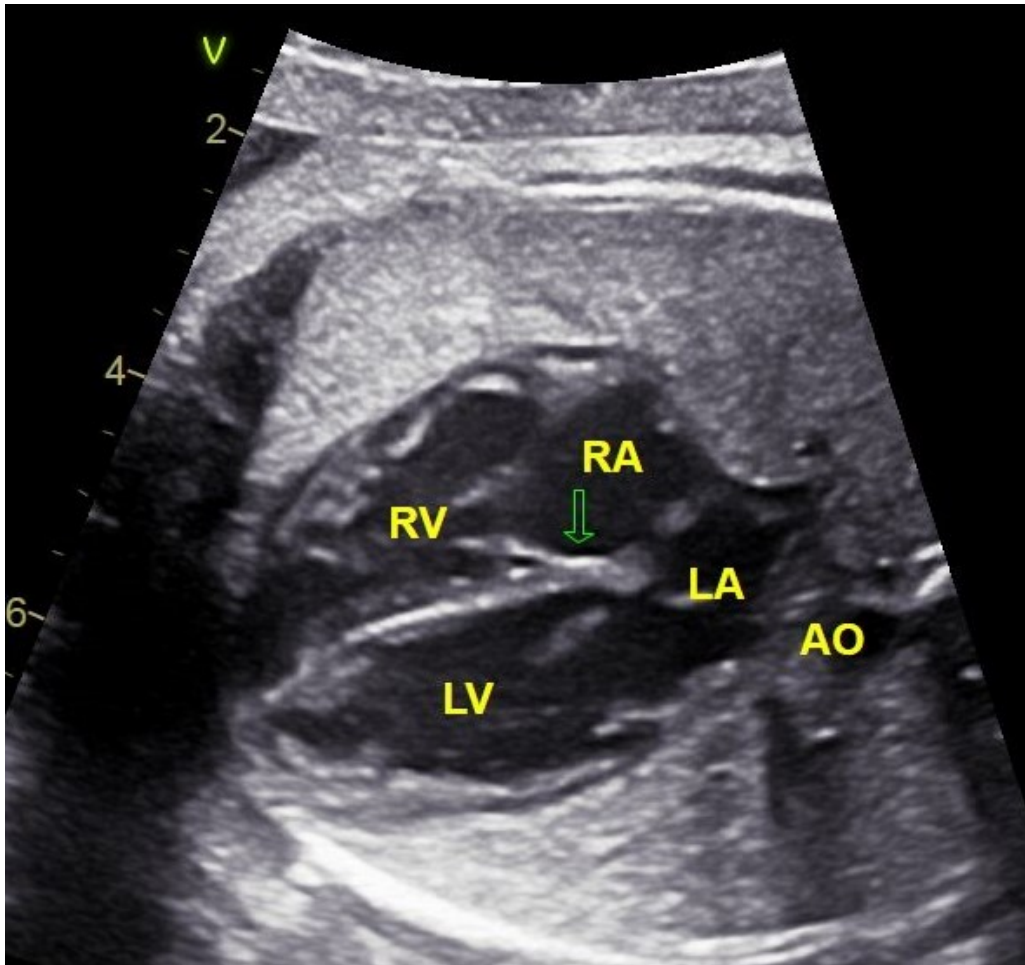
Hlavní význam prenatální kardiologie spočívá v detekci morfologického a funkčního postižení fetoplacentární cirkulace.

2.1. Morfologické postižení srdce

Důsledkem **morfologického postižení** srdce plodu jsou **vrozené srdeční vady**. Vrozené srdeční vady (VSV) jsou nejčastějšími vývojovými vadami plodu postihujícími 0.6-2.2 % živě narozených dětí.^{1,2} Častým nálezem u plodů s VSV jsou genetické abnormality a/nebo různě závažné anomálie jiných orgánů.³

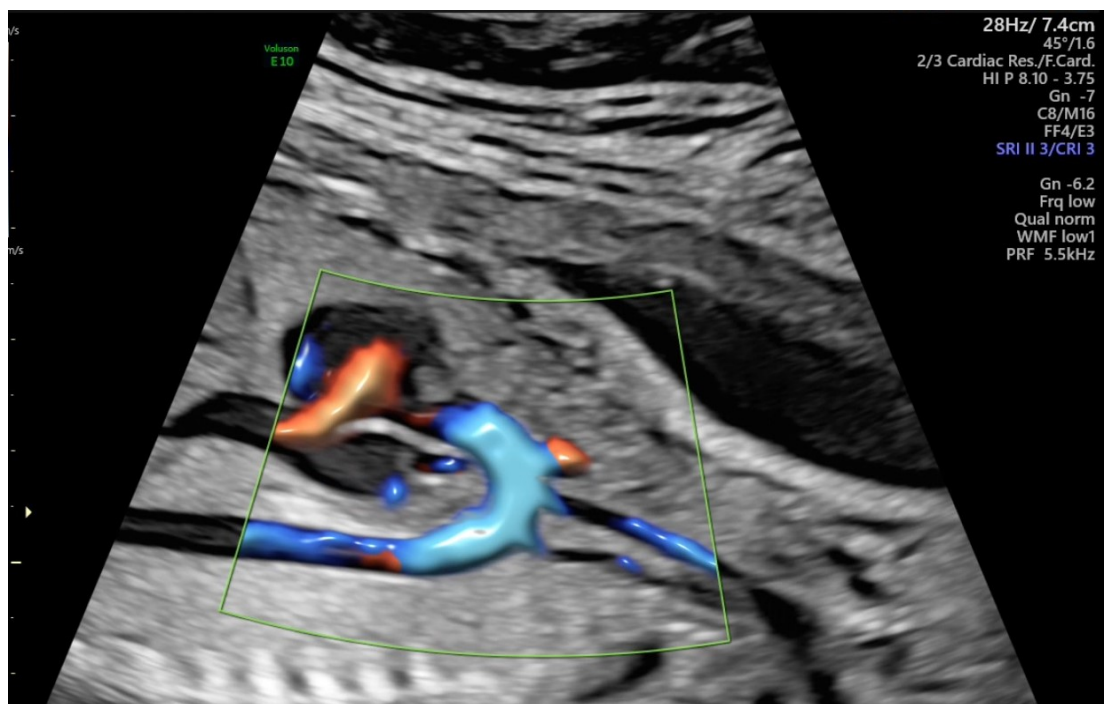
Hlavním výstupem morfologické diagnostiky srdečních onemocnění je stanovení přesné diagnózy srdeční vady, její očekávatelné prognózy a odhalení přidružených (zejména genetických) vad. Prenatální diagnostika vrozených srdečních vad je dominantně ultrazvuková.

Prvním dokumentovaným prenatálním ultrazvukem bylo vyšetření srdce plodu použitím jednorozměrného M-mode způsobu vyšetření.⁴ Dvourozměrný B-mode v roce 1980 přinesl nejen vylepšení kvality vyšetření, ale vedl i k prvnímu odhalení srdečních vad a poruch srdečního rytmu.⁵ (Obr.1)



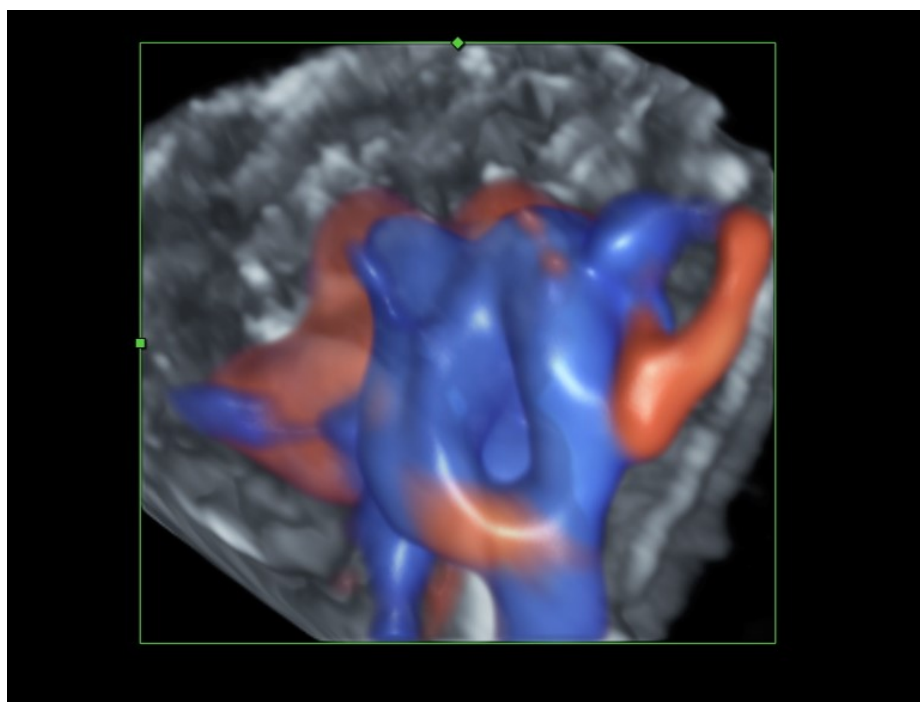
Obr.1 Dvourozměrné zobrazení (B-mode) normálního 4-dutinového fetálního srdce. AO – hrudní aorta, LA-levá síň, LV-levá komora, RA pravá síň, RV-pravá komora.

Dalším pokrokem bylo v roce 1984 využití Dopplerovské echokardiografie v prenatalní medicíně, které umožnilo zachytit krevní tok v srdci plodu a přispělo k detekci morfologických a funkčních abnormalit.^{6,7} Ale teprve komerčně dostupné barevné Dopplerovské mapování v roce 1986 umožnilo sledovat směr a rychlost krevního toku ve fetálním srdci a cévách a položilo tak základy hemodynamické analýzy fetálního krevního oběhu.^{8,9} (Obr. 2)



Obr.2 Barevné Dopplerovské zobrazení aortálního oblouku.

Prenatální 3D ultrazvuk a zejména rekonstruované 3D fetální zobrazení anatomie srdce a krevního toku metodou STIC (spatiotemporal image correlation) přineslo další možnosti vizualizace v prenatální kardiologii.¹⁰ (Obr. 3).

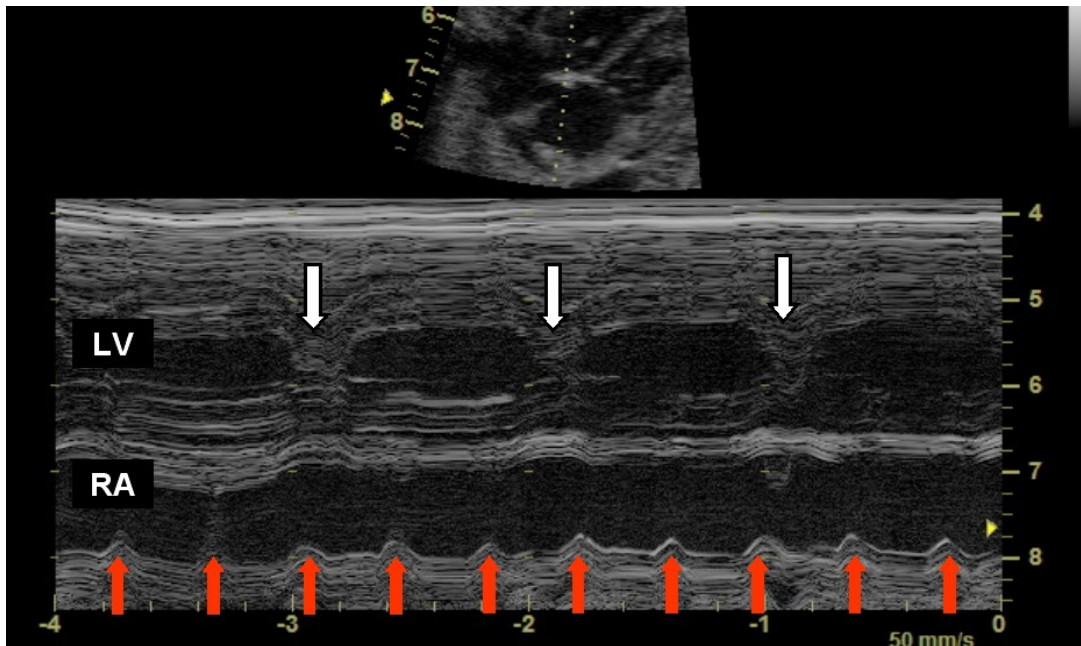


Obr.3 Echokardiografické zobrazení zdvojeného aortálního oblouku u plodu ve 20. gestačním týdnu, 3D zobrazení metodou STIC HD flow (spatiotemporal image correlation).

Prenatální kardiologie má roli zejména diagnostickou a konzultační. Přesto je v některých indikacích možná intrauterinní léčba. Katetrizační intervence u těžkých aortálních a pulmonálních stenóz dávají naději na možné zlepšení vývoje a funkce srdečních komor.¹¹

2.2. Funkční postižení srdce

V oblasti **funkčních změn fetoplacentární cirkulace** jsme se zaměřili na **poruchy srdečního rytmu plodu**. Poruchy srdečního rytmu jsou v intrauterinním období časté. V naprosté většině se objevují nepravidelnosti srdečního rytmu, nejčastěji se jedná o předčasné síňové stahy, které sice mohou znejistit vyšetřujícího gynekologa, ale jsou obvykle benigní povahy a samy spontánně vymizí. Závažnou poruchou srdečního rytmu jsou tachyarytmie a bradyarytmie plodu. Bradyarytmie vznikají na podkladě atrioventrikulární blokády, kdy výsledná frekvence komor plodu může být i nižší než 50 tepů/minutu. Fetální léčba kompletní AV blokády není dosud možná, jsou ale dokumentovány úspěšné konverze inkompletní formy na sinusový rytmus podáním glukokortikoidů těhotné.¹² Tachyarytmie jsou obvykle způsobeny buď supraventrikulární tachykardií nebo síňovým flutterem. Prvním lékem používaným k transplacentární léčbě (lék je podáván těhotné v intravenózní nebo perorální formě) byl digoxin.¹³ Závažným typem srdeční arytmie je syndrom dlouhého QT intervalu, který se v prenatálním období diagnostikuje složitě, a proto se většina tohoto onemocnění odhalí až postnatálně.¹⁴



Obr.4. Kompletní atrioventrikulární blokáda zachycená pomocí M-mode, normální frekvence síní (RA) 138/min. (červené šipky) se nepřevádí na komory (LV), které mají svoji pomalou frekvenci 56/min.

Předkládaná práce je komentovaným souborem původních 11 prací, ve kterých se zabýváme diagnostikou vrozených srdečních vad a jejich vlivu na další osud těhotenství, sledováním změn v incidenci srdečních vad a novými přístupy k diagnostice a léčbě srdečních arytmií.

3. Cíle práce

1. Prenatální detekce vrozených srdečních vad v České republice a její vliv na postnatální prevalenci srdečních vad
2. Význam časně detekce srdečních vad v 1. trimestru na další osud těhotenství
3. Možnosti detekce prenatálních poruch srdečního rytmu a jejich možná intrauterinní léčba
4. Prognóza intrauterinně detekovaných málo častých srdečních onemocnění

4. Výsledky

4.1. Prenatální detekce vrozených srdečních vad v České republice a její vliv na postnatální prevalenci srdečních vad

Příloha 1

TOMEK, Viktor; JIČÍNSKÁ, Hana; PAVLÍČEK, Jan; KOVANDA, Jan; JEHLIČKA, Petr; KLÁSKOVÁ, Eva; MRÁZEK, Jiří; ČUTKA, David; SMETANOVÁ, Dagmar; BŘEŠŤÁK, Miroslav; VLAŠÍN, Pavel; PAVLÍKOVÁ, Markéta; CHALOUPECKÝ, Václav; JANOUŠEK, Jan; MAREK, Jan. **Pregnancy Termination and Postnatal Major Congenital Heart Defect Prevalence after Introduction of Prenatal Cardiac Screening.** *JAMA Network Open.* 2023, 6(9), E2334069. ISSN 2574-3805. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.34069. IF2022 = 13,8 (verze 2023-11); (D1)

Příloha 2

MAREK, Jan; TOMEK, Viktor; ŠKOVŘÁNEK, Jan; POVÝŠILOVÁ, Viera; ŠAMÁNEK, Milan. **Prenatal ultrasound screening of congenital heart disease in an unselected national population: a 21-year experience.** *Heart.* 2011, 97(2), 124-130. ISSN 1355-6037. DOI: 10.1136/hrt.2010.206623. IF2011 = 4,223; (Q1)

Postnatální prevalence srdečních vad vykazuje značnou variabilitu, což vede k otázce, zda se incidence srdečních vad nemění v průběhu let.^{24,25} Bylo opakovaně dokumentováno, že prenatální detekce vrozených srdečních vad má vzrůstající trend, nicméně jen minimum publikovaných studií bylo koncipováno jako celonárodní.^{18,26} Prenatální diagnóza srdeční vady umožňuje rodičům na základě poskytnutých informací o povaze vady, její možné léčbě a prognóze, rozhodnutí v těhotenství nepokračovat. Narůstající počet ukončených těhotenství, spolu se spontánními potraty, snižuje výskyt dětí se srdečními vadami. Nedokončená těhotenství se srdečními vadami komplikují možnost zjistit skutečnou incidenci srdečních vad.²⁷

V našich studiích jsme využili toho, že prenatalní péče v ČR je centralizovaná. Data o prenatalní detekci srdečních vad včetně osudu těhotenství, přidružených vadách sbíráme prospektivně a kontinuálně již od roku 1990. Navíc u nás existuje jediné pracoviště – Dětské kardiocentrum 2.LF UK a FN v Motole, kde se děti se srdeční vadou finálně diagnostikují a léčí. Na základě přesné znalosti o počtu fetálně a postnatálně odhalených vad lze stanovit úspěšnost fetální detekce významných srdečních vad a stanovit postnatální prevalenci vad a jejich celkovou incidenci.

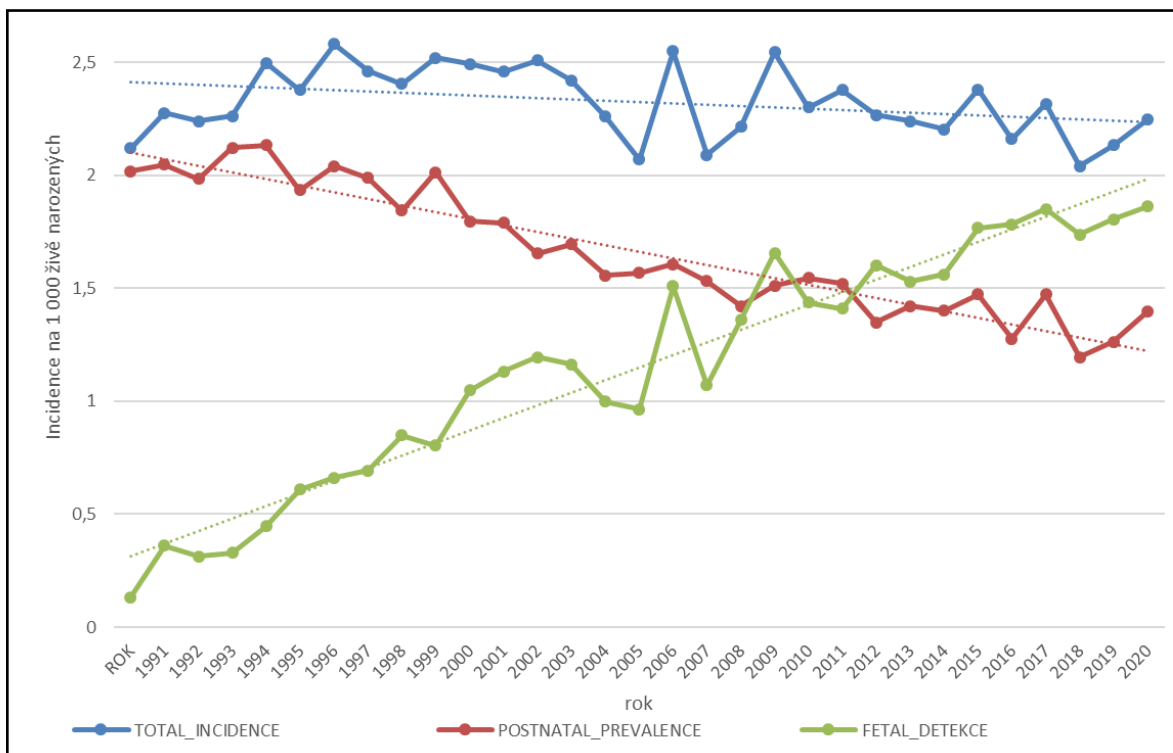
V období 1991 až 2021, celkem 51 812 dětských pacientů bylo vyšetřeno v Dětském kardiocentru s nálezem srdeční vady. Významná srdeční vada byla diagnostikována u 5454 z nich. Během trvání této studie se živě narodilo celkově 3,300,068 dětí.

Prokázali jsme, že průměrná prenatální detekce VSV byla 1,11 na 1000 živě narozených dětí, se signifikantním vzestupem z 0,13 % v roce 1991 na 1,78 v roce 2021, reprezentující vzestup o 0,058 případů na 1000 živě narozených dětí za 1 rok ($p < 0.0001$). Prokázali jsme, že postnatální prevalence srdečních vad vykázala signifikantní pokles ze svého maxima 2,02 v roce 1995 na 1,47 v posledním roce naší studie – mean decline -0.03 případů na 1000 živě narozených za 1 rok ($p < 0.0001$). Celková incidence VSV (kombinovaná prenatalní detekce a postnatální prevalence) v průběhu studie byla 2,3 (95 %CI, 2.28-2.39) na 1000 živě narozených bez statisticky významné variability (jen velmi nízký celkový pokles o 0.0034 případů za 1 rok, $p=0.32$).

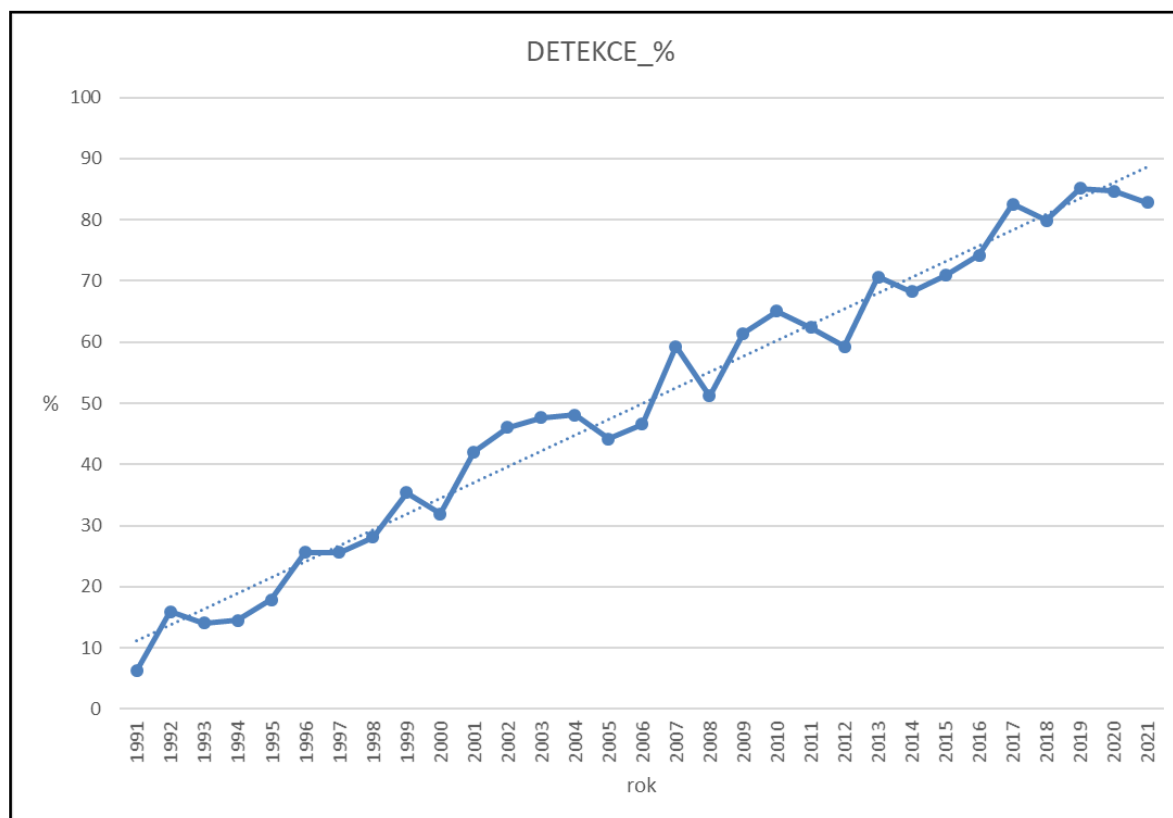
Celková relativní četnost ukončení těhotenství ČR významně poklesla ze 70 % v roce 1991 na 43 % v roce 2021 ($p < 0.001$).

Zjistili jsme, že nález extrakardiální vady nebo srdeční vady umožňující pouze jednokomorovou cirkulaci, byl rozhodujícím faktorem pro rozhodnutí ukončit těhotenství.

Rovněž jsme prokázali, že spektrum prenatalně diagnostikovaných srdečních vad se významně liší od její známé postnatální prevalence.



Graf 1. Celková incidence, postnatální prevalence a fetální detekce srdečních vad



Graf 2. Úspěšnost detekce významných vrozených srdečních vad, vzestup z 6,2 % v roce 1991 na 82,9 % v roce 2021 ($p < 0.001$).

4.2. Vliv časně detekce srdečních vad v 1. trimestru na další osud těhotenství

Příloha 3

JICINSKA, Hana (K); VLASIN, Pavel; JIČÍNSKÝ, Michal; GROCHOVA, Ilga; TOMEK, Viktor; VOLAUFOVA, Julia; ŠKOVŘÁNEK, Jan; MAREK, Jan. **Does First-Trimester Screening Modify the Natural History of Congenital Heart Disease? Analysis of Outcome of Regional Cardiac Screening at 2 Different Time Periods.** *Circulation*. 2017, 135(11), 1045-1055. ISSN 0009-7322. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020864. IF2017 = 18,881; (D1; D1)

Prenatální diagnostika v 1. trimestru byla v České republice oficiálně zahájena v roce 2007.¹⁵ V posledních letech také zaznamenáváme zvýšený počet srdečních vad detekovaných v prvním trimestru.¹⁶ Známým faktem je, že prevalence vad v nízkém gestačním stáří je vyšší a přítomnost srdeční vady je i častou příčinou intrauterinního úmrtí. Úspěšnou detekcí vad v 1. trimestru se však může falešně zvyšovat záchytnost vad u plodů, se kterými bychom se již při druhotrimestrálním vyšetření nesetkali.¹⁷ Na druhé straně se v 1. trimestru odhalí řada plodů s chromozomálními anomáliemi a/nebo závažnými srdečními vadami s často „jednokomorovým srdcem“.

Prokázali jsme, že spektrum srdečních vad diagnostikovaných v 1. a 2. trimestru se výrazně liší. Extrakardiální anomálie v 1. trimestru jsou 9,5x častější (95 % CI 7,5-11,9, $p < 0.001$) v 1. trimestru (64 %, 401 ze 627) než při detekci srdeční vady ve 2. trimestru (18 %, 383 z 2066). Rovněž nález vady s jednokomorovým srdcem byl výrazněji častější při diagnóze v 1. trimestru (46 %, 288/327 plodů) než ve 2. trimestru (18,7 %, 386/2066, OR = 3,6, CI 2,9-4,5, $p < 0.001$).

V našich studiích jsme zjistili (Příloha 1 a 3), že diagnóza srdeční vady v 1. trimestru vede k výrazně vyššímu rozhodnutí pro ukončení těhotenství než nález vady ve 2. trimestru, OR 3,6 (95 % CI 2,8-4,6, $p < 0.001$). Vlivem významného podílu ukončených těhotenství v 1. trimestru se změnilo spektrum vad detekovaných ve 2. trimestru. Snížila se zejména komplexnost vad a počet plodů s extrakardiálními vadami. Přesto ale má celková četnost ukončení těhotenství klesající trend a je obdobně vysoká jako v mnoha jiných zemích.^{18,19}

	1.TRIMESTR N=627	2.TRIMESTR N=2066	OR	95 %CI	P
UUT	485	870	3,6	2,8-4,6	< 0.001
ECA	401	383	9,5	7,5-11,9	< 0.001
SINGLE	288	386	3,6	2,9-4,5	< 0.001

Tabulka 3. Srovnání detekovaných srdečních vad v 1. a 2. trimestru, umělého ukončení těhotenství (UUT), nálezů extrakardiální vady (ECA) a vad s jednodukomorovým srdcem (SINGLE), období 2007-2021.

4.3. Možnosti prenatální detekce a léčby poruch srdečního rytmu

Příloha 4

SRIDHARAN, Shankar (K); SULLIVAN, Ian; TOMEK, Viktor; WOLFENDEN, Joanne; ŠKOVŘÁNEK, Jan; YATES, Robert; JANOUŠEK, Jan; DOMINGUEZ, Troy E.; MAREK, Jan. **Flecainide versus digoxin for fetal supraventricular tachycardia: Comparison of two drug treatment protocols.** *Heart Rhythm.* 2016, 13(9), 1913-1919. ISSN 1547-5271. DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.03.023.
IF2016 = 4,825; (Q1)

Příloha 5

ELIASSON, Hakan; SONESSON, Sven-Erik; SHARLAND, Gurleen; GRANATH, Fredrik; SIMPSON, John; CARVALHO, Julen; JIČÍNSKÁ, Hana; TOMEK, Viktor; DANGEL, Joanna; ZIELINSKY, Paulo; RESPONDEK-LIBERSKA, Mari; FREUND, Mathias; MELLANDER, Mats; BARTRONS, Joaquim; GARDINER, Helena. **Isolated Atrioventricular Block in the Fetus A Retrospective, Multinational, Multicenter Study of 175 Patients.** *Circulation.* 2011, 124(18), 1919-1926. ISSN 0009-7322. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.041970.
IF2011 = 14,739; (D1; D1)

Příloha 6

TOMEK, Viktor; JANOUŠEK, Jan; REICH, Oleg; GILÍK, Jiří; GEBAUER, Roman; ŠKOVŘÁNEK, Jan. **Atrioventricular Conduction Time in Fetuses Assessed by Doppler Echocardiography.** *Physiological Research.* 2011, 60(4), 611-616. ISSN 0862-8408. DOI: 10.33549/physiolres.931998.
IF2011 = 1,555; (Q3)

Příloha 7

TOMEK, Viktor; MAREK, Jan; JIČÍNSKÁ, H; ŠKOVŘÁNEK, Jan. **Fetal Cardiology in the Czech Republic: Current Management of Prenatally Diagnosed Congenital Heart Diseases and Arrhythmias.** *Physiological Research.* 2009, 58(Suppl 2.), 159-166. ISSN 0862-8408.
IF2009 = 1,43; (Q3)

Příloha 8

TOMEK, Viktor; ŠKOVŘÁNEK, Jan; GEBAUER, Roman. **Prenatal Diagnosis and Management of Fetal Long QT Syndrome.** *Pediatric Cardiology.* 2009, 30(2), 194-196. ISSN 0172-0643. DOI: 10.1007/s00246-008-9294-0.
IF2009 = 1,151; (Q3; Q3)

Nejčastější tachyarytmií plodu je *supraventrikulární tachykardie*. K supraventrikulární tachykardii dochází na podkladě reentry mechanismu, síňové ektopie nebo síňového flutteru a je nejčastější příčinou neimunního hydropsu plodu.²⁰ Při intrauterinní léčbě obvykle volíme tzv. transplacentární cestu, spočívající v podávání antiarytmika matce intravenózně nebo perorálně. Při neúspěchu transplacentární léčby lze ve výjimečných případech podat léky přímo plodu: nejčastěji intraumbilikálně, event. intramuskulárně, intraperitoneálně nebo intrakardiálně injekcí.²¹ S progresí selhání fetoplacentárního oběhu však efekt léčby klesá. Nicméně, jaké antiarytmikum je optimální při léčbě supraventrikulární tachykardie dosud není zcela jasné.

Komorové tachykardie jsou prenatálně vzácné, u plodu mohou být důsledkem „Syndromu dlouhého QT intervalu“ (LQTS). LQTS se může projevit rovněž AV bloádou II.stupně a může vést k mylné diagnóze progresivní AV blokády.²² Prenatální diagnóza LQTS je však raritní.

Izolovaná kompletní atrioventrikulární blokáda je fetálně způsobena nejčastěji mateřskými anti-Ro a anti-La autoprotilátkami při systémovém onemocnění matky. V kombinaci s hydropsem a nízkou komorovou frekvencí (pod 55/min) představuje vysoké riziko intrauterinního úmrtí nebo předčasného porodu.

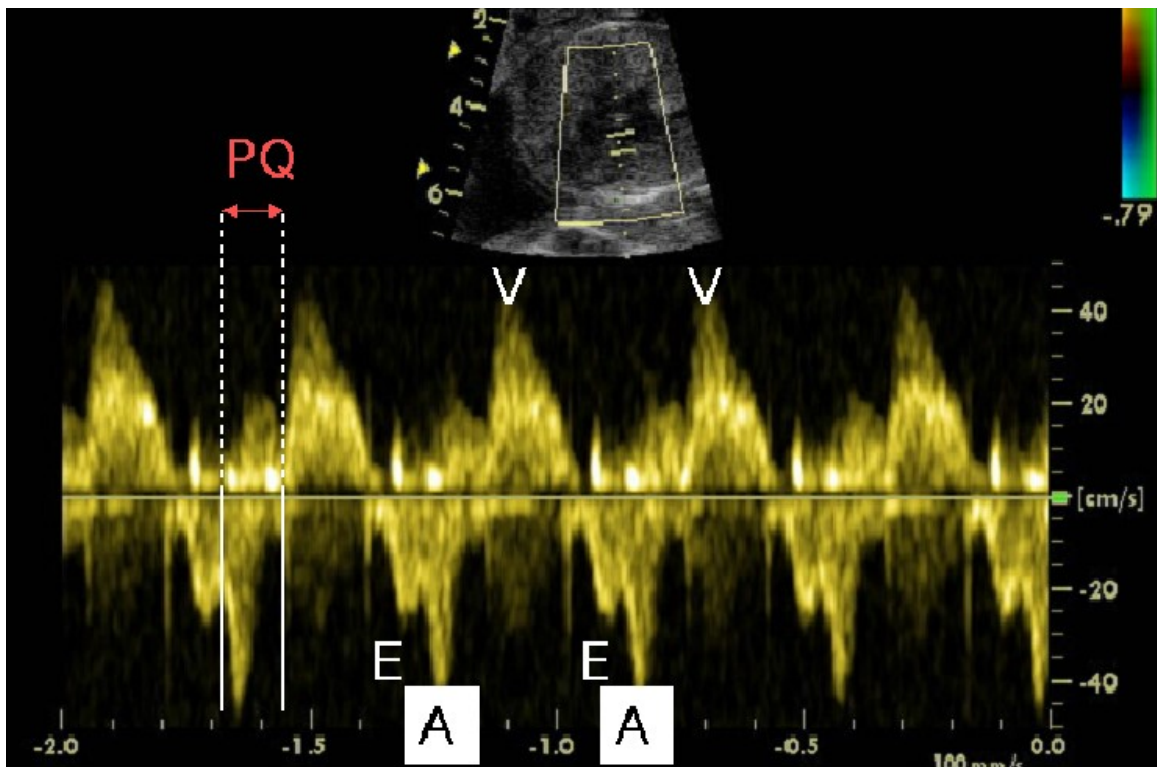
Příloha 4: V naší publikované práci předkládáme srovnávací studii efektu léčby supraventrikulární tachykardie. V této komparativní studii jsme zjistili, že celkově byla léčba flecainidem (antiarytmikum IC) úspěšná u 33/34 (97 %), zatímco digoxin (kardiotonikum se zpomalením vedení v AV uzlu) 31/50 (51,7 %), $p < 0.001$. Flecainide byl úspěšnější v ovlivnění supraventrikulární tachykardie při hydropsu 7/7 (100 %), zatímco digoxin jen u 9/21 (38 %), $p = 0,06$.

Na základě této studie jsme změnilí náš přístup k léčbě a jako iniciální antiarytmikum při léčbě supraventrikulární tachykardie používáme flecainid.

Příloha 5: Kompletní izolovaná atrioventrikulární blokáda je vzácným onemocněním. Léčba je prenatálně limitovaná. Podání fluoridovaných glukokortikoidů (dexamethazon v dávce 4-8 mg/den) může zabránit progresi v AV blokádu 3. stupně, která je považována za ireverzibilní poškození. Další podávání glukokortikoidů (dexamethazon 2 - 4mg/den) u již vzniklé AV blokády 3. stupně bylo vedeno snahou zabránit rozvoji autoimunitního zánětu myokardu a vzniku dilatační kardiomyopatie u plodů séropozitivních matek. V rámci multicentrické retrospektivní studie (jsme neprokázali žádný rozdíl mezi léčenou a neléčenou skupinou plodů s AVB. Naopak, těhotenství u léčených plodů bylo častěji ukončeno porodem sekci a plody měly i nižší hmotnost, zřejmě v důsledku nižšího gestačního stáří. Ze sledovaných 175 plodů intrauterinně zemřelo 10 a dalších 12 postnatálně (celková úmrtnost 13 %). Hlavním rizikovým faktorem bylo nízké gestační stáří plodu <20 týdnů, velmi pomalá frekvence komor <50 tepů/min. a snížená kontraktilita levé komory.

V důsledku této studie jsme upustili od dalšího podávání steroidů u plodů s kompletní AV blokádou.

Příloha 6: Úvahy o prevenci atrioventrikulární blokády se opírají o dokumentovanou konverzi neúplné formy blokády na sinusový rytmus. Logicky správnou cestou by byla detekce plodů s AV blokáda 1.stupně, kdy je prodloužený, ale stále zachovalý přenos vzruchu ze síní na komory. Pro možnost přesné diagnostiky jsme stanovili normy délky atrioventrikulárního převodu v závislosti na gestačním stáří a tepové frekvence plodu měřením mechanického PQ intervalu pomocí Dopplerovské fetální echokardiografie.



Obr 5. Metodika měření mechanického PQ intervalu z modifikované apikální 4- dutinové projekce. Vzorkovací objem Dopplerovského měření je umístěn tak, aby simultánně registroval vtok a výtok z komory. PQ interval měřen mezi začátkem síňové kontrakce (A) a začátkem kontrakce levé komory (V). E – pasivní plnění levé komory.

Příloha 7: Dále jsme se zaměřili na možnost časné detekce atrioventrikulárního bloku 1. stupně s cílem odhalení více rizikových těhotenství s pozitivitou autoprotilátek. U těchto významně rizikových těhotných jsme se rozhodli pro preventivní podávání transplacentárních glukokortikoidů. Zjistili jsme, že ani preventivní podávání glukokortikoidů těhotným nezabrání v dalším rozvoji kompletní formy AV blokády.

Příloha 8: Komorové tachykardie jsou prenatálně vzácné, u plodu mohou být důsledkem „Syndromu dlouhého QT intervalu“ (LQTS). LQTS se může projevit rovněž AV blokádou II.stupně a může vést k mylné diagnóze progresivní AV blokády. Prenatální diagnóza LQTS je však raritní. Publikovali jsme možnost echokardiografické diagnózy LQTS hodnocením diastolické funkce komory se zkrácením deceleračního času. Decelerační čas koreluje s délkou pasivního plnění komory. Krátký decelerační čas lze vysvětlit extrémním prodloužením repolarizace komor, kdy se myokard relaxuje až ke konci diastoly a pasivní fáze jeho plnění tak probíhá ještě v době zvýšeného aktivního napětí.

4.4. Prenatální detekce málo častých srdečních vad

Příloha 9

VAN NISSELROOIJ, A E L (K); MOON-GRADY, A J; WACKER-GUSSMANN, A; TOMEK, Viktor; MALČÍČ, I; GRZYB, A; PAVLOVA, A; KAZAMIA, K; THAKUR, V; SINKOVSKAYA, E; HARKEL, A D J Ten; HAAK, M C. **The aorto-left ventricular tunnel from a fetal perspective: original case series and literature review.** Prenatal Diagnosis. 2022, 42(2), 267-277. ISSN 0197-3851. DOI: 10.1002/pd.6090.

IF2022 = 3 (verze 2023-11); (Q3; Q2)

Příloha 10

MATERNA, Ondřej (K); KOVANDA, Jan; TOMEK, Viktor. **Closure of coronary artery fistula using Piccolo occluder.** Revista Española de Cardiología. 2022, 75(12), 1070-1071. ISSN 0300-8932. DOI: 10.1016/j.rec.2022.02.007.

IF2022 = 5,9 (verze 2023-11); (Q1)

Příloha 11

TOMEK, Viktor (K); VLK, Radovan; TLÁSKAL, Tomáš; ŠKOVŘÁNEK, Jan. **Successful Pericardio-Amniotic Shunting for Fetal Intrapericardial Teratoma.** Pediatric Cardiology. 2010, 31(8), 1236-1238. ISSN 0172-0643. DOI: 10.1007/s00246-010-9774-x.

IF2010 = 1,237; (Q3; Q3)

Intrauterinní detekce málo častých vad má, díky svému raritnímu výskytu, obtížně odhadnutelnou prognózu. Zároveň má ale znalost prognózy a její správné předávání těhotné významný vliv na rozhodnutí o dalším osudu těhotenství.

Příloha 9: V rámci pracovní skupiny fetální kardiologie AEPC (Association for European Pediatric and Congenital Cardiology) jsme hodnotili vliv fetální diagnózy **aortoventrikulárního tunelu (AVT)** na prognózu těhotenství. Patologicko-anatomickým substrátem AVT je abnormální spojení výtokového traktu levé komory a ascendentní aorty.

Hemodynamickým důsledkem AVT je patofyziologie „významné aortální regurgitace“, v důsledku výrazně zvýšeného preloadu může dojít k dilataci a dysfunkci levé komory, srdečnímu selhání a hydropsu. Možným finálním důsledkem hydropsu je intrauterinní nebo perinatální úmrtí. V retrospektivní multicentrické studii bylo v období 2001-2019 diagnostikováno a analyzováno celkem 20 případů s AVT. 8 z 20 zemřelo fetálně okolo 22. gestačního týdne (19.-24. gestační týden), všechny měly známky významného srdečního selhání s hydropsem. Ostatní plody s AVT - 12/20 (60 %) se živě narodily jako donošené, medián gestačního týdne 38+4 (rozmezí 37.-40.týden), nikdo z nich nezemřel (délka sledování 0,1-17 let, medián 3,2 roku). Častým vedlejším nálezem byla stenóza aortální chlopně, přítomná u 3/12 (25 %). 5 % ze všech fetálně diagnostikovaných plodů s AVT mělo nevýznamné extrakardiální vývojové vady.

Příloha 10: Obdobně vzácným srdečním onemocněním je koronární píštěl. Ta může, vlivem neefektivní cirkulace s intrakardiálním zkratem, vést k dilataci srdečních oddílů a srdečnímu selhání. Intrauterinní nález koronární píštěle je vzácný, fetální intervence není možná. Určitý efekt v ovlivnění srdečního selhání má transplacentární léčba kardiotoniky podávané těhotné ženě. Díky pokrokům v katetrizační intervenční léčbě je možná efektivní léčba dítěte již v novorozeneckém věku bez nutnosti operace, což významně zlepšuje prognózu dítěte.

Příloha 11: Srdeční tumory jsou vzácné. Nejčastěji přítomné rhabdomyomy obvykle k srdečnímu selhání intrauterinně nevedou. Časté je u nich extrakardiální genetické postižení – tuberosní skleróza s TSC1 a TSC2 mutací. Vzhledem k tomu, že ve 3. trimestru tumory již nerostou a po narození regredují, je jejich možná fetální medikamentózní léčba obvykle neindikovaná. Méně častý fetální intraperikardiální teratom vyrůstající z cévní stopky může mít rychlou progresi velikost. Navíc dochází k sekreci tekutiny vedoucí k významnému perikardiálnímu výpotku. I když fetálně nevede perikardiální výpotek k srdeční tamponádě, vlivem rostoucího teratomu a výpotku dochází k útlaku plic ohrožující po porodu dítě na životě vlivem hypoplazie plic. Možností zlepšení prognózy nebo až záchrany života dítěte je buď riskantní intrauterinní operace. Prokázali jsme, že drenáž perikardu s ponechaným drénem umožní efektivní evakuaci perikardiálního výpotku, které poskytne čas na fetální růst plic.

5. Diskuze

Diskuse k práci je koncipována jako společná a sjednocuje jednotlivé body dle výsledkové části.

Česká republika patří mezi první země, kde byl zahájen celoplošný prenatální screening srdečních vad. Centralizace péče spolu s velmi dobrou kvalitou primárního screeningu prováděného gynekology a spolupráce s dětskými kardiology specializujícími se na prenatální echokardiografii je příčinou vysoké úspěšnosti prenatální detekce srdečních vad, která patří mezi nejvyšší v rámci celé Evropy. Jak jsme prokázali v naší studii (příloha 2), ke zlepšení fetální detekce došlo právě v okamžiku zapojení dětských kardiologů do prenatální medicíny.

Hlavní přínos prenatální kardiologie spočívá v detekci kritické vady plodu s následným porodem dítěte s VSV ve specializovaném centru („transport in utero“). To umožní okamžitou péči o nemocného novorozence, který by byl při postnatální diagnóze a zdlouhavém transportu v bezprostředním ohrožení života a rovněž signifikantně vede ke zlepšení celkové prognózy.²⁸

Možností při nálezů závažné diagnózy se špatnou nebo nejistou prognózou dítěte je rozhodnutí rodičů graviditu ukončit. Rozhodnutí o dalším osudu těhotenství včetně jeho ukončení je plně v kompetenci rodičů nebo alespoň těhotné ženy. Role lékaře spočívá v diagnostice, vysvětlení podstaty vady, možného způsobu léčby a informování o očekávané prognóze. Zároveň jsme si vědomi toho, že první informace sdělená rodičům hraje významnou roli v další rozhodování o dalším osudu těhotenství.^{29,30} Proto je nutné stále prosazovat to, aby informaci o srdeční vadě poskytoval zkušený prenatální kardiolog s osobní znalostí léčby u dětí a nikoliv lékař jiné odbornosti. Většinou lze na základě diagnózy a zkušenosti správně odhadnout osud dítěte. Ale i tak není přesnost diagnózy absolutní a někdy je proto obtížné sdělit rodičům, jaká bude přesně postnatální léčba a prognóza.³¹ I proto jsme se zaměřili na sledování málo častých fetálních srdečních onemocnění s cílem přinést co nejvíce informací o jejich intrauterinním vývoji, prognóze a pokrocích v léčbě. Zcela ideální pro upřesnění diagnostiky intrauterinně by bylo využití dalšího zobrazení, zřejmě plně funkční fetální magnetické rezonance. Limitem využití fetální magnetické rezonance je nemožnost použití kontrastní látky. Ale i tak je pokrok magnetické rezonance v prenatální diagnostice slibný a lze předpokládat, že při nejasnostech ultrazvukového nálezu bude její využití v blízké budoucnosti samozřejmé.³²

Četnost ukončení těhotenství v ČR postupně klesá z původních 70 % na současných 43 %. Důvody pro pokles jsou spekulativní, protože takovou studii o rozhodnutí těhotných nemáme.

Ale mohou souviset s nárůstem věku těhotných, obtížemi otěhotnět a i větší důvěrou ve zlepšující se prognózu dětí se srdečními vadami. Tím, jak se zlepšuje kvalita ultrazvukové diagnostiky, se prenatální diagnostika posouvá do stále nižšího gestačního stáří.¹⁶ Znáмым faktem je, že prevalence vad obecně v nízkém gestačním stáří je vyšší a přítomnost srdeční vady je i častou příčinou intrauterinního úmrtí. Úspěšnou detekcí vad v 1. trimestru se však může falešně zvyšovat záchytnost vad u plodů, se kterými bychom se již při druhotrimestrálním vyšetření nesetkali.¹⁷ Na druhé straně se v 1. trimestru odhalí řada plodů s chromozomálními anomáliemi a/nebo závažnými srdečními vadami často s „jednokomorovým srdcem“. Proto je ukončení těhotenství v 1. trimestru výrazně vyšší než v druhém. Přesto má celková četnost ukončení těhotenství klesající trend a je obdobně vysoká jako v mnoha jiných zemích.^{18,19}

V naší studii (příloha 1) jsme prokázali, že celková incidence srdečních vad se v průběhu let nijak nemění. Incidence významných srdečních vad 2,3 na 1000 živě narozených dětí zcela koresponduje s výsledky studie prováděné Šamánkem v letech 1980-1990.¹ Obdobné výsledky incidence srdečních vad byly zjištěny v Dánsku a Norsku.^{18,27} Jiné studie, zejména ty z Asie, naopak prokázaly nárůst incidence srdečních vad.³³ Vysvětlením je zřejmě zhoršující se stav životního prostředí a četné příbuzenské vztahy.

Význam prenatální kardiologie je zejména diagnostický. Možnost intrauterinní léčby srdečních vad je (a zřejmě i v budoucnu bude) limitovaná. Navíc v situaci, kdy současná postnatální léčba má výborné výsledky s velmi nízkou mortalitou (v Dětském kardiocentru okolo 1 %) a dobrou dlouhodobou prognózou, není vyvíjen tlak na nutnost fetálních intervencí a úvahy o prenatální léčbě se týkají jen výjimečných situací. Tyto situace zahrnují stavy, kdy přirozený vývoj srdečního onemocnění výrazně zhoršuje prognózu narozeného dítěte, jak tomu je například u významné aortální stenózy nebo valvární atrézie plicnice. Provádí se fetální balónková valvuloplastika aortální nebo i pulmonální chlopně, jejímž cílem je podpora růstu a/nebo úprava funkce komory při významné stenóze až atrézii. Smyslem je, že zlepšení průtoku komorou má být podnětem pro správný vývoj komory umožňující biventrikulární cirkulaci.³⁴ Výsledky jsou sice povzbudivé, ale obtížně porovnatelné s plody bez zákroku.³⁵ Navíc jsou stále zatíženy vysokou mortalitou a morbiditou plodů i narozených dětí.³⁶ Intrauterinní katetrizační intervence vyžadují další studie k prokázání dlouhodobého efektu. Jsou ale příslibem toho, že existuje varianta ovlivnění nepříznivého vývoje srdeční vady již před narozením a není nutné čekat na porod dítěte s již hypoplastickou nebo dysfunkční dilatovanou komorou. Většina i velmi komplexních srdečních vad je fetálně kompenzovaná. Nicméně se stále častěji objevují průkazy toho, že srdeční vada ovlivňuje intrauterinně vývoj centrálního nervového systému, a to i u méně

závažných strukturálních onemocnění srdce.^{37,38} I proto jsou úvahy o možných intervencích, i přes jejich náročnost a omezených zkušenostech, nutné k dalšímu možnému posunu v prognóze pacientů se srdečními vadami.

Při léčbě supraventrikulární tachykardie u plodu je optimální konverze na sinusový rytmus ještě intrauterinně, protože intraamniální resorpce otoku a hydropsu u plodu je v porovnání s narozeným hydropickým novorozencem prognosticky příznivější. Jaký lék je pro transplacentární léčbu optimální není zcela jasné. Dlouho dobu byl lékem volby digoxin pro svoji nízkou toxicitu a dobrý transplacentární průnik u plodů.¹³ Při neúspěchu izolované léčby digoxinem je nejčastěji užívána kombinace se sotalolem (antiarytmikum třídy III.), zvláště v léčbě flutteru síní a supraventrikulární tachykardie u plodů bez hydropsu. V naší komparativní studii jsme zjistili, že flecainid (antiarytmikum třídy IC, způsobující výraznou depresi fáze 0 akčního potenciálu) je efektivnější, má navíc velmi dobrý transplacentární průnik a schopností rychle dosáhnout terapeutických hladin i u hydropických plodů.³⁹ Nespornou výhodou je i jeho perorální forma umožňující ambulantní léčbu. Probíhající multicentrické studie by měly přinést další cenné informace vedoucí k optimalizaci fetální terapie.

Intrauterinní možnosti léčebného ovlivnění kompletní blokády plody jsou velmi limitované. Mírné naděje byly vkládány do imunomodulačního efektu kortikoterapie a zabránění rozvoje autoimunitního zánětu myokardu s progresí v dilatační kardiomyopatii.⁴⁰ Problémem této studie však bylo srovnání 2 časových období – staršího bez a mladšího s plody léčenými steroidy. Lze namítnout, že mortalita novorozenců byla ovlivněna stálým zlepšováním kvality péče a znevýhodnila historicky starší neléčené plody. Podávání kortikoidů má ale možný nepříznivý vliv pro plod, zejména pro vývoj mozku.⁴¹ Vzhledem k tomu, že v multicentrické studii (příloha 5) efekt kortikoidů prokázán nebyl, dále tuto léčbu nepoužíváme.

I když nedojde k úmrtí plodu, má novorozenec s kompletním AV blokem vysoké riziko implantace kardiostimulátoru se všemi negativními důsledky (opakované výměny generátoru pacemakeru, riziko dilatační kardiomyopatie na podkladě dyssynchronie).⁴² V naší práci (příloha 6 a 7) jsme neprokázali možný vliv časně diagnózy a léčby inkompletní atrioventrikulární blokády. Ukázalo se, že prodloužení mechanického PQ intervalu (AV blok 1.stupně) nepredikuje rozvoj k vyšší stupni blokády. Nejlepší možnou prevencí kardiální postižení u lupus neonatorum plodu je nejspíše efektivní léčba těhotné se systémovým onemocněním. Nejvíce rizikové jsou nejen těhotné s lupus neonatorum v předchozí graviditě, ale i těhotné s vysokým titrem anti-Ro 52.⁴³ Velmi slibným lékem v prevenci postižení plodu je hydroxychlorochin (Plaquenil).⁴⁴

6. Literatura

1. Samánek M, Vorísková M. Congenital heart disease among 815,569 children born between 1980 and 1990 and their 15-year survival: a prospective Bohemia survival study. *Pediatr Cardiol.* 1999;20:411–417. doi:10.1007/s002469900502.
2. van der Linde D, Konings EE, Slager MA, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Nov 15;58(21):2241-7. doi:10.1016/j.jacc.2011.08.025
3. Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, et al. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2014;129:2183–2242. doi:10.1161/01. Cir.0000437597.44550.5d
4. Wang XF. The use of fetal echocardiography for pregnancy diagnosis. *Chin J Obstet Gynecol.* 1964;7:411-414.
5. Kleinman CS, Hobbins JC, Jaffe CC, Lynch DC, Talner NS. Echocardiographic studies of the human fetus: prenatal diagnosis of congenital heart disease and cardiac dysrhythmias. *Pediatrics.* 1980;65:1059–1067.
6. Maulik D, Nanda NC, Saini VD. Fetal Doppler echocardiography: methods and characterization of normal and abnormal hemodynamics. *Am J Cardiol.* 1984;53:572–578. PMID: 6695786
7. Huhta JC, Strasburger JF, Carpenter RJ, Reiter A, Abinader E. Pulsed Doppler fetal echocardiography. *J Clin Ultrasound.* 1985;13:247–254.
8. Maulik D, Nanda NC, Hsiung MC, Youngblood JP. Doppler color flow mapping of the fetal heart. *Angiology.* 1986;37:628–632. PMID: 3767069.
9. DeVore GR, Horenstein J, Siassi B, Platt LD. Fetal echocardiography. VII. Doppler color flow mapping: a new technique for the diagnosis of congenital heart disease. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;156:1054–1064. PubMed PMID: 3578413.
10. DeVore GR, Falkensammer P, Sklansky MS, Platt LD. Spatio-temporal image correlation (STIC): new technology for evaluation of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22:380–387. PubMed PMID: 14528474.

11. Tulzer A, Arzt W, Gitter R, Sames-Dolzer E, Kreuzer M, Mair R, Tulzer G. Valvuloplasty in 103 fetuses with critical aortic stenosis: outcome and new predictors for postnatal circulation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022 May;59(5):633-641. doi: 10.1002/uog.24792. Epub 2022 Apr.
12. Jaeggi ET, Silverman ED, Yoo SJ, Kingdom J. Is immune-mediated complete fetal atrioventricular block reversible by transplacental dexamethasone therapy? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004 Jun;23(6):602-5.
13. Wiggins JW, Bowes W, Clewell W, Echocardiographic diagnosis and intravenous digoxin management of fetal tachyarrhythmias and congestive heart failure. *A J Dis Child* 1986;140:202-204.
14. Mitchell JL, Cuneo BF, Etheridge SP, Horigome H, Weng HY, Benson DW. Fetal heart rate predictors of long QT syndrome. *Circulation.* 2012;126:2688–95.
15. Calda P, Sípek A, Gregor V. Gradual implementation of first trimester screening in a population with a prior screening strategy: population based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89:1029–1033. doi:10.3109/00016349.2010.489599.
16. Persico N, Moratalla J, Lombardi CM, Zidere V, Allan L, Nicolaides KH. Fetal echocardiography at 11-13 weeks by transabdominal high-frequency ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Mar;37(3):296-301. Doi: 10.1002/uog.8934. Epub 2011 Feb 10. PMID: 21229572.
17. Zidere V, Bellsham-Revell H, Persico N, Allan LD. Comparison of echocardiographic findings in fetuses at less than 15 weeks' gestation with later cardiac evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Dec;42(6):679-86. doi:10.1002/uog.12517. PMID: 23703918.
18. Lytzen R, Vejstrup N, Bjerre J, et al. Live-Born Major Congenital Heart Disease in Denmark: Incidence, Detection Rate, and Termination of Pregnancy Rate From 1996 to 2013. *JAMA Cardiol.* 2018;3(9):829-837. doi:10.1001/jamacardio.2018.
19. Khoshnood B, Lelong N, Andrieu T, et al.; EPICARD Study Group. Assessing sociodemographic differences (or lack thereof) in prenatal diagnosis of congenital heart defects: a population-based study. *BMJ Open.* 2016 Mar 23;6(3):e009353. doi:10.1136/bmjopen-2015-009353. PMID: 27009144; PMCID: PMC4809075.

20. Fouron JC, Proulx F, Gosselin J, Infante-Rivard C. Investigation of fetal arrhythmias by simultaneous recording of ascending aortic and superior vena caval blood flow. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2001;94:1063-1071.
21. Jaeggi ET, Nii M. Fetal brady- and tachyarrhythmias: new and accepted diagnostic and treatment methods. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005 Dec;10(6):504-14
22. Komarlu R, Beerman L, Freeman D, Arora G. Fetal and neonatal presentation of long QT syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012 Apr;35(4):590-7.
23. Weber R, Golding F, Jaeggi E. Managing the fetus with atrioventricular block. *Heart Rhythm.* 2008 Sep;5(9):1347-9.
24. Liu Y, Chen S, Zuhlke L, et al. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970-2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *Int J Epidemiol.* 2019;48(2):455-463. doi:10.1093/ije/dyz009
25. Hwang BF, Lee YL, Jaakkola JJ. Air pollution and the risk of cardiac defects: a population-based case-control study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(44):e1883.
26. Mai CT, Isenburg JL, Canfield MA, et al; National Birth Defects Prevention Network. National population-based estimates for major birth defects, 2010-2014. *Birth Defects Res.* 2019;111(18):1420-1435. doi:10.1002/bdr2.1589
27. Tegnander E, Williams W, Johansen OJ, Blaas HG, Eik-Nes SH. Prenatal detection of heart defects in a non-selected population of 30,149 fetuses—detection rates and outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(3):252-265. doi:10.1002/uog.2710
28. Quartermain MD, Hill KD, Goldberg DJ, et al. Prenatal Diagnosis Influences Preoperative Status in Neonates with Congenital Heart Disease: An Analysis of the Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database. *Pediatr Cardiol.* 2019 Mar;40(3):489-496. doi:10.1007/s00246-018-1995-4.
29. Rempel GR, Cender LM, Lynam MJ, Sandor GG, Farquharson D. Parents' perspectives on decision making after antenatal diagnosis of congenital heart disease. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2004 Jan-Feb;33(1):64-70. doi:10.1177/0884217503261092.
30. Larsson AK, Svalenius EC, Marsal K, Ekelin M, Nyberg P, Dykes AK. Parents' worried state of mind when fetal ultrasound shows an unexpected finding: a comparative study. *J Ultrasound Med* 2009; 28: 1663–1670.

31. Bensemlali M, Stirnemann J, Le Bidois J, et al. Discordances between pre-natal and post-natal diagnoses of congenital heart diseases and impact on care strategies. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68:921–30.
32. Moerdijk AS, Claessens NH, van Ooijen IM, van Ooij P, Alderliesten T, Grotenhuis HB; FUTURE 2.0 consortium. Fetal MRI of the heart and brain in congenital heart disease. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023 Jan;7(1):59-68. doi: 10.1016/S2352-4642(22)00249-8. Epub 2022 Nov 4. PMID: 36343660.
33. Blakeley C, Smith DM, Johnstone ED, Wittkowski A. Parental decision-making following a prenatal diagnosis that is lethal, life-limiting, or has long term implications for the future child and family: a meta-synthesis of qualitative literature. *BMC Med Ethics*. 2019;20(1):56. doi:10.1186/s12910-019-0393-7
34. Sedmera D, Pexieder T, Rychterova V, Hu N, Clark EB. Remodeling of chick embryonic ventricular myoarchitecture under experimentally changed loading conditions. *Anat Rec* 254: 238–252, 1999
35. Tulzer A, Arzt W, Gitter R, Sames-Dolzer E, Kreuzer M, Mair R, Tulzer G. Valvuloplasty in 103 fetuses with critical aortic stenosis: outcome and new predictors for postnatal circulation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022 May;59(5):633-641. doi: 10.1002/uog.24792. Epub 2022 Apr 11. PMID: 34605096; PMCID: PMC9324970.
36. Pickard SS, Wong JB, Bucholz EM, Newburger JW, Tworetzky W, Lafranchi T, Benson CB, Wilkins-Haug LE, Porras D, Callahan R, Friedman KG. Fetal aortic valvuloplasty for evolving hypoplastic left heart syndrome: A decision analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020 Apr; 13(4):e006271. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.119006127.
37. Sadhwani A, Wypij D, Rofeberg V, Gholipour A, Mittleman M, Rohde J, Velasco-Annis C, Calderon J, Friedman KG, Tworetzky W, Grant PE, Soul JS, Warfield SK, Newburger JW, Ortinau CM, Rollins CK. Fetal Brain Volume Predicts Neurodevelopment in Congenital Heart Disease. *Circulation*. 2022 Apr 12;145(15):1108-1119. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056305. Epub 2022 Feb 10. PMID: 35143287; PMCID: PMC9007882.
38. Sood E, Newburger JW, Anixt JS, Cassidy AR, Jackson JL, Jonas RA, Lisanti AJ, Lopez KN, Peyvandi S, Marino BS; American Heart Association Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young and the Council on Cardiovascular and Stroke

Nursing. Neurodevelopmental Outcomes for Individuals With Congenital Heart Disease: Updates in Neuroprotection, Risk-Stratification, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2024 Mar 26;149(13):e997-e1022. doi: 10.1161/CIR.0000000000001211. Epub 2024 Feb 22. PMID: 38385268.

39. Jaeggi ET, Carvalho JS, De Groot E, Api O, Clur SA, Rammeloo L, McCrindle BW, Ryan G, Manlhiot C, Blom NA. Comparison of transplacental treatment of fetal supraventricular tachyarrhythmias with digoxin, flecainide and sotalol: result of nonrandomized multicenter study. *Circulation*. 2011 Oct 18;124(16):1747-54.

40. Jaeggi ET, Fouron JC, Silverman ED, Ryan G, Smallhorn J, Hornberger LK: Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease. *Circulation* 2004;110:1542-1548.

41. Rademaker KJ, de Vries WB. Long-term effects of neonatal hydrocortisone treatment for chronic lung disease on the developing brain and heart. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009 Jun;14(3):171-7.

42. Lopes LM, Tavares GM, Damiano AP, Zugaib et al. Perinatal outcome of fetal atrioventricular block: one-hundred-sixteen cases from a singleton institution. *Circulation*. 2008; 118:1268-1275.

43. Jaeggi E, Kulasingam V, Chen J, Fan CS, Laskin C, Hamilton RM, Hiraki LT, Silverman ED, Sepiashvili L. Maternal Anti-Ro Antibody Titers Obtained With Commercially Available Immunoassays Are Strongly Associated With Immune-Mediated Fetal Heart Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2023 Sep;75(9):1556-1565. doi: 10.1002/art.42513. Epub 2023 Jun 11. PMID: 36996277.

44. Izmirly PM, Custodeat-Chalumeau N, Pisoni CN, et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestation of neonatal lupus. *Circulation* 2012; 125:76-82.

7. Seznam příloh

1. TOMEK, Viktor; JIČÍNSKÁ, Hana; PAVLÍČEK, Jan; KOVANDA, Jan; JEHLIČKA, Petr; KLÁSKOVÁ, Eva; MRÁZEK, Jiří; ČUTKA, David; SMETANOVÁ, Dagmar; BŘEŠŤÁK, Miroslav; VLAŠÍN, Pavel; PAVLÍKOVÁ, Markéta; CHALOUPECKÝ, Václav; JANOUŠEK, Jan; MAREK, Jan. Pregnancy Termination and Postnatal Major Congenital Heart Defect Prevalence after Introduction of Prenatal Cardiac Screening. *JAMA Network Open*. 2023, 6(9), E2334069. ISSN 2574-3805. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.34069.
2. MAREK, Jan; TOMEK, Viktor; ŠKOVŘÁNEK, Jan; POVÝŠILOVÁ, Viera; ŠAMÁNEK, Milan. Prenatal ultrasound screening of congenital heart disease in an unselected national population: a 21-year experience. *Heart*. 2011, 97(2), 124-130. ISSN 1355-6037. DOI: 10.1136/hrt.2010.206623.
3. JICINSKA, Hana (K); VLASIN, Pavel; JIČÍNSKÝ, Michal; GROCHOVA, Ilga; TOMEK, Viktor; VOLAUFOVA, Julia; ŠKOVŘÁNEK, Jan; MAREK, Jan. Does First-Trimester Screening Modify the Natural History of Congenital Heart Disease? Analysis of Outcome of Regional Cardiac Screening at 2 Different Time Periods. *Circulation*. 2017, 135(11), 1045-1055. ISSN 0009-7322. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020864
4. SRIDHARAN, Shankar (K); SULLIVAN, Ian; TOMEK, Viktor; WOLFENDEN, Joanne; ŠKOVŘÁNEK, Jan; YATES, Robert; JANOUŠEK, Jan; DOMINGUEZ, Troy E.; MAREK, Jan. Flecainide versus digoxin for fetal supraventricular tachycardia: Comparison of two drug treatment protocols. *Heart Rhythm*. 2016, 13(9), 1913-1919. ISSN 1547-5271. DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.03.023.
5. ELIASSON, Hakan; SONESSON, Sven-Erik; SHARLAND, Gurleen; GRANATH, Fredrik; SIMPSON, John; CARVALHO, Julen; JIČÍNSKÁ, Hana; TOMEK, Viktor; DANGEL, Joanna; ZIELINSKY, Paulo; RESPONDEK-LIBERSKA, Mari; FREUND, Mathias; MELLANDER, Mats; BARTRONS, Joaquim; GARDINER, Helena. Isolated Atrioventricular Block in the Fetus A Retrospective, Multinational, Multicenter Study of 175 Patients. *Circulation*. 2011, 124(18), 1919-1926. ISSN 0009-7322. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.041970.
6. TOMEK, Viktor; JANOUŠEK, Jan; REICH, Oleg; GILÍK, Jiří; GEBAUER, Roman; ŠKOVŘÁNEK, Jan. Atrioventricular Conduction Time in Fetuses Assessed by Doppler Echocardiography. *Physiological Research*. 2011, 60(4), 611-616. ISSN 0862-8408. DOI: 10.33549/physiolres.931998.

7. TOMEK, Viktor; MAREK, Jan; JIČÍNSKÁ, H; ŠKOVŘÁNEK, Jan. Fetal Cardiology in the Czech Republic: Current Management of Prenatally Diagnosed Congenital Heart Diseases and Arrhythmias. *Physiological Research*. 2009, 58(Suppl 2.), 159-166. ISSN 0862-8408.
8. TOMEK, Viktor; ŠKOVŘÁNEK, Jan; GEBAUER, Roman. Prenatal Diagnosis and Management of Fetal Long QT Syndrome. *Pediatric Cardiology*. 2009, 30(2), 194-196. ISSN 0172-0643. DOI: 10.1007/s00246-008-9294-0.
9. VAN NISSELROOIJ, A E L (K); MOON-GRADY, A J; WACKER-GUSSMANN, A; TOMEK, Viktor; MALČÍČ, I; GRZYB, A; PAVLOVA, A; KAZAMIA, K; THAKUR, V; SINKOVSKAYA, E; HARKEL, A D J Ten; HAAK, M C. The aorto-left ventricular tunnel from a fetal perspective: original case series and literature review. *Prenatal Diagnosis*. 2022, 42(2), 267-277. ISSN 0197-3851. DOI: 10.1002/pd.6090.
10. MATERNA, Ondřej (K); KOVANDA, Jan; TOMEK, Viktor. Closure of coronary artery fistula using Piccolo occluder. *Revista Española de Cardiología*. 2022, 75(12), 1070-1071. ISSN 0300-8932. DOI: 10.1016/j.rec.2022.02.007.
11. TOMEK, Viktor (K); VLK, Radovan; TLÁSKAL, Tomáš; ŠKOVŘÁNEK, Jan. Successful Pericardio-Amniotic Shunting for Fetal Intrapericardial Teratoma. *Pediatric Cardiology*. 2010, 31(8), 1236-1238. ISSN 0172-0643. DOI: 10.1007/s00246-010-9774-x.