

## References

1. Sievert H, Wunderlich N, Krum H. Radiofrequency ablation of the renal arteries for treatment of severe hypertension: a new treatment concept. *Innovations in Cardiovascular Interventions*. Tel Aviv, 2009;6-8.
2. Bertog Stefan C, Sobotka Paul A, Sievert Horst. Renal Denervation for Hypertension. *JCCC: Cardiovascular intervention*. 2012;5(3):249-258.
3. Koepke JP, DiBona GF. Functions of the renal nerves. *Physiologist*. 1985;28:47-52.
4. DiBona Gerald F. Neural control of the kidney: functionally specific renal sympathetic nerve fibers. *American Physiological Society American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2000;279(5):R1517.
5. Weinbergido. Renal artery sympathectomy. Published December 31, 2010. *Angiologist*.
6. Doumas M, Faselis C, Papademetriou V. Renal sympathetic denervation and systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 2010;105(4):570-6.
7. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*. 2011;57:911-7.
8. Priyanka Gosain, Pranav S. Garimella, et al. Renal Sympathetic Denervation for Treatment of Resistant Hypertension: A Systematic Review. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2013;15(1):75-85.
9. Tam GM, Yan BP, Shetty SV, et al. Transcatheter renal artery sympathetic denervation for resistant hypertension: an old paradigm revisited. *Int J Cardiol*. 2012.
10. Smithwick RH. Surgery in hypertension. *Lancet*. 1948;2:65.
11. Grimson KS, Orgain ES, Anderson B, et al. Results of treatment of patients with hypertension by total thoracic and partial to total lumbar sympathectomy, splanchnicectomy and celiac ganglionectomy. *Ann. Surg*. 1949;129:850-71.
12. Esler MD, Krum H, Schlaich M, et al. Renal sympathetic denervation for treatment of resistant hypertension: one year results from the SYMPPLICITY HTN-2, Randomized Control Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;59:E1705.

## Risks and pregnancy management in the patients with heart valves prostheses

\*O. Cusnir, V. Moscalu, Gh. Manolache, A. Timbalari

Department of Cardiac Surgery, Republican Teaching Hospital, Chisinau, the Republic of Moldova

\*Corresponding autor: cusnir.olga@meta.ua. Manuscript received December 2013, accepted July 05, 2014

**Background:** We have performed a systemic review of the literature to determine pooled estimates of maternal and fetal risks associated with 3 commonly used approaches: 1) the administration of oral anticoagulants throughout the pregnancy, 2) replacing oral anticoagulants with heparin in the first trimester of the pregnancy, and 3) the administration of heparin throughout the pregnancy. The prenatal care of women with artificial heart valves remains one of the most complex issues for cardiologists and obstetrician-gynecologists all over the world. Pregnancy and labor of women with artificial heart valves are usually associated with a high risk. During the pregnancy appears not only the risk of the cardiac pathology progression, but also of the manifestation of subclinical running hereditary thrombophilia and/ or antiphospholipid syndrome, in the above mentioned case the risk of thromboembolic episodes pathologies increases manifold. This overview presents the updated data on the ways of administration of anticoagulants that are most frequently used in the obstetric care. It outlines the principles of the rational anticoagulant therapy during the pregnancy and labor of women with artificial heart valves, as well as the laboratory monitoring of the performed treatment. The question of the management of pregnant women with mechanical valve prostheses is quite controversial and there is no universal consensus in this regard. Here there is an increased risk of complications for both mother and fetus: abortion and placental hemorrhage.

**Conclusions:** Anticoagulation in pregnant women is individual. Therefore, the therapy strategy should be adequate to ensure a minimum level of anticoagulation and bleeding complications.

**Key words:** pregnancy, labor, anticoagulant therapy, artificial heart valves.

## Riscurile și conduita sarcinii la pacientele cu proteze valvulare cardiace

### Introducere

Conduita sarcinii la pacientele protezate valvular, rămâne a fi una din cele mai dificile probleme pentru medicii cardiologi și obstetricieni, ginecologi în lumea întreagă. Conform datelor statistice mondiale, indicatorul mortalității materne la acest grup de paciente este de 2,9%, dar frecvența hemoragiilor masive în timpul nașterii constituie 2,5% [1]. În 20% cazuri, sarcina la gravide cu proteze valvulare este însoțită de complicații intrauterine [2].

Complicațiile tromboembolice constituie cauza principală de deces la pacientele cu proteze valvulare. În timpul sarcinii normale, sistemul de coagulare și fibrinoliză suferă o serie de modificări importante. În primul trimestru, acestea sunt minime, dar începând cu trimestrul al doilea, ele se accentuează pe măsura apropiării de termen. Se atestă o creștere

semnificativă a fibrinogenului (de la 3-4 până la 5-6 g la 100 ml de plasmă) și majorarea aproximativ cu 50% a factorilor de coagulare VI (proconvertina), VIII (globulina antihefolică), X (factorul Stuart). Cercetările efectuate în ultimele două decenii au demonstrat un consens unanim, ceea ce denotă o scădere progresivă a fibrinolizei în timpul sarcinii, cele mai joase valori fiind înregistrate în ultimele săptămâni ale acesteia. Plasminogenul crește paralel cu fibrinogenul, păstrând un echilibru dinamic între coagulare și liză.

Aceste modificări ale parametrilor de coagulare, împreună cu încetinirea vitezei de circulație a sângelui în membrele inferioare în rezultatul compresiei venoase de către uter și scăderea tonusului peretelui vascular, cresc semnificativ riscul de tromboze valvulare și accidente tromboembolice la pacientele protezate valvular. Sarcina reprezintă un stres enorm

pentru organismul gravidei, în cadrul căruia este posibilă nu numai progresarea patologiei cardiace, dar și manifestarea unei trombofilii sau sindromului antifosfolipidic (cu evoluție subclinică anterior), ceea ce crește semnificativ riscul complicațiilor tromboembolice.

Indicațiile terapiei anticoagulante în sarcină includ profilaxia trombozei și embolismului sistemic la paciențele cu proteze valvulare mecanice. În pofida faptului ca graviditatea nu e recomandată paciențelor hemodinamic instabile, purtătoare de proteze valvulare, pot exista situații, în care femeia este gata să-și asume toate riscurile posibile în dorința de a avea copii.

Alegerea protezei valvulare în cazul femeilor aflate la vârsta reproducerii implică o discuție minuțioasă asupra riscurilor relative. Bioprotezele sunt mai puțin trombogene decât protezele mecanice, și astfel sunt mai ușor de menajat în sarcină, având opțiunea de a exclude administrarea de rutină a warfarinei. Dezavantajul îl reprezintă durabilitatea lor redusă din cauza proceselor degenerative, ceea ce deseori necesită o eventuală reintervenție, cu riscuri și mortalitate sporită. Trebuie de reținut că indicatorul letalității după o operație repetată de protezare valvulară cardiacă este destul de înalt și constituie conform diferitor surse, de la 3,8 până la 8,7% [4, 5].

Există unele studii, care au subliniat faptul că degenerarea este accelerată de sarcină. Disfuncțiile de proteză biologică în timpul sarcinii, conform datelor literaturii de specialitate mondiale, constituie 24% [6, 7]. Acest lucru nu este universal acceptat și în alte studii nu se indică nicio diferență în degenerarea valvulară la tinere femei, care au avut o sarcină *versus* celor care nu au avut. Cu toate acestea, toate valvele din material tisular se deteriorează în timp, necesitând o a doua intervenție, care va aduce cu sine un grad mai mare de risc decât la prima operație. De asemenea, o valvă se deteriorează mai rapid în poziție mitrală decât în poziție aortică. Riscul complicațiilor tromboembolice în cazul protezelor biologice crește în prezența următorilor factori: fibrilație atrială, dilatarea atriului stâng și prezența cardiostimulatorului. Riscul disfuncției de proteză biologică a valvei mitrale este de 7 ori mai mare decât a valvei aortice și tricuspidei [8, 9]. Pe lângă aceasta, în cazul protezării valvei mitrale, se determină un risc crescut de apariție a aritmiilor. Dereglările de ritm prezintă un factor de risc al complicațiilor tromboembolice și necesită terapie anticoagulantă. În acest caz, pacienții cu bioproteze sunt lipsiți de prioritatea de a nu administra tratament anticoagulant de durată.

Protezele mecanice prezintă o longevitate mai mare, dar necesită tratament anticoagulant permanent. Paciențele cu proteze valvulare aortice prezintă un risc tromboembolic mai mic, comparativ cu cele de valvă mitrală. În caz de dublă protezare, riscul complicațiilor tromboembolice crește semnificativ, cauza fiind atât aria mărită a suprafeței protezate precum și patologia cardiacă de bază, care a necesitat corecția valvulară respectivă. După protezarea dublă, crește și riscul de apariție al disfuncției VS și al fibrilației atriale.

Riscul de sarcină și naștere la paciențele cu proteze valvulare nu este unul identic, și depinde de prezența unor factori de risc înalt, printre care:

- ◆ Stare generală gravă a pacientei până la sarcină (insuficiență cardiacă de gr. II-III, fibrilație atrială, hipertensiune pulmonară, atrio- și cardiomegalie);
- ◆ Complicații tromboembolice sau endocardită infecțioasă în anamneză;
- ◆ Fistulă paraprotetică;
- ◆ Reumatism în fază activă;
- ◆ Perioada după protezare valvulară mai mică de 12 luni;
- ◆ Aprecierea joasă a rezultatelor intervenției chirurgicale.

În baza factorilor de risc menționați mai sus, indicatorilor cardio-respiratori, au fost evidențiate 3 categorii de risc al complicațiilor sarcinii și nașterii la paciențele cu proteze valvulare:

- ◆ În prima categorie de risc se includ paciențele cu protezarea valvei aortice, cu rezultat bun (fără factori de risc înalt, cu indicatori cardio-respiratori normali). Riscul complicațiilor tromboembolice și cardiace perinatale sunt minimale. Sarcina este admisibilă.
- ◆ În a doua categorie de risc se includ paciențele cu protezarea valvei mitrale, cu rezultat bun. Sarcina este contraindicată din cauza riscului crescut al dezvoltării insuficienței cardiace, complicațiilor tromboembolice posibile. În caz de refuz categoric al pacientei de a întrerupe sarcina, la indicatori cardio-respiratori normali și monitorizare strictă a gravidității, sarcina poate fi dusă până la capăt.
- ◆ În a treia categorie de risc se includ paciențe cu dublă sau triplă protezare valvulară, sau cu o singură proteză la prezența unuia sau mai multor factori de risc. Evoluția sarcinii la acest grup de paciențe este nesatisfăcătoare. Riscul complicațiilor este mare, indicatorii mortalității materne și fetale fiind înalte, avorturi spontane înregistrându-se în 60-70%. Sarcina este categoric contraindicată.

Managementul sarcinii atunci, când gravida este protezată cu o valvă mecanică, este destul de controversat și nu există încă niciun consens universal. Strategia tratamentului anticoagulant se alege în timpul sarcinii, existând un risc crescut de complicații atât la mamă, cât și la făt: avort, hemoragii placentare, tromboze valvulare. Terapia optimă se consideră cea, care asigură efectul anticoagulant adecvat și rata complicațiilor hemoragice minimă. Cea mai mică incidență a complicațiilor tromboembolice și hemoragice se atestă la un INR (International Normalised Ratio) de la 2,2 până la 3,5 [3]. La pacienții cu proteze valvulare mecanice, INR trebuie menținut la valori 2,5-3,5. În cazul protezelor biologice INR țintă este 2,0-3,0.

Heparina nefracționată este o moleculă cu masă moleculară mare, care nu traversează placentă și care nu produce o dezvoltare anormală a fătului. Controlul nivelului aPTT-ului (Activat Partial Thromboplastin Time) este destul de dificil de realizat. Trebuie menținut un nivel de cel puțin 2, care va corespunde unei concentrații de anti-factor Xa mai mare de 0,55 unități/ml. Heparina nefracționată se administrează, de obicei, subcutanat și intravenos, începând din primul trimes-

tru de sarcină, de îndată ce a fost confirmată sarcina, pentru a minimaliza astfel expunerea fătului la warfarină. Se continuă administrarea sa până în săptămânile 13-14 de sarcină, când se termină perioada de embriogeneză și poate fi începută administrarea de warfarină. Unii medici continuă administrarea de heparină pe întreaga perioadă a sarcinii pentru a evita orice expunere a fătului la warfarină, dar s-a demonstrat faptul că tratamentul cu heparină este mai deficitar din punct de vedere al anticoagulării în timpul sarcinii. Conform unui studiu retrospectiv european, care a comparat diferite strategii de anticoagulare, s-a observat că cele mai multe complicații materne (tromboze valvulare, accidente vasculare, deces) se produc în timpul administrării heparinei [10]. Cel mai frecvent, se complică protezele mecanice în poziție mitrală [11]. De asemenea, riscurile de osteoporoză sau trombocitopenie, induse de utilizarea prelungită a heparinei, duc la rezervarea acestui mod de anticoagulare strict pentru perioade de timp bine delimitate.

Heparinele cu greutate moleculară joasă (HMMG) reprezintă o alternativă atractivă la heparina nefractionată, pentru că sunt mai ușor de utilizat și au o bioavailabilitate superioară. Decesele raportate în timpul administrării acestora s-au datorat, de obicei, trombozelor valvulare. Administrarea lor trebuie monitorizată atent prin măsurarea factorului antiXa. Este recomandată administrarea subcutanată la fiecare 12 ore, iar doza ajustată astfel încât nivelul de antiXa la 4 ore de la injectare să fie la aproximativ 1,0-1,2 unități/ml, măsurarea să fie efectuată săptămânal [12]. Adăugarea unei doze mici de aspirină 76-162 mg pe zi este, de asemenea, recomandată.

Un studiu retrospectiv a fost realizat între 1989 și 2004 [13]. Au participat 74 de femei cu 81 de sarcini, multe dintre ele cu proteză mitrală. Accidentele trombotice s-au produs în 10 din cele 81 de sarcini (12%) și în toate cazurile gravidele erau protezate mitral. HMMG s-au utilizat la 60 de gravide, la 21 dintre ele s-au administrat doar în trimestrul I de sarcină și apoi din nou la termen. La 51 dintre sarcini au fost monitorizate nivelurile de antiXa, iar pentru celelalte 30 de gravide s-a utilizat o doză fixă de heparină. Cele 10 paciente cu tromboembolism au beneficiat de tratament cu heparină în timpul sarcinii, iar 9 dintre ele aveau un regim de doză fixă.

Tratamentul trebuie oprit cel puțin cu 24 de ore înainte de naștere, dacă se va folosi și anestezia epidurală, deoarece există riscul de formare a hematoamelor spinale. În toate tipurile de strategii, administrarea anticoagulantelor ar trebui reluate cât mai repede posibil după naștere.

Expunerea fetală la warfarină în primul trimestru de sarcină poate fi asociată cu un risc crescut de embriopatii. În formele ușoare poate să apară doar condrodizplazia punctată, dar situațiile mai severe se manifestă prin mai multe semne: nas hipoplazic, atrofie optică, leucom corneal, retard mental, palat dur despicat, hipoplazie VS, polidactilie, un singur rinichi. Riscul raportat de embriopatii fetale este în medie de 6%. Acest risc este redus dacă se începe administrarea de heparină înainte de 6 săptămâni de sarcină, dar dezavantajul constă în creșterea riscului de tromboze valvulare materne. Warfarina determină și un risc crescut de avorturi spontane.

Riscul de embriopatii poate fi dependent de doza prepara-

tului administrat. Un studiu efectuat de Vitale și colab. a arătat că acest risc este foarte scăzut dacă doza de warfarină este mai mică de 5 mg [14]. Astfel, tratamentul anticoagulant la gravide este individualizat. Pentru pacientele cu generații mai vechi de proteze valvulare, mai ales dacă sunt în fibrilație atrială, cea mai sigură abordare este administrarea de warfarină pentru primele 34-35 de săptămâni de sarcină (mai ales dacă doza este sub 5 mg). Pentru pacientele cu risc mai scăzut, terapia cu heparină poate fi selectată de îndată ce este confirmată sarcina, warfarina administrându-se de la 13-14 săptămâni, iar heparina – reîncepută la aproximativ 35 de săptămâni.

Conform recomandărilor de ultima oră, publicate în ghidurile ESC (European Society of Cardiology) în 2011 privind managementul bolii cardiace valvulare la gravide cu proteze mecanice [15], menționăm:

- ◆ Anticoagulantele orale (ACO) sunt recomandate în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru până în săptămâna 36 de sarcină.
- ◆ Modificarea regimului anticoagulant în timpul sarcinii trebuie realizată în spital.
- ◆ Dacă travaliul se declanșează în timpul tratamentului cu ACO, operația cezariană este indicată.
- ◆ La femeile însărcinate, care administrează tratament cu HGMM, nivelul seric de anti-Xa la 4-6 ore după administrare trebuie evaluat săptămânal.
- ◆ HGMM ar trebui înlocuită cu heparine non-fracționate (HNF) intravenos, cel puțin 36 de ore anterior travaliului. HNF ar trebui întreruptă la 4-6 ore anterior nașterii și reluată la 4-6 ore după naștere, dacă nu există complicații hemoragice.
- ◆ Ecocardiografia imediată este indicată la femeile cu valvă mecanică ce se prezintă cu dispnee și/sau cu un eveniment embolic.
- ◆ Continuarea ACO în primul trimestru trebuie considerată la pacientele, la care doza necesară de warfarină pentru anticoagulare în limite terapeutice este < 5 mg pe zi sau acenocumarol < 2 mg pe zi, phenprocoumon < 3 mg pe zi, după informarea și consimțământul pacientei.
- ◆ Stoparea administrării ACO între săptămânile 6-12 de sarcină și înlocuirea lor cu doze ajustate de HNF sau de HGMM de 2 ori pe zi, ar trebui considerată la pacientele, la care doza necesară de warfarină pentru anticoagulare în limite terapeutice este > 5 mg pe zi sau acenocumarol > 2 mg pe zi, phenprocoumon > 3 mg pe zi.

Un studiu multicentric, realizat în Canada [16], a sugerat că riscul cardiac matern poate fi stabilit prin evaluarea unui index de risc. S-au evaluat patru parametri materni de risc:

- ◆ Existența unui eveniment cardiac în antecedente (insuficiență cardiacă, accidente ischemice tranzitorii, infarct înainte de sarcină), sau existența aritmiilor.
- ◆ NYHA mai mare de clasa II sau cianoză.
- ◆ Obstrucția inimii stângi (suprafața valvei mitrale mai mică de 2 cm<sup>2</sup>, suprafața valvei aortice sub 1,5 cm<sup>2</sup> sau gradientul tractului de ejeție VS mai mare de 30 mm Hg, stabilit ecografic).
- ◆ Frație de ejeție sub 40%.

Fiecărei gravide din cele 599 incluse în studiul I, i s-a atribuit câte un punct la fiecare parametru amintit. Riscul cardiac estimat în sarcinile cu 0, 1 sau mai mult de un punct a fost de 5%, 27%, și 75%, respective. Nicio sarcină n-a acumulat mai mult de 3 puncte. S-a stabilit că gravidele cu risc estimat 0 pot să nască în spitale obișnuite, dar cele cu risc intermediar sau crescut (mai mare sau egal cu 1), ar trebui să nască în centre specializate.

### Concluzie

Pacientele cu proteze valvulare prezintă un grup de risc înalt pentru dezvoltarea complicațiilor trombotice și hemoragice în timpul sarcinii. Tratamentul anticoagulant la gravide este individualizat. Terapia optimă se consideră cea care asigură efectul anticoagulant adecvat și rata complicațiilor hemoragice minimală.

### References

1. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch. Intern. Med.* 2000;160(2):191-196.
2. Spandorfer J, Konkle B, Merli GJ. Management and prevention of thrombosis in primary care. New York: Arnold, 2001;349.
3. Siu SC, Sermer M, Colman JM, et al. Cardiac Disease in Pregnancy (CARPREG) Investigators. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation.* 2001;104(5):515-521.
4. Badduke BR, Jamieson WR, Miyagishima RT, et al. Pregnancy and childbearing in a population with biologic valvular prostheses. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1991;102(2):179-186.
5. Jamieson WR, Lemieux MD, Sullivan JA, et al. Medtronic intact porcine bioprosthesis: 10 years experience. *Ann. Thorac. Surg.* 1998;66 (Suppl. 6):118-121.
6. FDA Med Watch: <http://www.fda.gov/medwatch>.
7. Hameed A, Karaalp IS, Tummala PP, et al. The effect of valvular heart disease on maternal and fetal outcome of pregnancy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001;37(3):893-899.
8. Elkayam U, Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy: part II: prosthetic valves. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005;46(3):403-410.
9. Elkayam U, Singh H, Irani A, et al. Anticoagulation in pregnant women with prosthetic heart valves. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2004;9(2):107-115.
10. Sbarouni E, Oakley CM. Outcome of pregnancy in women with valve prostheses. *British Heart Journal.* 1994;71:196.
11. Elkayam U, Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy. Part II: Prosthetic valves. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:403.
12. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, et al. Use of antithrombotic agents during pregnancy: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126:627S.
13. Oran B, Lee-Parritz A, Ansell J. Low molecular weight heparin for the prophylaxis of thromboembolism in women with prosthetic mechanical heart valves during pregnancy. *Thromb Haemost.* 2004;92:747.
14. Vitale N, De Feo M, De Santo LS, et al. Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves (see comment). *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:1637.
15. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *European Heart Journal.* 2011;32:3147-3197.
16. Carabello BA. Aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2002;343:611.

## Pulmonary artery banding as a choice in surgical treatment of the congenital heart diseases

E. Cheptanaru

Department of the Cardiac Surgery, Republican Teaching Hospital, Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: echeptanaru@yahoo.com. Manuscript received December 10, 2013; accepted July 05, 2014

### Abstract

**Background:** Pulmonary artery banding (PAB) is a simple surgical technique to reduce pulmonary overcirculation in some congenital heart diseases. Initially, when the use of cardiopulmonary bypass was affected by many deleterious effects, this technique played a fundamental role in the treatment of patients with congenital heart defects and an intracardiac left-to-right shunt. The use of PAB has decreased during the last two decades due to the increasing popularity of early complete intracardiac repair.

**Conclusions:** PAB has been performed in cases other than classic univentricular heart, as palliation in small infants with cardiac defects with a left-to-right shunt and pulmonary overcirculation, thus gaining some time prior to a planned staged repair. Recently, the role of PAB is becoming more important in selected subsets of congenital cardiac defects: L-transposition of the great arteries, D-transposition of the great arteries, hypoplastic left heart syndrome, moderately hypoplastic left ventricle (congenitally corrected transposition of the great arteries). PAB should be applied only when radical correction cannot be performed. Radical surgical correction is the chosen treatment for children with congenital heart diseases complicated by severe pulmonary hypertension.

**Key words:** pulmonary artery banding, univentricular heart, pulmonary overcirculation, palliative correction.

## Banding-ul arterei pulmonare ca o alegere în tratamentul chirurgical al malformațiilor cardiace congenitale

### Introducere

Rolul aplicării banding-ului arterei pulmonare (BAP) este de a reduce fluxul sanguin în artera pulmonară cu scopul de a preveni sau a inversa insuficiența cardiacă și pentru a asigura

o protecție pe termen lung hipertensiunii pulmonare ireversibile, precum și pentru a menține un debit optim în cazurile de șuntare masivă intracardiacă. Tehnica a fost descrisă în 1952, de către Muller și Danimann, ca un tratament de supraviețuire