



UDRUŽENJE KARDIOLOGA SRBIJE
CARDIOLOGY SOCIETY OF SERBIA

www.uksrb.org

Časopis Udruženja kardiologa Srbije

SRCE i krvni sudovi

Heart and Blood Vessels

Journal of the Cardiology Society of Serbia



Konsenzus izveštaj eksperata Centralne i Istočne Evrope o adherenciji na dvojni antitrombotičnu terapiju (DAPT) posle akutnog koronarnog sindroma (AKS)
Central and Eastern European Experts for Adherence to DAPT after ACS

Četvrta univerzalna definicija infarkta miokarda / *Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction*

Teška asimptomatska aortna stenozna i "silent" koronarna bolest
Severe asymptomatic aortic stenosis and silent coronary disease

Prikaz slučaja u kontekstu 2018 EHRA Preporuka za upotrebu non-VKA oralnih antikoagulanasa od pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom / *Case report-regarding The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation*

Poslednje preporuke za lečenje akutnog ishemijskog moždanog udara od strane Američke asocijacije za srce/Američke asocijacije za moždani udar (AHA/ASA)
Acute stroke management -review of latest AHA/ASA guideline changes and their impact on modern stroke doctrine

Pacijent sa sinkopom-prikaz slučaja / *Patient with syncope-case report*

Tretman pacijenata sa hipertenzijom i visokim kardiovaskularnim rizikom
Treatment of patients with hypertension and high cardiovascular risk

Lečenje kardiovaskularnih bolesti tokom trudnoće u svetlu 2018 ESC preporuka
Management of the cardiovascular disease during pregnancy in the light of 2018 ESC Guidelines

Aritmogeni kardiomiopatija desne komore sa zahvatanjem i leve komore kod porođilje sa malignim poremećajem srčanog ritma / *Arythmogenic cardiomyopathy of the right ventricle that affects left ventricle in maternity with malignant heart rhythm disorders*

Bolesti aorte u trudnoći-prikaz slučaja / *Aortic disease in pregnancy-clinical case*

Bikuspidna aortna stenozna, tromboza mehaničke valvule i trudnoća
Bicuspid aortic stenosis, mechanical valve thrombosis and pregnancy

2018 ESC Preporuke za lečenje kardiovaskularnih bolesti tokom trudnoće
2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy

Volumen 38 Broj 1
2019. godina



**Ovaj broj je posvećen Četvrtom kongresu 34-og ogranka
Američkog koledža kardiologije za Srbiju i Republiku Srpsku**

Od monoterapije do najnaprednije kombinacije

Liječenje hipertenzije od prvog do zadnjeg koraka



PRENESSA® perindopril

Prenessa je indicirana za pacijente sa arterijskom hipertenzijom, srčanim popuštanjem, stabilnom koronarnom srčanom bolesti, te kao prevencija rekurentnog moždanog udara u pacijenata s CV bolestima. Kod hipertenzije početna doza je 2-4 mg dnevno, a doza održavanja 4-8 mg. Kod srčanog popuštanja početna doza je 2-4 mg, doza održavanja 4 mg dnevno. U stabilnoj koronarnoj bolesti početna doza je 4 mg perindopрила, doza održavanja 8 mg. U prevenciji rekurentnog moždanog udara početna doza je 2-4 mg, doza održavanja 4 mg, uz preporuku uvođenja indapamida.

Prenessa je dostupna u dozama od 2 mg; 4 mg i 8 mg.



PRENEWEL® perindopril/indapamid

Prenewel je indiciran za liječenje arterijske hipertenzije koja nije adekvatno kontrolisana sa monoterapijom. Prenewel 8 mg/2,5 mg je indiciran za nadomjesno liječenje esencijalne hipertenzije kod bolesnika čiji je krvni pritisak već odgovarajuće kontrolisan istovremenim davanjem perindopрила i indapamida u jednakoj dozi. Za bolesnike na dijalizi (klirens kreatinina manji od 0,25 ml/s), preporučena doza je 2 mg na dan dijalize, nakon dijalize. Nije potrebno prilagođavanje doze u pacijenata sa jetrenim oštećenjem.

Prenewel je dostupan u dozama od: 2 mg/0,625 mg; 4 mg/1,25 mg i 8 mg/2,5 mg.



AMLESSA® perindopril/amlodipin

Amlessa je indicirana kao zamjenska terapija za liječenje hipertenzije i/ili stabilne koronarne bolesti u bolesnika u kojih je već postignuta kontrola bolesti istovremenom primjenom odvojenih preparata perindopрила i amlodipina, u odgovarajućim dozama. Preporučuje se uzeti jednu tabletu dnevno, ujutro prije jela.

Amlessa je dostupna u dozama: 4 mg/5 mg; 4 mg/10 mg; 8 mg/5 mg i 8 mg/10 mg.



AMLEWEL® perindopril/indapamid/amlodipin

Amlewel je indikovao kao supstituciona terapija za liječenje esencijalne hipertenzije kod pacijenata kod kojih je postignuta odgovarajuća kontrola istovremenom primjenom perindopрила/indapamida i amlodipina, datih u istim dozama, kao kombinacija. Preporučuje se uzeti jednu tabletu dnevno, ujutro prije jela. Maksimalna preporučena doza lijeka Amlewel je 8 mg/2,5 mg/10 mg dnevno.

Amlewel je dostupan u dozama od: 2 mg/5 mg/0,625 mg; 4 mg/5 mg/1,25 mg; 4 mg/10 mg/1,25 mg; 8 mg/5 mg/2,5 mg i 8 mg/10 mg/2,5 mg.

Kontraindikacije: U slučajevima: preosjetljivosti na perindopril ili bilo koji drugi ACE inhibitor, angioedem povezan s prethodnom terapijom ACE inhibitorima, nasljedni ili idiopatski angioedem, drugo i treće tromjesečje trudnoće, teška hipotenzija, preosjetljivost na amlodipin ili bilo koji drugi dihidropiridin, šok (uključujući kardiogeni), opstrukcija izlaska krvi iz lijeve komore, hemodinamski nestabilno zatajenje srca nakon akutnog infarkta miokarda. Prenewel i Amlewel su kontraindicirani kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min (0,5 ml/s), kao i kod teškog jetrenog poremećaja, te kod laktacije); 8 mg/5 mg/2,5 mg i 8 mg/10 mg/2,5 mg su kontraindicirane kod teškog i umjerenog zatajanja bubrega (klirens kreatinina ispod 60 ml/min), kod hepatičke encefalopatije i teškog jetrenog oštećenja.

Interakcije: Diuretici koji štede kalijum, suplementi kalijuma ili supstituti soli koji sadrže kalijum, litijum, nesteroidni antiinflamatorni lijekovi, drugi antihipertenzivni agensi i vazodilatatori, antidijabetici, acetilsalicilna kiselina, trombolitici, trciklični antidepresivi, antipsihotici, anestetici i simpatomimetici

Neželjeni efekti: U česte neželjene efekte spadaju: glavobolja, omaglica, vrtoglavica, parestezija, poremećaji vida, poremećaji spavanja, tinitus, kašalj, dispneja, hipotenzija, mučnina, povraćanje, bolovi u trbuhu, promjena okusa, dispnejsija, proljev, zatvor, osip, svrbež, astenija i mišićni grčevi. U povremene neželjene efekte ubrajaju se: bronhospazam, suhoća usta, angioedem, oštećenje bubrežne funkcije, impotencija, znojenje. U rijetke i veoma rijetke neželjene efekte spadaju: pankreatitis, hepatitis, multiformni eritem, rinitis, eozinofilna pneumonija, trombocitopenija, leukopenija/neutropenija, agranulocitoza, pancitopenija, hemolitička anemija, poremećaji ritma, angina pectoris i infarkt miokarda, akutna bubrežna insuficijencija.

Način izdavanja lijeka: Lijek se izdaje samo na ljekarski recept.

Reference: 1. Annual report 2013. Krka, d. d., Novo mesto, Slovenia [internet]. 2014 [cited 2014 Oct 1]. Available from: http://www.krka.biz/media/doc/en/for_investors/2014/KRKA_annual_report_2013.pdf
2. SmPC Prenessa, Prenewel, Amlessa, Amlewel.



Naše inovacije i znanje su posvećeni zdravlju. Stoga su naša odlučnost, upornost i iskustvo usmjereni ka jednom cilju – razvijanju efikasnih i sigurnih proizvoda najviše kvalitete.



UDRUŽENJE KARDIOLOGA SRBIJE
CARDIOLOGY SOCIETY OF SERBIA

SRCE I KRVNI SUDOVI HEART AND BLOOD VESSELS

Časopis izlazi redovno od 2011. godine i predstavlja nastavak časopisa Kardiologija (www.uksrb.rs)

Volumen 38 Broj 1 2019. godina

GLAVNI UREDNIK / EDITOR-IN-CHIEF

Slobodan Obradović

ZAMENIK UREDNIKA / DEPUTY EDITOR

Ana Đorđević-Dikić

IZVRŠNI DIREKTOR / EXECUTIVE EDITOR

Branko Beleslin

GENERALNI SEKRETAR SECRETARY GENERAL

Vojislav Giga

TEHNIČKI SEKRETAR TECHNICAL SECRETARY

Vesna Srbinović, Obrad Đurić, Anđelko Hladiš

PRETHODNI UREDNICI PREVIOUS EDITORS

2011-2016 Miodrag Ostojić
2016-2017 Tatjana Potpara

KONSULTANTI ZA STATISTIKU STATISTICAL CONSULTANTS

Jelena Marinković
Nataša Milić

KONSULTANTI ZA ENGLJEŠKI JEZIK CONSULTANTS FOR ENGLISH LANGUAGE

Ana Andrić
Lidija Babović

ADRESA UREDNIŠTVA EDITORIAL OFFICE

Udruženje kardiologa Srbije
Višegradska 26
11000 Beograd
Email: srceikrvnisudovi.urednistvo@gmail.com
www.uksrb.org

UREĐIVAČKI ODBOR* EDITORIAL BOARD*

Nebojša Antonijević
Svetlana Apostolović
Aleksandra Arandjelović
Milika Ašanin
Rade Babić
Dušan Bastać
Dragana Bačić
Miroslav Bikicki
Nenad Božinović
Srđan Bošković
Ivana Burazor
Mirko Čolić
Aleksandar Davivović
Goran Davidović
Dragan Debeljački
Jadranka Dejanović
Milica Dekleva
Marina Deljanin-Ilić
Dragan Dinčić
Milan Dobrić
Nemanja Đenić
Dragan Đorđević
Milan Đukić
Saša Hinić
Aleksandra Ilić
Stevan Ilić
Brankica Ivanović
Nikola Jagić
Ida Jovanović
Ljiljana Jovović
Dimitra Kalimanovska Oštrić
Vladimir Kanjuh
Aleksandar Kocijančić
Dejan Kojić
Goran Koraćević
Tomislav Kostić
Dragan Kovačević
Nebojša Lalić
Branko Lović
Dragan Lović
Nataša Marković
Goran Milašinović
Vladimir Miloradović
Anastazija Milosavljević Stojšić
Vladimir Mitov
Predrag Mitrović
Olivera Mičić
Igor Mrdović
Nebojša Mujović

Ivana Nedeljković
Milan A. Nedeljković
Aleksandar N. Nešković
Slobodan Obradović
Biljana Obrenović-Kirčanski
Dejan Orlić
Miodrag Ostojić
Petar Otašević
Milan Pavlović
Siniša Pavlović
Zoran Perišić
Milan Petrović
Milovan Petrović
Marica Pivljanin
Tatjana Potpara
Svetozar Putnik
Biljana Putniković
Mina Radosavljević-Radovanović
Nebojša Radovanović
Slavica Radovanović
Goran Rađen
Jelena Rakočević
Arsen Ristić
Radoslav Romanović
Dejan Sakač
Petar Seferović
Dejan Simeunović
Dragan Simić
Dejan Spiroski
Ilija Srdanović
Aleksandar Stanković
Goran Stanković
Branislav Stefanović
Maja Stefanović
Jelena Stepanović
Vesna Stojanov
Siniša Stojković
Snežana Tadić
Ivan Tasić
Nebojša Tasić
Miloje Tomašević
Dragan Vasić
Bosiljka Vujisić Tešić
Vladan Vukčević
Marija Zdravković
Jovica Šaponjski
Sonja Šalinger-Martinović

MEĐUNARODNI UREĐIVAČKI ODBOR INTERNATIONAL ASSOCIATE EDITORS

G. Ambrosio (Italy)
G. Athanasopoulos (Greece)
J. Antović (Sweden)
J. Bartunek (Belgium)
R. Bugiardini (Italy)
A. Colombo (Italy)
I. Durand-Zaleski (France)
F. Eberli (Switzerland)
R. Erbel (Germany)
L. Finci (Switzerland)
A. Galassi (Italy)
J. Ge (China)
R. Hali Cabral (Brazil)
G. Karatasakis (Greece)
O. Katoh (Japan)
A. Lazarević (R. Srpska, BiH)
B. Maisch (Germany)
A. Manginas (Greece)
L. Michalis (Greece)
V. Mitrović (Germany)
E. Picano (Italy)
F. Ribichini (Italy)
F. Rigo (Italy)
S. Saito (Japan)
G. Sianos (Greece)
R. Sicari (Italy)
A. Terzić (USA)
I. Ungi (Hungary)
F. Van de Werf (Belgium)
P. Vardas (Greece)
R. Virmani (USA)
D. Vulić (R. Srpska, BiH)
W. Wijns (Belgium)

UPRAVNI ODBOR UDRUŽENJA KARDIOLOGA SRBIJE 2015-2017 EXECUTIVE BOARD OF CARDIOLOGY SOCIETY OF SERBIA 2015-2017

PREDSEDNIK / PRESIDENT

Ana Đorđević-Dikić

BUDUĆI PREDSEDNIK / PRESIDENT ELECT

Siniša Stojković

PRETHODNI PREDSEDNIK / PAST PRESIDENT

Branko Beleslin

POTPREDSEDNICI / VICE PRESIDENTS

Anastazija Milosavljević Stojšić (Vojvodina)
Tomislav Kostić (Centralna Srbija)
Mina Radosavljević Radovanović (Beograd)
Dragan Simić (Radne grupe i podružnice)
Tatjana Potpara (Časopis „Srce i krvni sudovi”)

SEKRETAR/BLAGAJNIK / SECRETARY/TREASURER

Vojislav Giga

* Data pismena saglasnost za članstvo u odborima.
Uredništvo ostaje otvoreno za sve promene i dopune uređivačkih odbora.

UPUTSTVO AUTORIMA

„Srce i krvni sudovi” je časopis Udruženja kardiologa Srbije koji objavljuje originalne radove, prikaze bolesnika, kardiovaskularne slike (“cardiovascular images”), pregledne i specijalne članke. Uz rukopis obavezno priložiti pismo koje su potpisali svi autori, a koje treba da sadrži:

- izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnet za objavljivanje u nekom drugom časopisu,
- izjavu da su rukopis pročitali i odobrili svi autori.

Rukopis rada i sve priloge uz rad dostaviti elektronskim putem na adresu: sloba.d.obradovic@gmail.com, naslovljeno na: prof. dr Slobodan Obradović, glavni urednik časopisa „Srce i krvni sudovi”. Prispjele rukopise uređivački odbor šalje recenzentima radi stručne procene. Ukoliko recenzenti predlože izmene i dopune, tada se recenzirani rukopis dostavlja autorima s molbom da tražene izmene unesu u tekst ili pak u protivnom da argumentovano izraze svoje neslaganje sa datim primedbama recenzenta. Konačnu odluku o prihvatanju rada za štampu donosi glavni i odgovorni urednik zajedno sa uređivačkim odborom. Za objavljene radove se ne isplaćuje honorar, a autorska prava se prenose na izdavača.

Časopis se štampa na srpskom jeziku, sa kratkim sadržajem prevedenim na engleski jezik. Inostrani autori mogu svoje članke, u celini, poslati na engleskom jeziku.

Molimo saradnike da svoje radove za časopis „Srce i krvni sudovi” pišu jasno, koncizno, racionalno, gramatički ispravno i u skladu sa sledećim uputstvima.

UPUTSTVA ZA PISANJE RADA

Tekst rada kucati u programu za obradu teksta Word, latinicom, fontom Times New Roman i veličinom slova 12 tačaka (12pt). Sve margine podesiti na 25 mm, veličinu strane na format A4, sa levim poravanjem i uvlačenjem svakog pasusa za 10 mm. Ukoliko se u tekstu koriste specijalni znaci (simboli), koristiti font Symbol. Stranice numerisati redom u okviru donje margine desno, počev od naslovne strane. Podaci o korišćenju literaturi u tekstu označavaju se arapskim brojevima u običnim zaokruženim zagradama, i to onim redosledom kojim se pojavljuju u tekstu. Rukopis rada dostaviti uređen po sledećem redosledu:

- naslovna strana,
- sažetak na srpskom jeziku,
- sažetak na engleskom jeziku, sa naslovom i institucijom odakle dolazi rad takođe na engleskom jeziku,
- tekst rada,
- tabele,
- opisi slike,
- posebno slike (grafikoni) ili fotografije.

Naslovna strana. Na posebnoj, prvoj stranici treba navesti sledeće:

- naslov rada bez skraćenica
- puna imena i prezimena autora (bez titula)
- kratak naslov rada
- zvaničan naziv i mesto ustanova u kojima autori rade: ukoliko su u radu autori iz različitih institucija, indeksirati autore iz različitih institucija arapskim brojevima
- na dnu stranice navesti kontakt osobu, odnosno ime i prezime, adresu, broj telefona, faksa i e-mail adresu radi korespondencije

Kratak sadržaj na srpskom i engleskom jeziku. Na sledećoj strani priložiti kratak sažetak rada obima do 250 reči. Za originalne radove kratak sadržaj rada treba da sadrži: uvod, metod, rezultati i zaključak.

Prikazi bolesnika, pregledni i specijalni članci treba da imaju nestrukturisan sažetak obima do 150 reči.

Na kraju sažetka dostaviti i 2-4 ključne reči.

Svaki sažetak, sa naslovom i institucijom, mora biti preveden na engleski jezik.

Tekst rada. Tekst treba da sadrži sledeća poglavlja: uvod, metodi, rezultati, diskusija, zaključak, literatura. Svi podnaslovi se pišu malim slovima i boldovano. U radu koristiti kratke i jasne rečenice. Za nazive lekova koristiti isključivo njihova internacionalna nezaštićena imena. U radu se mogu koristiti određene skraćenice, ali samo kada je to neophodno. Za svaku skraćenicu koja se prvi put javlja u tekstu treba navesti i pun naziv. Sve rezultate navoditi u metričkom sistemu prema Međunarodnom sistemu jedinica (SI).

Originalni rad ne treba da prelaze 4000 reči.

Prikaz bolesnika čine: uvod, prikaz bolesnika, diskusija, literatura. Prikaz bolesnika ne treba da prelazi 1500 reči.

Kardiovaskularne slike (cardiovascular images) ne treba da budu struktuirane i ne treba da prelaze 500 reči.

Pregledni i specijalni članci ne moraju da budu struktuirani po prethodnom modelu. Pregledni i specijalni članci ne treba da prelaze 5000 reči.

Literatura. Reference numerisati rednim arapskim brojevima prema redosledu navođenja u tekstu. Broj referenci ne bi trebalo da bude veći od 30, a broj citiranih originalnih radova mora da bude najmanje 80%. Izbegavati korišćenje apstrakta kao reference. Reference članaka koji su prihvaćeni za štampu označiti kao „u štampi” (in press) i priložiti dokaz o prihvatanju rada. Reference se citiraju prema Vankuverskim pravilima, koja su zasnovana na formatima koja koriste National Library of Medicine i Index Medicus. Naslove časopisa takođe treba skraćivati prema načinu koji koristi Index Medicus (ne stavljati tačke posle skraćenice).

Ukoliko rad koji se navodi ima više od 6 autora, onda navoditi tako što se posle trećeg autora staviti: et al. Stranice se citiraju tako što se navode početna i krajnja stranica (npr. 134-138).

Primer za navođenje reference iz časopisa: Leal J, Ramon Luengo-Fernandes R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. Eur Heart J 2006;27:1610-1619.

Primer za navođenje reference iz knjige: Nichols A, Rourke MH. Aging and hypertension. U knjizi: Hypertension. Urednici: Nichols A, Rourke MH. Lea and Febiger; London/Melbourne, 1990:257-299.

Tabele se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu. Tabele raditi u programu Word, koristiti font Times New Roman, veličinu slova 12 pt, sa jednostrukim proredom i bez uvlačenja. Tabela mora da ima naslov i ukoliko se u tabeli koriste skraćenice, iste treba objasniti u legendi ispod tabele. Svaku tabelu dati na posebnom listu papira.

Slike (grafikoni) se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu. Na posebnom listu dati naslov sa opisom slike (grafikona) i ukoliko se koriste skraćenice, iste treba objasniti u nastavku. Svaki grafikon treba dati na posebnom listu papira. Slike (grafikone) dati u formatu ppt, ai ili eps.

Fotografije se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu. Primaju se isključivo originalne fotografije (crno-bele ili u boji) na sjajnom, glatkom (a ne mat) papiru. Na poledini svake fotografije treba napisati redni broj. Fotografije moraju da budu u tif, eps ili ai formatu, najmanje rezolucije 300dpi.

Napomena. Rad koji ne ispunjava sve gore navedene tehničke uslove neće biti poslat na recenziju i biće vraćen autorima da ga dopune i isprave.

Glavni urednik i uređivački odbor zadržavaju pravo da radove, za koje smatraju da ne zadovoljavaju osnovne kvalitete i interesovanja publikovanja u časopisu, ne pošalju recenzentima i vrate autorima.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Heart and Blood Vessels is the official journal of the Serbian Cardiology Society and publishes Original articles, Case reports, Cardiovascular images, Review articles and Special articles. It is mandatory to enclose, along with the manuscript, a letter to the Editor-in-chief stating that the manuscript:

- has not been previously published or is currently submitted for review to another journal
- was read and approved by all authors

The manuscript with all appendices should be addressed to:

Prof. Slobodan Obradovic, MD, PhD
Editor-in-Chief, Heart and Blood Vessels
and mailed to sloba.d.obradovic@gmail.com

The Editorial Board will send it to reviewers for evaluation. Reviewers' comments will be forwarded to the author to either correct the original manuscript in accord with the suggestions or to express their opinion with adequate arguments in a letter to the Editor-in-chief explaining why they refrained from doing as reviewers deemed appropriate. The final decision will be made by the Editor-in-Chief together with the Editorial Board whether to accept the manuscript for publishing or not. For published manuscripts authors don't get fees, while copyright is transferred to the publisher. The journal is published in Serbian with summaries in English. Foreign authors can submit their manuscripts entirely in English.

We kindly request authors to keep their manuscripts for Heart and Blood Vessels clear, concise, rational, grammatically correct and in accord with the following instructions.

GENERAL INSTRUCTIONS

Manuscript text should be prepared using a Word processing package, in Times New Roman font size 12. All margins set at 25mm of an A4 page, with no alignment and 10mm tab at the beginning of each paragraph. In case special signs are used, please use Symbol font. Keep page numbering in the footer, starting from the Title page. References should be marked by order of appearance in the text in Arabic numerals in round brackets. The manuscript should be submitted in the following order:

- Title Page,
- Abstract,
- Body of the text,
- Tables, Figures' descriptions,
- Figures or photographs.

Title page. A separate, first page should encompass the following:

- the title
- the name(s) of authors,
- the institution(s) and location of all authors (Please, index in Arabic numerals the different Institutions by order of appearance),
- short title,
- at the bottom of the page cite the corresponding author with his contact address, phone, fax number and email address.

Abstract. Next page should contain a 250 words abstract. Original papers should encompass: Introduction, Methods, Results and Conclusion. Structured form of abstracts is not mandatory for case reports, review and special articles, but should not exceed 150 words.

The text should encompass: Introduction, Methods, Results, Discussion, Conclusions, and References. Subtitles should be typed in regular font and bold. Short and simple sentences are advised. For medication, it is recommended not to use trade names, but their generic names. Abbreviations can be used in the text, but only when necessary and properly introduced. All results should be cited in standard SI units.

An original paper should be up to 4000 words.

A Case Report consists of an Introduction, Case presentation, Discussion and References. A Case Report should be up to 1500 words. Cardiovascular Images shouldn't be structured and should be up to 500 words.

Review and Special Articles don't have to be structured and shouldn't exceed 5000 words.

References. References should be marked in order of appearance in Arabic numerals. The number of quoted references shouldn't exceed 50 out of which 80% should be original articles. It is advised to avoid abstracts as references. When quoting papers that are accepted for publishing, however, not yet published, mark them as in press and enclose a printed proof of the manuscripts' acceptance. References are quoted according to Vancouver style based on the formats used by National Library of Medicine and Index Medicus. Journals' titles should be shortened in accord with Index Medicus (no full stops after the abbreviation). If the paper quoted has over 6 authors, after the third one, et al. should be used. Pages are quoted as first and last (i.e. 134-136).

Article citation example: Leal J, Ramon Luengo-Fernandes R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J* 2006;27:1610-1619.

Book citation example: Nichols A, Rourke MH. Aging and hypertension. In: Hypertension. Editors: Nichols A, Rourke MH. Lea and Febiger; London/Melbourne, 1990:257-299.

Tables are marked in order of appearance in Arabic numerals. Tables should be prepared using a Word processing package, Times New Roman font size 12, single spaced with no indent. Each Table should have a title. If abbreviations are used in the Table, they should be defined in the explanatory footnote below. Each table should be presented on a separate page.

Figures are marked in order of appearance in Arabic numerals. Please, provide on separate page Figure legends. Each Figure should be prepared on a separate page using following format: ppt, ai or eps.

Photographs are marked in order of appearance in Arabic numerals. Only original photographs are accepted (black and white or color) on glossy paper. The back of each photograph should have the number and an arrow marking the top. The photographs should be prepared in following format: tip, eps, or ai, with minimal resolution of 300dpi.

Note. A paper not fully compliant with all aforementioned rules and regulations, will not be forwarded to reviewers, but returned to authors for correction. The Editor-in-Chief and the Editorial Board can reject any manuscript they deem not in the scope of the journal or not acceptable in terms of baseline quality of publishing material, even prior seeking reviewers' opinion.

CIP - Katalogizacija u publikaciji
Narodna biblioteka Srbije, Beograd

Srce i krvni sudovi: Časopis Udruženja kardiologa Srbije

Heart and blood vessels: Journal of Cardiology society of Serbia

Editor in-chief Slobodan Obradović, Godina 8,

Volumen 38, Broj 1

Beograd, Višegradska 26: Udruženje kardiologa Srbije

2018-Beograd: Newassist doo

Tromesečno-Broj 1 izašao 2011. god.

ISSN 182-4835=Srce i krvni sudovi

COBISS.SR-ID 174253580



UDRUŽENJE KARDIOLOGA SRBIJE
CARDIOLOGY SOCIETY OF SERBIA

SRCE I KRVNI SUDOVI

HEART AND BLOOD VESSELS

Volumen 38 Broj 1 2019. godina

Sadržaj / Content

Konsenzus izveštaj eksperata Centralne i Istočne Evrope o adherenciji na dvojnju antitrombocitnu terapiju (DAPT) posle akutnog koronarnog sindroma (AKS) <i>Central and Eastern European Experts for Adherence to DAPT after ACS</i> <i>Petr Widimsky, Jasek Legutko, Dan Gaita, Aleksandar N. Nešković, Slobodan Obradović, Mariya Tomakova, Joško Bulum, Vjekoslav Tomulić</i>	8
Četvrta univerzalna definicija infarkta miokarda / Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction <i>Aleksandar Lazarević</i>	16
Teška asimptomatska aortna stenoza i "silent" koronarna bolest-prikaz slučaja <i>Severe asymptomatic aortic stenosis and silent coronary disease- a case report</i> <i>Marko Banović, Milan Nedeljković, Miodrag Jovanović</i>	18
Prikaz slučaja u kontekstu 2018 EHRA Preporuka za upotrebu non-VKA oralnih antikoagulanasa kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom / Case report-regarding The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation <i>Slobodan Obradović, Boris Dzudović, Ivica Đurić</i>	21
Poslednje preporuke za lečenje akutnog ishemijskog moždanog udara od strane Američke asocijacije za srce/Američke asocijacije za moždani udar (AHA/ASA) <i>Acute stroke management -review of latest AHA/ASA guideline changes and their impact on modern stroke doctrine</i> <i>Stanarčević Predrag, Vukašinić Ivan, Vujković Zoran</i>	24
Pacijent sa sinkopom-prikaz slučaja / Patient with syncope-case report <i>Vladimir Mitov, Aleksandar Jolić, Milan A. Nedeljković, Nebojša Mujović, Dragana Adamović, Marko Dimitrijević, Milan Nikolić</i>	29
Tretman pacijenata sa hipertenzijom i visokim kardiovaskularnim rizikom rizikom <i>Treatment of patients with hypertension and high cardiovascular risk</i> <i>Ivan Tasić, Svetlana Kostić, Dragan Djordjevic, Milan Lovic, Dušan Vulić</i>	33
Lečenje kardiovaskularnih bolesti tokom trudnoće u svetlu 2018 ESC preporuka <i>Management of the cardiovascular disease during pregnancy in the light of 2018 ESC Guidelines</i> <i>Danijela Trifunović-Zamaklar, Natalija Gavrilović, Jelena Dudić, Marina Deljanin-Ilić</i>	38
Aritmogena kardiomiopatija desne komore sa zahvatanjem i leve komore kod porodilje sa malignim poremećajem srčanog ritma / Arythmogenic cardiomyopathy of the right ventricle that affects left ventricle in maternity with malignant heart rhythm disorders <i>Sanja Stojković, Jelena Đoković, Nikola Šobot, Tamara Kovačević-Preradović</i>	40
Bolesti aorte u trudnoći-prikaz slučaja / Aortic disease in pregnancy-clinical case <i>Bosiljka Vujisić-Tešić</i>	42
Bikuspidna aortna stenoza, tromboza mehaničke valvule i trudnoća-prikaz slučaja <i>Bicuspid aortic stenosis, mechanical valve thrombosis and pregnancy – case report</i> <i>Biljana Obrenović-Kirčanski</i>	45
2018 ESC Preporuke za lečenje kardiovaskularnih bolesti tokom trudnoće <i>2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy</i>	49



The American Heart Association

Presents this

Paul Dudley White International Scholar Award

*To Recognize the Authors with the Highest Ranked Abstract from
Serbia at Scientific Sessions 2018*

Marko Banovic; Bernard Lung; Jozef Bartunek; Srdjan Nikolic; Svetozar Putnik; ;
Predrag Mitrovic; Martin Penicka; Dragan Simic; Milika Asanin;
Ivana Nedeljkovic; Milena Jaukovic; Dejana Popovic; Guy Van Camp;
Srdjan Aleksandric; Milan Nedeljkovic

Eric Peterson, MD, MPH, FAHA
Chair, Scientific Sessions Programming Committee



Donald Lloyd-Jones, MD, FAHA
Vice-Chair, Scientific Sessions Programming Committee

Dr Marko Banović dobitnik je „Paul Dudley White“ nagrade za najbolji apstrakt poslat iz Srbije na nedavno održanom kongresu American Heart Association (AHA) u Chicagu, USA. Rad „*Masked Coronary Artery Disease in Asymptomatic Patients With Severe Aortic Stenosis and Normal Exercise Testing*“ za koji je Dr Banović primio nagradu deo je šireg multicentričnog projekta (AVATAR studija, NCT02436655). Izvođenje koronarne angiografije kod asimptomatskih pacijenata sa tesnom aortnom stenozom i normalnim testom opterećenja (planirano po protokolu ove studije) omogućilo je da se otkrije postojanje i utvrde učestalost i potencijalni prediktori skrivene/maskirane koronarne bolesti. Otkrivanje skrivene/latentne koronarne bolesti je važno zbog toga što utiče na odluku i način lečenja kod ove grupe pacijenata.

„Paul Dudley White“ AHA nagrada se daje u sećanje na čuvenog Bostonskog kardiologa Paul Dudley White-a (1886-1973), jednog od trojice autora koji su prvi dijagnostikovali i opisali Wolf-Parkinson-White sindrom. Takođe, Paul Dudley White se smatra za jednog od osnivača moderne preventivne kardiologije. Bio je direktor Nacionalnog Instituta za srce u USA, i jedan od pokretača čuvene Framingamske studije. Bio je i lični lekar Američkog predsednika Dwight Eisenhower-a. Brojne pešačke staze pored Charles reke u Bostonu nose ime ovog kardiologa u znak sećanja na njegovu pionirsku ulogu u promociji fizičke aktivnosti i zdravog načina života.

**JAČA SRCE,
ELIMINIŠE HOLESTEROL!**



SAVE OIL

Štiti kardiovaskularni sistem i održava normalne vrijednosti holesterola



POLIKOZANOLI

Dovode do redukcije ukupnog i „lošeg“ LDL-holesterola



KOENZIM Q10

Dovodi do stvaranja energije u cijelom organizmu



NOVARTIS

ČETVRTI KONGRES 34. OGRANKA AMERIČKOG KOLEDŽA KARDIOLOGA ZA SRBIJU I REPUBLIKU SRPSKU

FOURTH CONGRESS OF THE 34th AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY CONSORTIUM CHAPTER OF SERBIA AND REPUBLIC OF SRPSKA

Praktični aspekti i komparativna analiza **ACC/AHA** i **ESC** preporuka u Srbiji i Republici Srpskoj 2019 (**PRACSIS 2019**)

PRactical aspects and comparative analysis of ACC/AHA and ESC guidelines In Serbia and Republic of Srpska (PRACSIS 2019)

34. Ogranak / 34 Chapter



AMERICAN
COLLEGE of
CARDIOLOGY

Osnovano 2015 / Founded 2015



29-31. mart 2019. godina, Hotel Termag, Jahorina, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina
March 29-31, 2019, Hotel Termag, Jahorina, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

Organizator: Ogranak Američkog koledža kardiologa za Srbiju i Republiku Srpsku u saradnji sa Uduženjem kardiologa Srbije, Uduženjem kardiologa Republike Srpske, Američkim koledžom kardiologa, Odborom za kardiovaskularnu patologiju Srpske akademije nauka i umetnosti, Odborom za kardiovasku patologiju Akademije nauka i umjetnosti Republike Srpske, Medicinskim fakultetom Univerziteta u Beogradu, Medicinskim fakultetom Univerziteta u Banja Luci i Akademijom medicinskih nauka Srpskog lekarskog društva

Organizer: American College of Cardiology Consortium Chapter of Serbia and Republic of Srpska in cooperation with Cardiology Society of Serbia, Cardiology society of Republic of Srpska, American College of Cardiology, Board of cardiovascular pathology Serbian Academy of Sciences and Arts, School of Medicine University of Belgrade, and Academy of Medical Sciences of the Serbian Medical Society Board of cardiovascular pathology Academy of Sciences and Arts Republic of Srpska, School of Medicine University of Banja Luka, and Academy of Medical Sciences of the Serbian Medical Society

Congress directors/Glavni organizatori

Prof. dr D. Vulić, Predsednik Ogranka ACC za Srbiju i Republiku Srpsku / *Governor of the ACC Consortium Chapter of Serbia and Republic of Srpska*

Prof. dr M. A. Nedeljković, Prethodni predsednik Ogranka ACC za Srbiju i Republiku Srpsku / *Immediately past governor of the ACC Consortium Chapter of Serbia and Republic of Srpska*

Central and Eastern Europe An ExpeRts for AdherencE to DAPT after ACS (CARE)

Konsensus izveštaj eksperata Centralne i Istočne Evrope o adherenciji na dvojni antitrombocitnu terapiju (DAPT) posle akutnog koronarnog sindroma (AKS)

Prof. dr Petr Widimský, FESC, FACC

Cardiocentar, Charles Univerzitet Prag i Univerzitetska bolnica Kralovske Vinohrady, Češka Republika

Prof. dr Jasek Legutko, PhD

Jagiellonian Univerzitet Medicinski Koledž Krakov, Poljska

Prof. dr Dan Gaita, PhD, FESC

"Victor Babeş" Univerzitet za Medicinu i Farmaciju Temišvar, Rumunija

Prof. dr Aleksandar N. Nešković, FESC, FACC

Univerzitetski kliničko-bolnički centar Zemun, Beograd, Srbija

Prof. dr Slobodan Obradović, PhD

Vojnomedicinska Akademija, Beograd, Srbija

Doc. dr Mariya Tokmakova, PhD

Univerzitetska bolnica "St. Georgi", Medicinski Univerzitet Plovdiv, Bugarska

Doc. dr Joško Bulum, PhD

Univerzitetski bolnički centar Zagreb, Hrvatska

Dr Vjekoslav Tomulić, PhD

Univerzitetski bolnički centar Rijeka, Hrvatska

Sažetak

Prosečna stopa smrtnosti od ishemijske bolesti srca u zemljama Centralne i Istočne Evrope iznosi oko 17%. Među pacijentima koji prežive akutni infarkt miokarda (AIM), 20% doživi drugi kardiovaskularni događaj tokom prve godine. Sekundarna prevencija uključuje intervencije zasnovane na dokazima, kao što su optimalni medicinski tretman, odgovarajuće promene načina života i kontrolu kardiovaskularnih faktora rizika. Adherencija na preporuke u vezi sa lečenjem AKS ključna je za povoljne ishode. Rani prekid dvojne antitrombocitne terapije (DAPT) povećava rizik od trombotičnih komplikacija, infarkta miokarda i smrti. Raspoloživi podaci o adherenciji na DAPT pokazuju da se stope prekidanja terapije perzistentno povećavaju tokom vremena, od početka terapije do 12 meseci posle primarnog događaja. Adherencija na propisanu terapiju je složeno zdravstveno ponašanje na koje utiču brojni faktori od onih koji pružaju zdravstvene usluge (lekari i stručna udruženja), pacijenata i zdravstvenog sistema. Ovaj konsensus izveštaj grupe eksperata iz Centralne i Istočne Evrope daje preporuke interencija koje mogu poboljšati adherenciju na DAPT.

Ključne reči

akutni koronarni sindrom, dvojni antitrombocitna terapija, tikagrelor, adherencija

Tabela 1. Ukupan broj smrtnih slučajeva prema uzroku i polu, poslednja raspoloživa godina, Evropa

Zemlja	Godina	Muški			Ženski		
		Svi uzroci smrtnih slučajeva	Smrt od IBS	Smrt od IBS (%)	Svi uzroci smrtnih slučajeva	Smrt od IBS	Smrt od IBS (%)
Podaci iz zemalja Centralne i Istočne Evrope							
Bugarska	2013.	54.827	6.944	13%	49.518	5.734	12%
Hrvatska	2014.	24.965	4.912	20%	25.874	5.919	23%
Češka Republika	2014.	53.740	12.603	23%	51.925	13.436	26%
Poljska	2014.	195.791	21.044	11%	180.676	17.494	10%
Rumunija	2014.	133.056	25.174	19%	121.735	25.496	21%
Srbija	2014.	51.010	5.382	11%	50.237	4.589	9%
Podaci iz drugih zemalja Evropske unije							
Nemačka	2014.	422.223	64.467	15%	446.133	56.699	13%
Švedska	2014.	43.440	6.947	16%	45.622	5.626	12%
Velika Britanija	2013.	279.171	43.056	15%	297.287	29.968	10%
Francuska	2013.	280.064	19.445	7%	276.183	13.993	5%

Tabela 2. Incidenca KVB, IBS

	Broj novih slučajeva (muškarci)		Broj novih slučajeva (žene)	
	KVB	IBS	KVB	IBS
Podaci iz zemalja Centralne i Istočne Evrope				
Bugarska	71 531	40 317	69 733	32 778
Hrvatska	35 980	20 786	36 901	18 131
Češka Republika	83 184	45 785	86 039	43 454
Poljska	313 458	187 715	317 980	166 604
Rumunija	177 005	101 754	173 805	83 093
Srbija	76 590	44 590	73 191	35 439
Podaci iz drugih zemalja Evropske unije				
Švedska	64 686	33 784	53 220	24 321
Nemačka	545 946	296 266	537 895	275 062
Velika Britanija	324 446	178 985	298 270	141 705
Francuska	286 394	130 280	296 370	116 328

„Lekovi ne deluju na pacijente koji ih ne uzimaju.“

Čarls Everet Kup

„Saradnja pacijenta je najuspešniji lek ovog veka!“

Karlos Kastro, WCC 2016, Globalni samit

Epidemiološki podaci

Svake godine kardiovaskularne bolesti (KVB) izazivaju 3,9 miliona smrtnih slučajeva (45% svih smrtnih slučajeva) u Evropi. Stopa smrtnosti od ishemijske bolesti srca (IBS, koronarna bolest srca) generalno je veća u Centralnoj i Istočnoj Evropi, nego u Severnoj, Južnoj i Zapadnoj Evropi. (Evropska statistika kardiovaskularnih oboljenja, izdanje iz 2017. <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.html>, tabela 1).

Postoji nedoslednost u prikazanim podacima što se može objasniti razlikom u metodologiji prikupljanja podataka u tim zemljama (npr. šifriranje bolesti, korišćeni IDC i sl.).

Trenutni podaci Svetske zdravstvene organizacije (WHO) i Instituta za metrik i evaluaciju zdravlja (IHME) o incidenci KVB, IBS i prevalenci kardiovaskularnih bolesti, prema polu iz 2015. godine potvrđuju opterećenje bolešću (tabele 2 i 3).

Svake godine više od 7 miliona ljudi širom sveta doživi akutni infarkt miokarda (AIM) i, iako je u poslednjih nekoliko decenija došlo do značajnijeg smanjenja mortaliteta, godišnje stope smrtnosti i dalje su u opsegu od 10%, uz varijacije u pogledu karakteristika pacijenata. Posledice AIM su dramatičnije: među pacijentima koji prežive AIM, 20% doživi drugi kardiovaskularni događaj tokom prve godine, a približno 50% velikih koronarnih događaja javlja se kod onih sa prethodnom dijagnozom AIM na otpustu iz bolnice. Stoga se sve više uviđa da je za postizanje optimalnog smanjenja mortaliteta i morbiditeta od presudnog značaja na dokazima zasnovano dugoročno upravljanje ishemijskom bolešću srca (IBS). Prevencija posle AIM jeste ključni deo toga i povezana

Tabela 3. Prevalenca kardiovaskularnih bolesti

	Broj slučajeva (muškarci)		Broj slučajeva (žene)	
	KVB	IBS	KVB	IBS
Podaci iz zemalja Centralne i Istočne Evrope				
Bugarska	490 216	193 345	498 810	139 978
Hrvatska	274 063	106 965	287 969	79 759
Češka Republika	650 781	244 352	683 935	195 895
Poljska	2 146 891	945 600	2 286 796	712 963
Rumunija	1 103 013	510 400	1 118 540	370 712
Srbija	503 554	221 498	490 766	144 016
Podaci iz drugih zemalja Evropske unije				
Švedska	492 943	167 487	410 015	88 562
Velika Britanija	2 810 080	934 103	2 613 770	611 817
Francuska	2 880 473	577 884	2 968 354	398 664
Nemačka	4 207 442	1 226 273	4 083 162	855 807

je sa poboljšanjem prognoze putem intervencija zasnovanih na dokazima, kao što su optimalni medicinski tretman, odgovarajuće promene načina života i kontrola kardiovaskularnog faktora rizika.¹

Uprkos opsežnim dokazima o efikasnosti terapija sekundarne prevencije, istraživanja ukazuju na lošu primenu medicinskih tretmana i preporuka o načinu života posle akutnog koronarnog sindroma (AKS), i na zabrinjavajući nedostatak prepoznavanja ovog problema od strane kliničara.²

Posle KV događaja, uloga dugoročne primene propisanih lekova u smanjenju rizika od ponovljenog ishemijskog događaja slična je onoj koju ima poboljšanje načina života. Randomizovane studije koje su koristile sistematizovan režim lečenja sa čestim kontrolnim posetama radi praćenja posle akutnog koronarnog sindroma (AKS) pokazale su visok stepen pacijentove adhezencije prema terapijskim uputstvima i nisku incidencu događaja. Adherencija prema uputstvima u vezi sa ponašanjem (u pogledu ishrane, fizičkog vežbanja i prestanka pušenja) posle AKS povezana je sa značajno smanjenom incidencom rekurentnih KV događaja, u poređenju sa nedostatkom pacijentove adhezencije. Međutim, u kasnijem toku tipičnog svakodnevnog lečenja pacijentova adhezencija prema uputstvima u pogledu načina života i primene lekova počinje brzo da opada posle otpuštanja iz bolnice. Rehabilitacija srca posle kardioloških događaja ili koronarnih intervencija olakšava dugoročnu upotrebu optimalne terapije jer edukuje pacijente i ponavljano naglašava važnost kontinuirane primene propisanih lekova i adhezencije promenama u načinu života koje je doktor preporučio.³

Adherencija je suboptimalna kod svih hroničnih bolesti, i procenjena je na oko 50% u razvijenim zemljama.⁴

Adherencija prema preporukama u vezi sa lečenjem u AKS ključna je za ishode pacijenata, pri čemu rani prekid terapije od strane pacijenta povećava verovatnoću trombotičnih komplikacija, infarkta miokarda i smrti.^{5,6,7} Nedavna analiza adhezencije na dualnu antitrombocitnu terapiju (DAPT) pokazuje da se stope prekidanja terapije perzistentno povećavaju tokom vremena, od početka terapije do 12 meseci.⁸

Adherencija na preporuke u vezi sa načinom života je takođe loša jer je samo oko trećina pacijenata adherentna na preporuke u pogledu načina života, u vezi sa ishranom, vežbanjem i pušenjem 6 meseci posle AKS. Adherencija sugeriše terapijski savez između pružaoca zdravstvenih usluga i pacijenta. Loša adherencija rezultat je složenog uticaja višestrukih faktora na nivou pacijenta, lekara, institucije i zdravstvenog sistema.²

Prema EUROASPIRE IV, kod populacije podvrgnute bajpasu koronarne arterije graftom, perkutanoj koronarnoj intervenciji ili sa akutnim koronarnim sindromom, adherencija na antitrombocitnu terapiju posle najmanje 6 meseci od procedure/događaja je oko 90%. Ova studija ne definiše vrstu antitrombocitne terapije koja se koristi: ASA monoterapija, bilo koja DAPT ili ESC smernicama- preporučene terapije prve linije. Podaci su prikupljeni iz ograničenog broja centara u zemljama učesnicama, što utiče na njihovu reprezentativnost.⁹

Prema podacima iz registara CZECH-3 i ATHRO II, korišćenje savremenih, smernicama-preporučenih terapija (DES i/ili novi antitrombocitni lekovi) iznenađujuće je loše i nije ograničeno ekonomskim restrikcijama već nedostatkom lekarovog poznavanja smernica ili njegove spremnosti da brzo implementira nove smernice. Lekovi na otpustu obuhvatali su aspirin u 93%, klopidogetrel u 73%, tikagrelor u 14%, prasugrel u 4% i varfarin u 6%. Iznenadjujuće, preferencija klopidogetrela (umesto tikagrelora ili prasugrela) uzrokovana je ekonomskim razlozima (pacijenti su odbili da plate razliku u ceni) samo kod 4% onih kojima je propisana terapija aspirin + klopidogetrel. Kontraindikacija za prasugrel ili tikagrelor bila je prisutna u 17% (uključujući 5% pacijenata sa indikacijom za primenu oralnih antikoagulanasa). Za preostalih 79% pacijenata koji su bili lečeni terapijom klopidogetrel + aspirin (umesto snažnijim novim antiagregacijskim sredstvima) nadležni lekari nisu mogli da objasne razloge zbog kojih nije korišćena terapija preporučena smernicama.¹⁰

Iako se savremeni lekovi koriste u prvim danima, pacijenti odbijaju da koriste ove lekove po otpuštanju iz bolnice zbog dodatnog plaćanja i/ili zbog komplikovanog sistema finansiranja nabavke lekova.

Tabela 4. Primeri faktora koji mogu smanjiti adherenciju na DAPT²

Pružaoци zdravstvenih usluga/Stručna udruženja • Nedostatak znanja o smernicama • Nedostatak prepoznavanja prednosti modernih antitrombotičnih agensa • Preopterećenje radom koje skraćuje/onemogućava vreme za interakciju lekar-pacijent • Nedostatak jasnih uputstava o daljem tretmanu pacijenata sa AKS na otpusnoj listi • Lekari opšte prakse ne primenjuju preporuke (u zemljama u kojima su ovlašćeni da propisuju recepte za DAPT) • Lekari opšte prakse ne obnavljaju DAPT posle prekida iz zdravstvenih razloga (operacija)	Zdravstveni sistem • Ograničen pristup KV rehabilitaciji • Slab kontinuitet nege (prelazak iz bolnice na službu za kućnu negu i pomoć hendikepiranim osobama) • Nepostojeći/ograničen/komplikovan pristup modernom tretmanu – cena/nadoknada • Geografska lokacija i pristup uslugama, apotekama i transportu
Pacijent • Nedostatak zdravstvene prosvetlosti • Nedostatak razumevanja prirode njihove bolesti • Fizički nedostatak (umanjena spretnost ruku, loš vid) • Kognitivni deficit • Komorbiditeti	Terapija • Složen režim (višestruko doziranje tokom dana) • Polifarmacija • Neželjena dejstva

Nadležni lekari (često specijalizanti ili lekari na praksi) ne propisuju savremene lekove zbog nedostatka znanja o smernicama, nedostatka uviđanja da je korist od uzimanja modernih lekova (npr. tikagrelora u odnosu na klopidogetrel) dovoljno velika da zavrđuje dodatne troškove i vreme potrebno za objašnjavanje složenog finansiranja svakom pacijentu. Na primer, u Poljskoj postoji velika heterogenost između različitih centara koji pripadaju istoj mreži, u smislu propisivanja tikagrelora, u rasponu od 88% do 2%.

Zemlje koje zastupaju stručnjaci u ovoj radnoj grupi nemaju nacionalne registre koji bi mogli da pruže aktuelne i rigidne podatke u vezi sa adherencijom prema DAPT. Korake u ovom pravcu izvršila je Poljska koja pokreće nacionalni program sekundarne prevencije za pacijente koji su doživeli AKS. Očekuje se da će analiza post-AKS tretmana u Češkoj biti objavljena u novembru 2017. godine. Sprovedena metodologija i broj uključenih pacijenata (n=1230) obezbeđuje reprezentativnost podataka.

Generalno, iako je opšte mišljenje da adherencija na mere sekundarne prevencije (uključujući DAPT) posle AKS ne prati preporuke ESC smernica, nemamo numeričke podatke o nivou neadherencije.

Ovaj izveštaj eksperata iz Centralne i Istočne Evrope osvetliće faktore koji utiču na adherenciju kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom (AKS), sa preporukom kada ih treba targetirati, sa intervencijama koje treba preduzeti a koje su se pokazale kao efikasne, kao i preporučenim inicijativama koje mogu maksimalno doprineti daljem širenju primene navedenih intervencija.

Koji faktori uzrokuju neadherenciju kod pacijenata sa AKS?

Loša adherencija je rezultat kompleksne interakcije višestrukih faktora (tabela 4).² Adherencija je složeno zdravstveno ponašanje koje se može objasniti višestrukim faktorima, uključujući faktore koji utiču na pacijentovu motivaciju (kao što su uverenja u vezi sa lekovima

i doživljavanje bolesti), fizički invaliditet i mentalno zdravlje, kao i faktore na nivou sistema (kao što su cena i dostupnost).¹¹ Prema našoj percepciji, u većini slučajeva nedostatak osnovnog znanja o prirodi bolesti i ulozi antitrombotične terapije jesu ključni faktori za adherenciju. Lekari doprinose ovom problemu neuzimanjem u obzir smernica, propisivanjem složene terapije, neprepoznavanjem neadherencije i neidentifikacijom neželjenih dejstava. Sve je više dokaza da mnoge studije potcenuju ozbiljnost neželjenih dejstava. Takođe, kliničari mogu da propuste da prepoznaju neadherenciju u čak polovine svojih pacijenata koji su identifikovani kao neadherentni na osnovu podataka o nepreuzimanju leka iz apoteke.²

Prema istraživanju bugarskog tržišta, vodeće razloge za prekid DAPT tokom prvih tri meseca posle AKS predstavljaju neželjeni događaji (dispneja, krvarenje) i nedostatak znanja pacijenta u vezi sa bolešću. Posle trećeg meseca, nedostatak znanja u vezi sa bolešću i prekid zdravstvenog osiguranja postaju glavni razlozi niske adherencije.

U Srbiji je u toku lokalna prospektivna neintervencijska studija (ADHERE-S) na uzorku od 250 konsekutivno uključenih pacijenata sa AKS u 9 referentnih centara tercijarne ili sekundarne zdravstvene zaštite, sa ciljem ispitivanja perzistencije i adherencije na tikagrelor tokom 12 meseci po otpustu iz bolnice. Pored popunjavanja test liste (CRF) od strane lekara/ispitivača i njegove ocene razloga neadherencije, korišćenje tri upitnika za pacijente (za ispitivanje perzistencije, adherencije i životnih navika) daje ovom ispitivanju dodatnu dimenziju – sagledavanje perspektive pacijenta. Rezultati studije se očekuju krajem 2019. godine.

Pružaoци zdravstvenih usluga/Stručna udruženja

U opisu osnovnog edukacionog kurikuluma za kardiologa, Evropsko kardiološko udruženje (ESC) detaljno definiše potrebno znanje u pogledu sekundarne preven-

cije, uključujući procenu i upravljanje kardiovaskularnim rizicima, kao i pružanje odgovarajuće prevencije pacijentima sa KVB. Međutim, upitno je da li su takvi zahtevi deo edukacionih ciljeva većine kardiologa ili specijalistički orijentisanih zdravstvenih radnika obučavanih u Evropi. Ovaj procep u znanju i motivaciji važi i za lekare opšte prakse i nekardiološke zdravstvene radnike, i potrebno ga je rešiti specifično ciljanom obukom. U nekim zemljama Centralne i Istočne Evrope, kontinuirana medicinska edukacija je obavezna i vrše je akreditovane ustanove, dok se u drugim formalno ne sprovodi ili nije primenljiva za sve specijalnosti. Štaviše, decenijama puno pažnje i mnogo resursa bilo je usmereno na podsticanje lekara i pružalaca usluga da medicinski tretman što više izmeste iz skupog bolničkog u jeftinije ambulantno lečenje. Među najvažnijim merilima za ocenjivanje uspeha ovog poduhvata jeste skraćanje dužine boravka u bolnici, rani otpust čak i direktno iz jedinica intenzivne nege, iako realne uštede nisu jasno dokazane. To ostavlja ograničeno vreme za razmenu informacija i edukaciju. Takođe, ne omogućava optimizaciju stratifikacije rizika i terapiju sekundarne prevencije, posebno titraciju doze leka pre otpuštanja iz bolnice.¹

Razmena iskustava između interventnih/kliničkih kardiologa i lekara opšte prakse putem interaktivnih diskusija u vezi sa slučajevima jeste inicijativa koja bi mogla da ima pozitivan uticaj na kompetentnost zdravstvenih radnika. Prevod zvaničnih smernica na lokalni jezik takođe je korak napred ka njihovom boljem razumevanju i primeni u rutinskoj kliničkoj praksi.

Nedostaci zdravstvenih sistema

DAPT koji je propisao interventni kardiolog prati se u kliničkoj kardiološkoj jedinici i ogleda se u izveštaju na otpustu u Hrvatskoj. U većini zemalja DAPT se propisuje u jedinici za urgentna stanja pre PKI (perkutane koronarne intervencije). Bolnice su razvile sopstvenu standardnu otpusnu listu za svakog pacijenta koji je bio podvrgnut PKI. Na nacionalnom nivou nema standardizovane generičke otpusne liste.

Metode organizovanja brige o pacijentima sa KVB, naročito programi rehabilitacije i sekundarne prevencije, variraju u raznim evropskim zemljama.³ Koordinacija i saradnja između bolničkih kardiologa (interventnih i kliničkih) i ambulantnih specijalista, uključujući lekare opšte prakse, nije dobro uspostavljena. Uloga medicinskih sestara je nedovoljno iskorišćena.

U praksi postoje dva glavna tipa rehabilitacionih programa: rehabilitacija bolničkog i vanbolničkog pacijenta. U poslednje vreme sve više pažnje posvećuje se hibridnoj rehabilitaciji i programima koje koordinišu medicinske sestre.³

Mnoge studije su pokazale da su rehabilitacija, edukacija i kontrola faktora rizika povezani sa poboljšanom prognozom i kvalitetom života kod pacijenata sa KVB. Takve mere su takođe ekonomične i napredne u pogledu uštede troškova po dobijenoj godini života u poređenju sa drugim ustanovljenim intervencijama koje se koriste u današnjoj medicini. Sekundarna prevencija i kardiološka rehabilitacija preporučene su od strane ESC i ame-

ričkih kardioloških udruženja u lečenju koronarne arterijske bolesti (KAB). Sveobuhvatni programi rehabilitacije/sekundarne prevencije danas se smatraju standardnim delom upravljanja pacijentima sa KAB ili srčanom insuficijencijom (SI), naročito onima koji su imali AKS i/ili revaskularizaciju miokarda. Pokazalo se da su sekundarne preventivne mere preduzete kao deo sistemati-zovanih programa rehabilitacije posle KV događaja posebno važne i isplative.³

Pacijenti koji učestvuju u sveobuhvatnim programima rehabilitacije/sekundarne prevencije značajno češće dosegnu ciljeve navedene u smernicama za KVB. Duži programi rehabilitacije mogu da budu efikasniji u pogledu kontrole faktora rizika kao i smanjenja rizika od KV.³

Veliki problem leži u tome što u nekim zemljama kardiorehabilitacija u bolnici praktično ne postoji, dok se ambulantna rehabilitacija generalno premalo koristi ili je zakasnela.

Mali broj pacijenata sa AKS nije otpušten kući već je prebačen u ustanovu za dugoročni tretman. Ovi pacijenti su obično polimorbidi, često pate od demencije i koriste od intenzivnog DAPT je manje izvesna; ovi pacijenti su obično lečeni ASA monoterapijom.¹²

Kako je prosečna dužina bolničkog boravka za pacijenta sa AKS oko 4 dana, i uzimajući u obzir ogromno radno opterećenje bolničkih interventnih/neinterventnih kardiologa i medicinskih sestara, često ne postoji optimalna posvećena edukacija pacijenata o promenama u načinu života, terapijskoj adherenciji i upornosti. Na primer, u Hrvatskoj se samo 14–35% pacijenata podvrgava vanbolničkoj rehabilitaciji srca posle akutnog IM. Mali broj pacijenata sa AKS biva direktno prebačen na rehabilitaciju. Gotovo svi pacijenti dobijaju preporuku za rehabilitaciju srca na otpusnoj listi, iako su liste čekanja dugačke i rehabilitacija se vrši 6–8 meseci posle AKS. Ambulantna kardiorehabilitacija je nedovoljno korišćena jer uopšteno nije popularna kod pacijenata – postoji samo jedna organizovana institucija u Hrvatskoj. Većina post-AKS pacijenata u zemljama Centralne i Istočne Evrope ima 1-2 kontrole radi praćenja kod bolničkog/ambulantnog kardiologa. Briga o ovim pacijentima stavljen je u ruke lekara opšte prakse.

Studija koja je procenila efikasnost trogodišnje multifaktorske edukacione i bihejvioralne intervencije koordinisane od strane kardiologa (sastanci koji uključuju fizičku vežbu i edukativne seanse, koji se održavaju jednom mesečno u prvih 6 meseci, a zatim na svakih 6 meseci) u grupi pacijenata posle akutnog IM pokazala je da je intervencija bila povezana sa zdravijim načinom života, boljom adherencijom prema propisanim lekovima, poboljšanom kontrolom faktora rizika i boljom prognozom (na primer, značajno smanjenje za 48% rizika od nefatalnih IM i smanjenje za 33% rizika od smrti usled KV uzroka, IM ili moždanog udara).³

U 2013. Poljsko kardiološko društvo objavilo je izveštaj pod naslovom „Optimalni model sveobuhvatne rehabilitacije i sekundarne prevencije“, koji opisuje model jedinstveni sistem upravljanja i pružanja sveobuhvatne rehabilitacije i sekundarne prevencije u celoj Poljskoj. Procenjeno je da bi uvođenje ovog sistema u celoj zemlji, pod uslovom da pokriva samo 50% pacije-

nata smanjilo godišnji broj smrtnih slučajeva za 2.172, broj IM za 2.486, broj procedura revaskularizacije miokarda za 8.869, a broj prijema u bolnicu zbog kardioloških problema za 15.218. Štaviše, pokazalo se da je predloženi sistem visoko isplativ.³

Specijalistička kardioterapija za vanbolničke pacijente

Studije koje su procenjivale efikasnost sistematizovanih režima lečenja sa čestim kontrolnim posetama radi praćenja posle IM pokazale su visok stepen adherencije pacijenata na terapijska uputstva i smanjenu incidencu KV događaja. Svaki pacijent posle IM mora da ide na konsultacije sa kardiologom. Pored fizičkog pregleda, uzimanja istorije bolesti, merenja krvnog pritiska, elektrokardiografije, ehokardiografije i analize rezultata drugih ispitivanja, takva konsultacija treba da uključi procenu i, po potrebi, optimizaciju trenutno uzimanih lekova.³

Pacijenti bi trebalo da imaju najmanje 2 kardiološke konsultacije u prvoj godini posle IM (broj i učestalost tih konsultacija zavise od kliničkog statusa pacijenta).³

U Poljskoj je visok stepen mortaliteta po otpuštanju iz bolnice rezultat navedenih faktora: neadekvatnog načina života, prekidanja ili neredovnog uzimanja lekova, loše kontrole faktora rizika (što je uglavnom uzrokovano nedostatkom pristupa programima kardiološke rehabilitacije/sekundarne prevencije), nedovoljnog pristupa specijalističkoj kardioterapiji po otpustu iz bolnice, nedovoljne dostupnosti hirurškog lečenja IBS i njenih komplikacija, pratećih bolesti ili drugih rizika.³

Faktori u vezi sa pacijentom

Percepcija neophodnosti lečenja

Loša percepcija prirode bolesti i potrebe za lečenjem jeste eksplicitan primarni razlog neadherencije u velikom broju studija.¹³⁻¹⁸

Jedan od primarnih razloga za ovaj faktor jeste to što, iako je važno da se ovo reši u ranom toku terapije da bi se osigurali inicijacija i formiranje navika, opseg dodatnih „faktora“ koji mogu da utiču na percepciju neophodnosti terapije tokom vremena znači da je pojačanje uverenja tokom trajanja terapije važno za održavanje pozitivnog ponašanja u pogledu adherencije.

Obezbeđivanje informacija o uticaju lečenja na njihovo stanje, uključujući očekivanja u vezi sa ishodom i kako bi mogli da se osećaju, povezivanje lečenja sa stvarnim, opipljivim ishodima za pojedinca važno je da se obavi na početku uzimanja (npr. DAPT) terapije.

Ključni faktori za razmatranje u vezi sa povećanjem znanja nisu samo pružanje informacija već i provera relevantnosti i razumevanja, i pomoć pacijentima da prihvate ono što im se govori. Stoga, ključne mogućnosti za poboljšanje informisanja prilikom otpuštanja iz bolnice uključuju:

- Pružanje pravih informacija u pravom trenutku – previše informacija odjednom, naročito posle potencijalno 'traumatskog' događaja ili dijagnoze, povećava rizik da se ključne tačke propuste ili ne shvate u potpunosti;

- Provera razumevanja – kratke tehnike kao što je pojašnjenje;
- Posvećeno optimalno vreme za razmenu informacija.

Intervencije, uključujući i kratku kontrolnu posetu radi praćenja posle otpusta, pokazale su da su od pomoći u poboljšanju shvatanja i adherencije.^{19,20} Intervencija koju vodi medicinska sestra sa posetama radi edukacije i savetovanja značajno je povećala znanje o bolesti, faktorima rizika i adherenciju na preporučene promene načina života. Učesnici su pokazali poboljšano fizičko i mentalno zdravlje tokom 12 nedelja.

Poboljšanje adherencije na DAPT može se postići i obrazovnim brošurama, koje naglašavaju važnost kardiološke rehabilitacije posle AKS i 12-mesečnog trajanja DAPT i koje se daju pacijentu prilikom otpuštanja iz bolnice, kao i tokom prve godine posle incidenta – korišćenja praksa, na primer, u Hrvatskoj, Bugarskoj, Srbiji. Raspoloživost edukativnih materijala u vezi sa AKS tokom celog toka bolesti jeste veoma važna – u bolnici, u kardiološkoj ambulanti, u ordinaciji lekara opšte prakse, onlajn (na primer, Obrazovni internet sajt za pacijente). Obrazovni materijal za rođake pacijenata sa AKS takođe bi bio od koristi.

Sve to ukazuje na važnost razgovora između pacijenta i kardiologa pre otpusta u vezi sa prirodom AKS, neophodnošću promena načina života, adherencijom na terapiju i posledicama nepridržavanja preporuka.

Pacijente treba savetovati da kontaktiraju svog lekara u slučaju bilo kakvih neželjenih dejstava.

U slučaju da pacijent doživi neželjeno dejstvo, nadležni lekar će ponovo proceniti odnos korist/rizik. U slučaju da je odnos i dalje pozitivan, lekar će jasno objasniti dugoročne koristi od uzimanja DAPT u pogledu ishoda, u odnosu na kratkoročnu neprijatnost, kako bi motivisao pacijenta da nastavi sa lečenjem.

Zaboravljanje

Na pacijentovu sposobnost da se pridržava propisane terapije loše utiče ako ne može da se seti da je uzme.

Ponudite alatke i sredstva za podsećanje kako biste pospešili redovno uzimanje lekova i smanjili verovatnoću zaboravljanja.

- Bočice za pilule
- Intervencija koja cilja zaboravljanje, pomoću slanja SMS podsetnika povezana je sa znatno višim nivoom adherencije u intervencijskoj grupi, u poređenju sa kontrolnom grupom.²¹ U Bugarskoj, Program edukacije i adherencije za pacijente sa AKS, koji uključuje podsećanje putem telefonskog poziva 5 dana pre pacijentovog odlaska po novu količinu leka, a zatim SMS podsetnik na dan očekivanog odlaska u apoteku, doveli su do značajnog poboljšanja adherencije prema antitrombotičnoj terapiji.

Cena

Nedostatak finansijskih sredstava i neadekvatni prihodi za pokrivanje finansijskih troškova u sprečavanju ili lečenju povreda ili bolesti, utiču na mogućnost pacijenta da se pridržava terapije.

Višestruke studije identifikovale su troškove lečenja kao faktor povezan sa neadherencijom,^{22,23,24} a takođe je citiran kao razlog prekidanja.^{5,14,25,26,27,28} U mnogim od tih studija, ovo je bilo samoprijavljeno, dok je otkriveno da su u drugima prisustvo zdravstvenog osiguranja, farmakološkog zajedničkog osiguranja i pune pokrivenosti u pogledu zdravstvene zaštite za pacijente sa niskim primanjima, ipak bili povezani sa prekidom i neadherencijom. Uticaj troškova na adherenciju varira od prekida upotrebe lekova, nedovoljne upotrebe i režima eksperimentisanja. Pored toga, kada se troškovi svih lekova uzimaju u obzir u celini, izbori se mogu vršiti na osnovu percepcije pacijenata o neophodnosti svakog leka ili izvršiti prebacivanje na generički lek koji se smatra jeftinijim.

Kako i kada možemo da podržimo pacijente?

Proaktivni dijalog stručnih kardioloških društava sa nadležnim organima/institucijama koji obezbeđuju sredstva za refundiranje jeste ključ za obezbeđenje dostupnosti savremene DAPT- terapije.

Programi podrške pacijentima koje pružaju farmaceutske kompanije takođe mogu da smanje ekonomske prepreke za adherenciju prema DAPT.

Preporuke za unapređenje adherencije na DAPT

Utvrđeno je da određeni broj intervencija značajno poboljšava adherenciju kod pacijenata sa AKS kojima su propisani oralni antitrombotični agensi, uključujući poboljšanu adherenciju na preporučene promene u načinu života. Zauzvrat se poboljšava fizičko i mentalno zdravlje pacijenta.

Nekoliko intervencija koje ciljaju faktore na koje je moguće uticati, mogu se primeniti u zemljama Centralne i Istočne Evrope:

Zdravstveni radnici/Naučna udruženja

- Implementacija kontinuirane medicinske edukacije kardiologa, lekara opšte prakse i medicinskih sestara fokusirane na značaj implementacije smernica.
- Uspostavljanje obrazovne mreže koja povezuje centar za PKI –ambulantnog kardiologa – lekara opšte prakse

Stručna udruženja treba da preuzmu vodeću ulogu u pružanju praktično orijentisane edukacije o praćenju pacijenata posle AKS za lekare opšte prakse – npr. seanse ključnih pitanja na konferencijama lekara opšte prakse (koje se takođe mogu snimiti i postaviti na veb-platforme), brošure sa pitanjima i odgovorima za lekare opšte prakse.

- Razgovor kardiologa i pacijenta pre otpuštanja iz bolnice mora da bude obavezan.
- Bolničke otpusne liste treba standardizovati i uključiti jasna uputstva o lečenju posle otpusta: broj i vreme zakazivanja kardioloških konsultacija, lečenje sa fokusiranjem na dugotrajnost.

Zdravstveni sistem

- Kardiološka udruženja treba da intenziviraju dijalog sa institucijama i daju prioritet ciljevima u vezi sa brigom o pacijentima posle AKS.
- Komuniciranje argumenata o troškovnoj efikasnosti pravovremene i punopravne kardiovaskularne rehabilitacije, uključujući edukaciju pacijenata, pristup lečenju, od fundamentalnog je značaja za uspeh.
- Farmaceutska industrija je spremna da bude, a u nekim zemljama je već ustanovljena kao konstruktivan partner u takvom dijalogu.

Pacijenti

- Izgradnja percepcije o hroničnom karakteru bolesti i potrebe za dugotrajnom DAPT terapijom je od ključnog značaja u vrlo ranoj fazi posle AKS i mora da započne već u bolnici, kroz strukturisane edukativne seanse koje vode medicinske sestre (lekari takođe treba da budu uključeni).
- Edukativni materijali za pacijente: jednostavne prezentacije, interaktivne aplikacije, čitljive i razumljive brošure (npr. format pitanja i odgovora: šta je AKS, zašto se izvodi PKI, zašto moraju da se uzimaju različite vrste lekova, kako oni deluju, koje vrste neželjenih dejstava se mogu očekivati i kakva je korist)
- Brošure za rođake i negovatelje takođe mogu da budu od koristi.

Na osnovu raznovrsnosti zdravstvene infrastrukture i kulture zdravlja pacijenta, po otpuštanju pacijenta iz bolnice mogu da se organizuju dodatne grupne edukativne seanse uživo ili preko interneta. Edukativni veb-sajtovi su relevantan izvor informacija za održivu adherenciju na terapiju za mlađe pacijente. Edukacija će pacijenta učiniti učesnikom procesa informisanog donošenja odluka i podstaći će poverenje između nadležnog lekara i pacijenta. Alati za podsećanje su relevantni za korišćenje približno u vreme prvog očekivanog dolaska pacijenta po novi recept propisanog leka, a primeri su: bočice za pilule, kalendari za lekove, mesečne SMS poruke ili telefonski pozivi radi podsećanja.

Ključne poruke

- Neadherencija kod pacijenata sa AKS povezana je sa povećanim morbiditetom, mortalitetom i povećanim troškovima zdravstvene zaštite.
- Kontinuitet brige za pacijente sa AKS mora da bude prioritet politike zdravstvene zaštite.
- Multidisciplinarni timovi moraju da razvijaju moderne programe sekundarne prevencije koji će odražavati zdravstvenu zaštitu i kulturnu postavku u svakoj zemlji.
- Kontinuirana medicinska edukacija kardiologa, lekara opšte prakse i medicinskih sestara fokusirana na značaj implementacije smernica predstavlja kamen temeljac za poboljšanje ishoda pacijenta.
- Ciljanje odgovarajućih faktora adherencije koji su povezani sa pacijentom, u pravom trenutku, imaće najveći uticaj.

- Nove tehnologije mogu da dodaju vrednost u unapređenju adhezencije pacijenata.

Acknowledgment

Odsustvo konflikta interesa vezano za pisanje ovog teksta.

Autori su dali saglasnost za publikovanje teksta u lokalnim stručnim časopisima na lokalnom jeziku, u cilju dalje lakše komunikacije široj stručnoj javnosti sadržaja ovog izveštaja, na nivou svake CEE zemlje.

Literatura

- Piepoli MF, Corra U, Dendale P. Challenges in secondary prevention after acute myocardial infarction: A call for action *European Journal of Preventive Cardiology* 2016; 23(18): 1994–2006. doi: 10.1177/2047487316663873
- Thakkar JB, Chow CK. Adherence to secondary prevention therapies in acute coronary syndrome. *Med J Aust* 2014; 201(10): S106-9.
- Jankowski P, Gasior M, Gierlotka M. Coordinated care after myocardial infarction *Kardiologia Pol* 2016; 74: 800-811.
- Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. 2003: World Health Organization.
- Czarny MJ, et al. Adherence to dual antiplatelet therapy after coronary stenting: a systematic review. *Clinical Cardiology* 2014; 37(8):505-513.
- Cutlip DE, et al. Thrombotic Complications Associated With Early and Late Nonadherence to Dual Antiplatelet Therapy. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2015; 8(3):404-410.
- Boggon R, et al. Clopidogrel discontinuation after acute coronary syndromes: frequency, predictors and associations with death and myocardial infarction—a hospital registry-primary care linked cohort (MINAP-GPRD). *European Heart Journal* 2011; 32(19):2376-2386.
- Czarny MJ, Nathan AS, Yeh RW. Adherence to dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a systematic review. *Clin Cardiol* 2014; 37(8): 505–513. doi: 10.1002/clc.22289
- Kotseva K, Wood D, De Bacquer D. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23(6):636-48. doi: 10.1177/2047487315569401
- Widimsky P, Toušek P, Toušek F. Barriers in the implementation of guidelines for acute coronary syndromes. Focus on anti-platelet therapy. *Cor et Vasa* 2017; 59: e240 – e245.
- Jackson C. et al. Applying COM-B to medication adherence. *Eur Health Psychol* 2014; 16:7-17.
- Oldgren J, Wallentin L, Alexander JH. New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal* 2013; 34:1670-1680.
- Allen LaPointe N.M. et al. Association between patient beliefs and medication adherence following hospitalization for acute coronary syndrome. *American Heart Journal* 2011; 161:855-863.
- Ali RC, et al. Age and persistent use of cardiovascular medication after acute coronary syndrome: results from medication applied and sustained over time. *Journal of the American Geriatrics Society* 2009; 57:1990-1996.
- Sud A, et al. Adherence to medications by patients after acute coronary syndromes. *Annals of Pharmacotherapy* 2005; 39: 1792-1797.
- Grace SL, et al. A prospective comparison of cardiac rehabilitation enrolment following automatic versus usual referral. *Journal of rehabilitation medicine: official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine* 2007; 39:239.
- Reges O et al. Illness cognition as a predictor of exercise habits and participation in cardiac prevention and rehabilitation programs after acute coronary syndrome. *BMC public health* 2013; 13:956.
- Garavalia L, et al. Exploring patients' reasons for discontinuance of heart medications. *The Journal of Cardiovascular Nursing* 2009; 24(5): 371.
- Housholder-Hughes SD, et al. Evaluation of a postdischarge coronary artery disease management program. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners* 2015; 27:371-378.
- Ho PM, et al. Multifaceted intervention to improve medication adherence and secondary prevention measures after acute coronary syndrome hospital discharge: a randomized clinical trial. *JAMA Internal Medicine* 2014; 174:186-193.
- Khonsari S, et al. Effect of a reminder system using an automated short message service on medication adherence following acute coronary syndrome. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2015;14(2):170-9.
- Bi Y, et al. Evidence-based medication use among Chinese patients with acute coronary syndromes at the time of hospital discharge and 1 year after hospitalization: results from the Clinical Pathways for Acute Coronary Syndromes in China (CPACS) study. *American Heart Journal* 2009; 157:509-516.
- Muntner P, et al. Predictors of low clopidogrel adherence following percutaneous coronary intervention. *The American Journal of Cardiology* 2011; 108:822-827.
- Tuppin P, et al. Evidence-based pharmacotherapy after myocardial infarction in France: adherence-associated factors and relationship with 30-month mortality and rehospitalization. *Archives of Cardiovascular Diseases* 2010; 103:363-375.
- Cross J. Antiplatelet therapy for improving post-PCI outcomes: interpreting current treatment guidelines for optimal management of the post-ACS patient. *The American Journal of Managed Care* 2009; 15(2 Suppl):S48-53.
- Spertus JA, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement results from the PREMIER registry. *Circulation* 2006; 113:2803-2809.
- Dehghani P, et al. Southern Saskatchewan Ticagrelor Registry experience. *Patient Preference And Adherence* 2014; 8:1427-1435.
- Melloni C, et al. Predictors of early discontinuation of evidence-based medicine after acute coronary syndrome. *The American Journal of Cardiology* 2009; 104:175- 181.

Fourth Universal Definition of Myocardial infarction

Aleksandar Lazarević^{1,2,3}

¹University of Banja Luka, Faculty of Medicine, Banja Luka, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina; ²University Clinical Center of the Republic of Srpska, Division of Cardiovascular Diseases; ³Cardio Internal Medicine Outpatient Clinic, Banja Luka.

Abstract

The fourth Universal Definition of Myocardial infarction was necessary for several reasons, including the superiority of high-sensitive troponin (cTn) that changed evaluation of myocardial infarction. Even though myocardial injury is a prerequisite for the diagnosis of myocardial infarction in terms of myocardial ischemia, it is also an entity in itself. Two most important parts of this concepts include: 1. presence of myocardial injury and 2. evidence of the presence or absence of acute myocardial ischaemia. Presence of myocardial injury is defined with raised cTn concentrations above 99th percentile upper reference limit. A rising and/or falling pattern of cTn values indicates acute myocardial injury, whereas chronic myocardial injury is characterized by continuing elevated cTn values (less than 20% variation). The Fourth universal definition of myocardial infarction retains the five types of myocardial infarction, as described in the Third universal definition of myocardial infarction, though with modifications. The five types of myocardial infarction represent five separate situations that produce myocardial ischaemia and myocardial necrosis and have different pathological findings, clinical presentation, prognosis, and the treatment strategies.

Key words

myocardial infarction, myocardial ischaemia, troponin, percutaneous coronary intervention, coronary artery bypass

The Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction was recently simultaneously published in the Journal of the American College of Cardiology,¹ Circulation,² European Heart Journal,³ and Global Heart,⁴ and was necessary for many reasons, including the superiority of high-sensitive cardiac troponin (cTn).

Although the clinical criteria for MI have not been changed, cTn assays changed the way in which the evaluation of MI proceeds. In the setting of myocardial ischaemia, myocardial injury detected by abnormal cTn levels represents a precondition for the diagnosis of MI.

Even though myocardial injury is a prerequisite for the diagnosis of myocardial infarction (MI) it is also an entity in itself and is now considered a separate condition.⁵ The most important part of this concept includes: 1. Presence of myocardial injury and 2. Evidence of the presence or absence of acute myocardial ischaemia.

Presence of myocardial injury is defined with raised cTn concentrations above the 99th percentile upper reference limit (URL). The pattern of rising and/or falling values of cTn shows that the injury can be an acute one, when the cTn value is above 99th percentile URL. When cTn value is constantly elevated (less than 20% variation), we say it is a chronic injury.

Myocardial injury can be caused by different conditions like sepsis, infection and kidney diseases and other conditions in patients with raised cTn values. For example, a patient with Takotsubo syndrome may show a rising and falling pattern of cTn values resulting from myocardial

injury. Negative prognosis refers to a significant number of patients suffering from chronic renal failure with low grade myocardial injury presented with low grade steadily raised cTn values.

However, percutaneous coronary intervention (PCI) and coronary artery bypass grafting (CABG) procedures and/or complications related to the procedure can be the cause of elevated cTn values.

An acute myocardial injury with acute myocardial ischaemia corresponds to the clinical definition of MI. The Fourth Universal Definition of Myocardial infarction retains the five types of MI as described in the third Universal Definition of Myocardial Infarction, though with modifications.⁶

The five types of acute MI compose five separate situations that produce myocardial ischaemia and myocardial-cell death and have different pathological findings, clinical presentation, prognosis and treatment strategies.⁷⁻⁹

Type 1 MI is defined by an acute coronary atherosclerotic plaque rupture or erosion accompanied by intraluminal thrombosis. On the basis of ECG findings is classified as a ST elevation MI (STEMI) or a non-ST elevation MI (NSTEMI).

Type 2 MI includes patients with evidence of acute myocardial ischaemia who do not have atherosclerotic plaque rupture or erosion but instead have an imbalance of myocardial oxygen supply and demand. The causes of Type 2 MI may include cardiogenic shock, anaemia, arrhythmias, coronary spasm, coronary embolism, coronary dissection

and other causal factors. Patients with Type 1 MI usually need to be treated by urgent invasive approach, whereas patients with Type 2 MI may present with other causes of symptoms so that an early invasive approach is not recommended, it can even be harmful. In patients with Type 2 MI, illness that has led to the ischemic imbalance of oxygen supply and demand should be treated by blood transfusion, volume adjustment, heart rate control, respiratory support.

Type 3 MI includes patients demonstrating signs and symptoms of myocardial ischaemia, with sudden cardiac death before a blood sample can be obtained or patients with evidence of MI by autopsy.

Type 4 MI includes patients with coronary intervention (PCI) - related MI (Type 4a) arbitrarily defined by elevation of cTn values >5 times the 99th percentile URL in patients with normal baseline values.¹⁰⁻¹¹ In patients with elevated pre-procedure cTn in whom the cTn levels are stable ($\leq 20\%$ variation) or falling, the post-procedure cTn must rise by >20%. However, the absolute post-procedural value must still be at least five times the 99th percentile URL. Subtypes of PCI related MI also include stent/scaffold thrombosis (Type 4b), documented by angiography or autopsy or in-stent restenosis (Type 4c).

With CABG procedure, the following factors can cause procedural myocardial injury: myocardial preservation, direct traumatic injury to the myocardium and any possible ischemic injury. Therefore, cTn elevation values are expected after any CABG procedure.

To diagnose type 5 MI, use cTn value > 10 times the 99th percentile URL as the cut-point in the first 48 h following CABG, that occurs from a normal baseline cTn value (≥ 99 th percentile URL), along with ECG, angiographic or imaging finding of new myocardial ischaemia.¹¹

For both types 4 and 5, the serum marker of a MI must be supported by either ECG or imaging changes indicative of ischaemia. In the case of a CABG-related MI, this could also include evidence of coronary-graft occlusion.

A new section on Takotsubo syndrome is also included. With approximately 1-2% of patients with suspected STEMI, Takotsubo syndrome (TTS) can mimic MI. Emotion or physical stressors trigger TTS and above 90% of patients are women in their postmenopausal period. The rise and fall of cTn values support an acute myocardial injury; high catecholamine surges are known to primarily trigger cTn release from cardiomyocytes.

It is more and more recognized that some patients with MI do not have angiographic obstructive CAD. Clinically

significant coronary arterial obstruction is defined as stenosis $\geq 50\%$ of a major epicardial vessel luminal diameter. It is said that these patients have suffered from MI but they do not have coronary arterial narrowing. Such patients are described by the term MINOCA that is myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. It is more frequent in women and commonly presents NSTEMI rather than STEMI.

The Consensus Document on the Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction also provides an extensive amount of detailed information about analytic issues of cTn, the use of ECG, and suggests the importance of imaging for diagnosing myocardial injury and MI in situations where diagnosis is ambiguous.

References

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). J Am Coll Cardiol 2018; 72:2231-64.
2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). Circulation 2018;138:e618-e651.
3. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Eur Heart J 2018;Aug 25:[Epub ahead of print].
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). Glob Heart 2018;Aug 23:[Epub ahead of print].
5. Thygesen K. What's new in the Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction. Eur Heart J 2018;39:3757-58.
6. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J 2012;33:2551-67.
7. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2018;39:119-77.
8. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016;37:267-315.
9. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014; 64:e139-e228.
10. Zeitouni M, Silvain J, Guedeney P, et al. Periprocedural myocardial infarction and injury in elective coronary stenting. Eur Heart J 2018;39:1100-9.
11. Thygesen K, Jaffe AS. The prognostic impact of periprocedural myocardial infarction and injury. Eur Heart J 2018;39:1110-12.

Sažetak

Četvrta univerzalna definicija infarkta miokarda je bila potrebna iz više razloga, uključujući i superiornost visokosenzitivnog troponina (cTn) koji je promijenio evaluaciju infarkta miokarda. Iako je lezija miokarda preduslov za dijagnozu infarkta miokarda u uslovima ishemije miokarda, ona predstavlja i poseban entitet. Dva najvažnija dijela novog koncepta čine: 1. postojanje miokardne lezije i 2. dokaz postojanja ili nepostojanja ishemije miokarda. Miokardna lezija je definisana kao porast koncentracije cTn iznad 99. percentile gornje referentne granice. Lezija može biti akutna, ukoliko se registruje porast i pad koncentracije cTn, ili hronična, ukoliko je cTn konstantno povišen (sa manje od 20% varijacija koncentracije). Četvrta univerzalna definicija infarkta miokarda je zadržala podjelu na pet tipova infarkta miokarda, koja je bila opisana u Trećoj univerzalnoj definiciji infarkta miokarda, uz odgovarajuće modifikacije. Pet tipova infarkta miokarda predstavljaju pet odvojenih situacija koje dovode do ishemije miokarda i nekroze miocita i imaju različite patološke nalaze, kliničku prezentaciju, prognozu i strategiju liječenja.

Ključne reči: myocardial Infarction, myocardial Ischemia, percutaneous coronary Intervention, troponin, sepsis, coronary artery bypass, diagnostic imaging, electrocardiography

Severe asymptomatic aortic stenosis and silent coronary disease: a case report

Marko Banović^{1,2}, Milan Nedeljković^{1,2}, Miodrag Jovanović³

¹Cardiology Dpt, Clinical Center of Serbia, ²Medical Faculty Belgrade, ³Veliko Gradiste Hospital

Abstract

We present an asymptomatic patients with bicuspid aortic stenosis referred for echocardiographical assessment of severity and stress testing and to evaluate future therapeutic approach.

Keywords

asymptomatic aortic stenosis, bicuspid valve, stress testing

Introduction

Aortic stenosis (AS) is the most common heart valve disease in developed countries^{1,2}. While in patients with symptomatic AS aortic valve replacement (AVR) is indicated and is the only life-saving procedure^{1,2,3}, there is no consensus on whether or how to treat asymptomatic patients with hemodynamically significant AS. Especially might be difficult decision in patients with severe AS and bicuspid aortic valve as these patients are typically younger and often with present concomitant aortic disease⁴.

There is also no data on the prevalence of silent/latent coronary artery disease (CAD) in asymptomatic patients with severe AS, although concomitant CAD influence the choice and the timing of AVR in these patients. Exercise testing has a role to evaluate symptomatic status, but also for risk stratification^{1,2}. Yet, exercise testing are underperformed in these patients in everyday clinical practice, maybe due to the unfounded risk of potential adverse event during testing.

Here we show a case of a asymptomatic patient with bicuspid aortic valve and AS who has been referred to our hospital to evaluate the severity of AS and the status of the patient, as well as to determine further therapeutic approach.

Case report

A 46 year old male, moderately physically active, has been referred to our hospital to evaluate the severity of AS and his objective status, as well as to determine further therapeutic approach. Echocardiographic exam from right parasternal view and short axis left parasternal view revealed severe AS (figure 1 and 2) and the existence of bicuspid aortic valve. Left ventricular ejection fraction (LVEF) was normal (77.6%) and LV dimensions were within normal range. There were no signs of pulmonary hypertension either.

In order to evaluate his symptomatic status we have performed stress-echo testing on semi-supine

ergobicycle and according to Ramp 15 protocol. An adequate test was performed, a 137 watts load and 92% of maximal predicted heart rate was achieved, while patient remained asymptomatic. No EKG or echo (during or post-exercise) signs of ischemia were detected, nor segmental wall motion abnormalities.

So, after testing it was obvious that we have an asymptomatic patient with severe AS. Now the question was do we send this patient to AVR or we opt for a “watchful waiting” strategy? As patient was relatively young with low STS score (1.321), in concordance with existing ACC/AHA valvular guidelines, as well as in line with patient’s wishes, we recommended AVR. However, preoperative coronary angiography surprised us, and demonstrated significant two-vessel coronary artery disease (RCA and Cx, figures 3 and 4). Finally, patient was scheduled for concomitant coronary by-pass surgery and AVR.

Discussion

Our decision/recommendation to refer patient for AVR, although patients was asymptomatic, was in line with the latest ACC/AHA valvular guidelines from 2017^{2,3}. Comparing to 2014 version, an indication for AVR in asymptomatic patients with severe AS (group C in guidelines) was upgraded from IIB to I (level of evidence C)³. In that sense, this recommendation is not related to the origin of AS (whether it is degenerative AS, rheumatic or bicuspid AS). This change in recommendation in ACC/AHA 2017 guidelines is based on several retrospective studies and registries⁵⁻⁶ which showed that elective AVR is better than AVR after the symptom onset. The fact that the prognosis of AS patients becomes significantly worse ones AS related symptoms are present; mean survival is 2 years⁷. In addition, the recommended time between symptom onset and AVR is within 3 months, which is difficult to implement in most of the countries due to the long waiting lists. And If AVR is being considered in AS patients with bicuspid valve, at this point the adequate

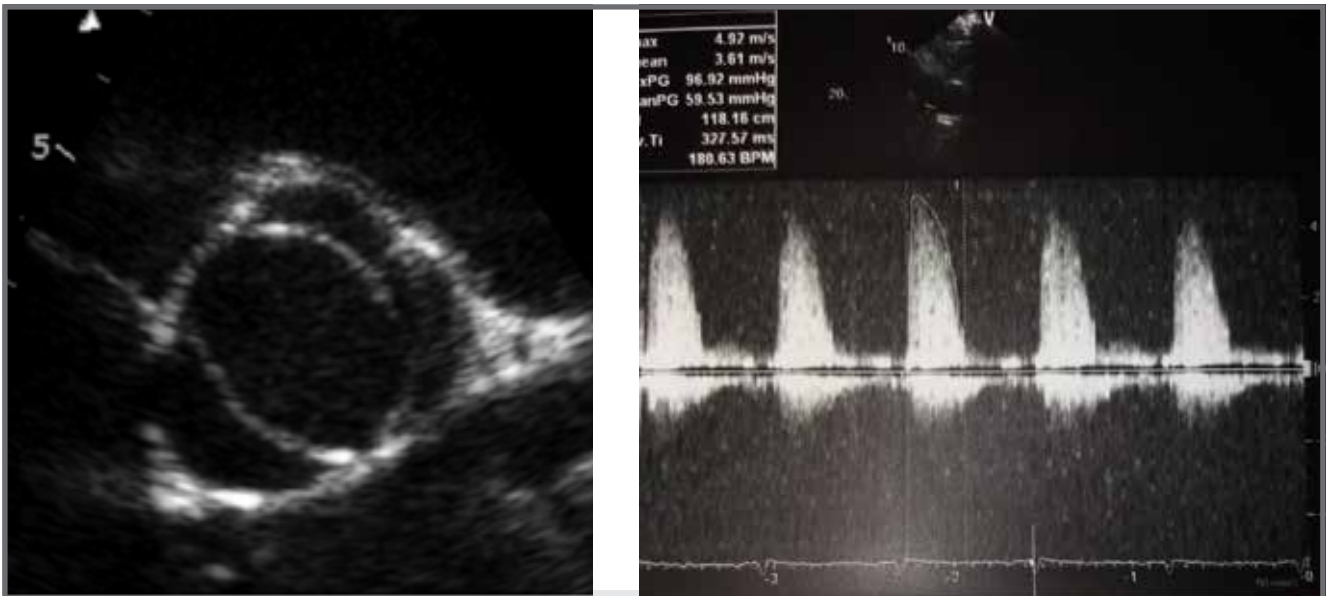


Figure 1. and 2. 2-D and Doppler images of aortic valve and gradient across the valve

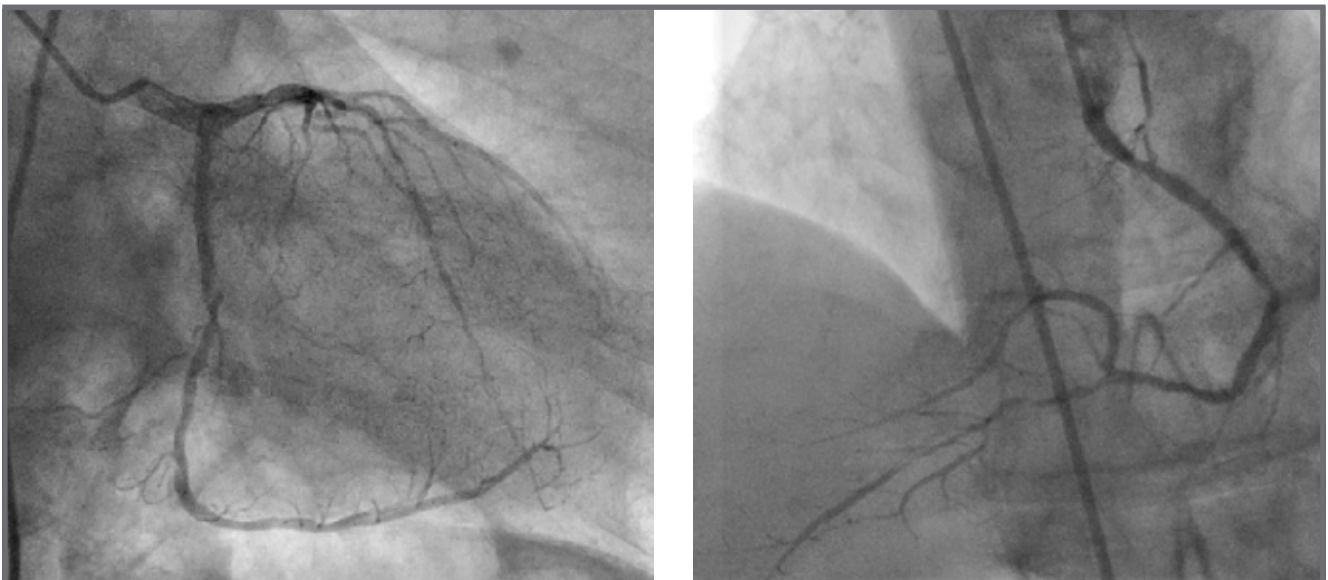


Figure 3. and 4. Coronary angiography images of Right and Circumflex coronary artery

choice would be surgical AVR, as TAVI has not yet been proved (in randomized trials) in low-risk, asymptomatic AS patients with severe AS and bicuspid aortic valve⁸⁻⁹. However, for definite answer whether elective AVR is beneficial in asymptomatic patients with severe AS and normal LVEF we will have to wait for the conclusion of several ongoing randomized trials [AVATAR¹⁰⁻¹¹; EVOLVED (NCT03094143); EARLY-TAVR (NCT03042104)].

This case report is also instructive as it points that it is possible that asymptomatic patient can have severe AS, normal LVEF, to perform normal exercise testing and still to have significant concomitant coronary artery disease (CAD). According to existing data, up to 50% of symptomatic AS patients have CAD¹². What we do not know is what is the prevalence of (silent) CAD in asymptomatic AS patients. This is important as concomitant CAD upgrades the recommendation in a way that AVR is recommended in patients with moderate AS if coronary revas-

cularization by-pass surgery is already indicated. Moreover, unrecognized/silent CAD with coexisting severe AS increase the risk of adverse cardiovascular events.

Exercise testing in patients with valvular diseases is useful in order to unmask latent symptoms and for risk stratification. Given that in patients with severe AS a secondary LV hypertrophy might exist, and with that a secondary/repolarization changes in EKG¹³⁻¹⁴, it is recommended to perform stress-echocardiography because it is more sensitive in detecting concomitant CAD¹². However, sensitivity and specificity of stress-echocardiography in patients with pronounced LV hypertrophy is not very high (55, and 75% respectively)¹². Thus, the real possibility to omit the existence of concomitant CAD probably supports the more frequent use of other imaging methods, namely multislice computed tomography (MDCT) for purposes of screening for CAD in asymptomatic patients with severe AS and normal LVEF.

References

1. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2017). Eur Heart J 2012; 33:2451-2496.
2. Nishimura RA, Otto CA, Bonow R, et al. 2014 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease. J Am Coll Cardiol 2014; 63(22):e60-e185.
3. Nishimura RA, Otto CA, Bonow R, et al. 2017 AHA/ACC focus update of the 2014 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease. Circulation 2017; 135(25):e1159-e1195.
4. Ify Mordi I, Tzemos N. Bicuspid Aortic Valve Disease: A Comprehensive Review. Cardiol Res Practis 2012; 196037.
5. Kang DH, Park SJ, Rim JH, Yun SC, Kim DH, Song JM, et al. Early surgery versus conventional treatment in asymptomatic very severe aortic stenosis. Circulation 2010; 121:1502-1509.
6. Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, et al. Initial surgical versus conservative strategies in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. J Am Coll Cardiol 2015; 66(25):2827-2838.
7. Magne J, Lancellotti P, Pierard LA. Exercise testing in asymptomatic severe aortic stenosis. JACC:Cardiovascular Imaging 2014; 7(2):189-199.
8. Banovic M, Bartunek J, Nikolic SD, Vukcevic V, Aleksandric S, lung B. Percutaneous treatment of aortic valve disease: contemporary overview and future trends. Curr Pharm Des 2017; 23(31):4687-4695.
9. Banovic MD, Nikolic SD. Treatment Strategies in Symptomatic Intermediate, Low-Risk, and Asymptomatic Patients With Severe Aortic Stenosis. Curr Probl Cardiol. 2018; 43(8):335-354
10. Banovic M, lung B, Bartunek J, Asanin M, Beleslin B, Biocina B, et al. Rationale and design of the Aortic Valve replAcemenT versus conservative treatment in Asymptomatic severe aortic stenosis (AVATAR trial): A randomized multicenter controlled event-driven trial. Am Heart J 2016; 174:147-3.
11. Banovic M, lung B, Bartunek J, Penicka M, Vanderheyden M, Casselman F, et al. The Aortic Valve replAcemenT versus conservative treatment in Asymptomatic severe aortic stenosis (AVATAR trial): A protocol update. Am Heart J 2018; 195:153-4.
12. Marwick T, Torelli J, Harjai K, et al. Influence of left ventricular hypertrophy on detection of coronary artery disease using exercise echocardiography. J Am Coll Cardiol 1995; 29:1180-6.
13. Harris CN, Aronow WS, Parker DP, Kaplan MA. Treadmill stress test in left ventricular hypertrophy. Chest 1973; 63:353-8.
14. Ellestad MH, Savitz S, Bergdall D, Teske J. The false positive stress test multivariate analysis of 215 subjects with hemodynamic, angiographic and clinical data. Am J Cardiol 1977; 40:681-5.

Sažetak

Prikazujemo asimptomatičnog pacijenta sa bivelarnom aortnom stenozom koji je upućen na ehokardiografsku procenu težine aortne stenozе, procenu simptomskeg statusa i određivanje daljeg načina lečenja.

Ključne reči: *asimptomatska aortna stenozа, bivelarna valvula, test opterećenja*

Case report – regarding the 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation

Obradovic S^{1,2}, Dzudovic B¹, Djuric I¹

¹Clinic for Cardiology and Emergency Internal Medicine, Military Medical Academy, Belgrade, ²School of Medicine, University of Defense, Belgrade

Abstract

A female 82-year old patient is presented with permanent atrial fibrillation on vitamin K antagonist, who developed traumatic subdural hematoma, which was treated with surgically drainage and who developed pulmonary embolism as a complication. Oral anticoagulant therapy was interrupted after intervention and did not returned, and as a consequence she developed pulmonary embolism (PE), after two months. At admission to our hospital she was decompensated, with high heart rate and relatively small thrombus burden in the pulmonary tree.

Since her CHA₂DS₂-VASc score was 4 and she had acute PE, she had two indications for oral anticoagulant therapy. On the other side, patient had 82 years, recent subdural hematoma, creatinine clearance 32 ml/min and low body mass index 17 kg/m². Treatment of PE was started with unfractionated heparin and continue with enoxaparin 40 mg sc twice daily. After seven days oral anticoagulation with apixaban 5 mg BID was applied as a drug with the best balance between thrombosis prevention and bleeding.

Conclusion. Complex clinical scenarios in patients with AF and PE are very often presented in the real-world praxis. The guidelines for the use of anticoagulant therapy in those patients are the base for the decision of the choice, dose and duration of anticoagulant therapy adjusted to patient characteristics.

Key words atrial fibrillation, anticoagulant therapy, guidelines, pulmonary embolism.

Case report

An eighty-two years old lady was presented to our hospital with the shortness of breath, chest discomfort and progressive fatigue.

Personal history revealed that she had permanent atrial fibrillation for several years and regularly used warfarin, bisoprolol and ramipril for a long time. She also suffered from chronic obstructive lung disease and use bronchodilators from time to time. Her time in therapeutic range was solid and she determined INR monthly. She had 6 out of 10 INR last measurements in the range of 2-3, two were slightly below 2.0 and 2 were slightly above the 3.0 value before the incident. She felt at her home three months ago and because of the strong headache and instability she was examined by the neurologist and in that occasion brain CT-scan was performed. Bilateral subdural haematoma was diagnosed and she was admitted to the neurosurgery ward for the drainage. Because her INR was 2.2, bilateral drainage was performed after two days. After a control

CT-scan, she was discharged to home treatment at the 8-th hospital day. At discharge only ramipril and bisoprolol were prescribed in her discharge letter and advice to visit her cardiologist after one or two months. She was weak and the most of the time she was lying in her bed and rest. One month before admission she become febrile, productive cough developed with the pleural pain. She was admitted to Clinic for pulmonary diseases and pleuropneumonia was diagnosed with positive chest radiography and high C-reactive protein levels and leukocytosis. She was treated 10 days with combination of cephalosporin and aminoglycosides. She was slightly better with near normalization of CRP and leukocytes and she was discharged after 14 days of hospital stay. However, soon after coming home, she become again weak and progressive dyspnea developed.

At admission to our intensive care ward, patient was extremely dyspneic, arterial tension was 110/65 mmHg, heart beats were 127/min and Oxygen saturation was 90% at room air. However, in admission ECG except the tachycardia and biphasic T waves in precordial leads

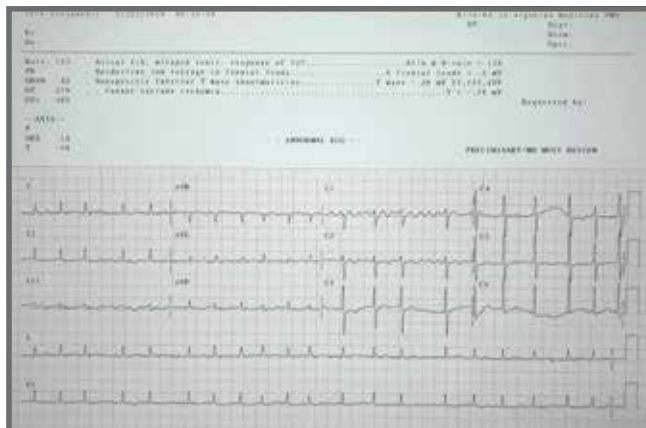


Figure 1A. ECG at admission

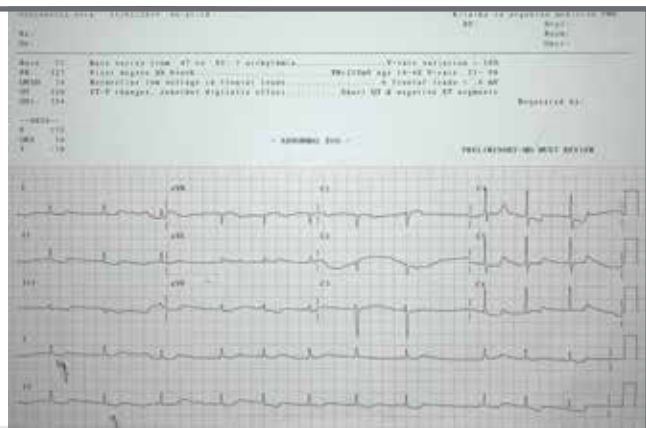


Figure 2A-C. Echocardiography finding at admission

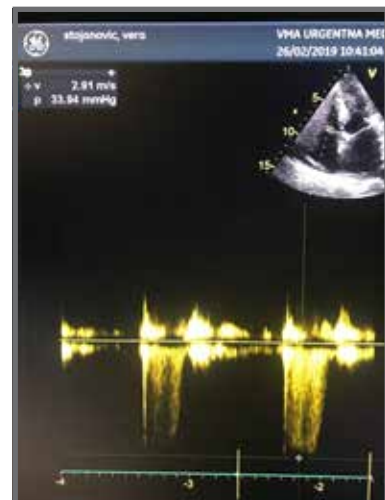


Figure 2B. ECG at discharge

there were no signs of right ventricle (RV) overload (Figure 1A). Indeed, ultrasound examination revealed increased diameter of RV 3.5 cm, with normal TAPSE 2.0 cm, hypertrophic free RV wall 1.0 cm and mild tricuspid regurgitation with systolic RV blood pressure around 40 mmHg (Figure 2A-C). Left ventricle systolic function was mildly decreased without regional wall motion abnormalities. She had elevated D-dimer level at admission 4.6 mg/L and creatinine serum level was 82 μ mol/L (Cocroft-Gault estimated creatinine clearance was 32 ml/min). She had low body mass 45 kg and height was 165 cm. Under suspicious of pulmonary embolism, she went on multidetector CT pulmonary angiography. Non occlusive thrombus in the right pulmonary artery branches was detected without significant increase of RV diameter (Figure 3). Brain Natriuretic peptide levels was elevated 320 pg/ml. Cardiac troponin serum concentration was less than 0.01 ng/ml.

The treatment of patients with PE depends on the risk stratification based on hemodynamic parameters, RV dysfunction and levels of BNP and cTn. The patient had some features of intermediate-high risk PE, however there was a discrepancy between the CT-PA with a relatively small thrombus and heart ultrasound exam with mixture of some old and probably new features of RV dysfunction.

Infusion of unfractionated heparin was introduced with frequent measurement of APTT level. Amiodarone

infusion and low-dose bisoprolol were started to control heart rate with very careful diuretic management was applied. Since the rate control was not achieved after 3 days, digitalis was added. Low-molecular weight 40 mg BID. sc was started at the fourth day of hospitalization with hemodynamic stabilization till the 7th hospital day. Before introducing oral anticoagulant therapy brain MDCT was performed. There were no signs of acute bleeding, only the presence of old bitemporal subdural hematoma was detected. After that, apixaban 5 mg BID was introduced for the next month when the first clinical control was planned. At the time of discharge, rate control was achieved (Figure 1B).

Patient did not have any complains during one-month follow-up and we decided to prolonged that dose for the next two months with the plan for the dose reduction afterwards.

Discussion

We presented a complex case with permanent atrial fibrillation in octogenarian female with low body mass and chronic renal failure who developed pulmonary embolism after traumatic subdural hematoma and interruption of anticoagulant therapy. European Heart Rhythm Association (EHRA) recommended continuation of anticoagulant therapy after one month of intracranial bleeding in patients who have indication



Figure 3. MDCT pulmonary angiography at admission

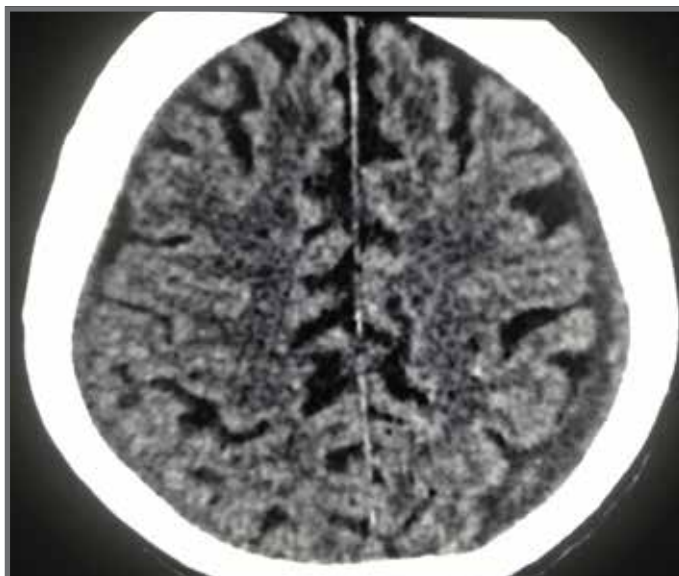


Figure 4. Brain MDCT before starting oral anticoagulant

for stroke prevention in atrial fibrillation. However, in the real world doctors hesitate or forget to continue anticoagulant therapy in this patient's group especially in elderly patients with some degree of renal failure. This situation is not rare, and further education of doctors is needed to ensure the adequate re-introduction of anticoagulant therapy in AF patients after intracranial bleeding. The second issue here is what kind of oral anticoagulant therapy should be applied and what is the ideal dose of prescribed anticoagulant. Patient was on Vit K antagonist with solid INR levels for a long time and she was used to that therapy, on the other side non vitamin K oral anticoagulant drugs are not reimbursed. The treatment of PE was also complex. It is difficult to assess mortality risk from PE in patient with left ventricle failure and chronic obstructive lung disease who has uncontrolled heart rate and permanent AF. Normal troponin, preserved TAPSE and relatively small thrombus burden on MDCT-PA determined our stratification to low-risk of dying from PE. The main reason for the use of heparins as a start of anticoagulation was led us by the fact that patient was not hemodynamically stable at the first days of hospitalization. After carefully assessment of thrombotic and hemorrhagic risk we choose apixaban

for the oral anticoagulant. Since lower dose of apixaban did not study for patients with PE in spite the presence of two criteria for the use of lower dose (age above 80 y and body mass < 60 kg) we decided to start treatment of PE with 5 mg BID. Before the introduction of apixaban brain MDCT was done to exclude the recurrence of subdural hematoma since patient complained to headache during heparin treatment. An anticoagulant therapy after provoked PE with the major transient factor like surgery, should last at least 3 months. After that period, we planned to reduce the apixaban dose to 2.5 mg BID.

Reference

1. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018 Apr 21; 39(16): 1330-93. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136.
2. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2014 Nov 14;35(43):3033-69, 3069a-3069k. doi: 10.1093/eurheartj/ehu283.

Acute stroke management - review of latest AHA/ASA guideline changes and their impact on modern stroke doctrine

2018 American Heart Association/American Stroke Association Guidelines Update

What is new in Acute Stroke Treatment?

Stanarčević Predrag^{1,2}, Vukašinović Ivan^{2,3}, Vujković Zoran^{4,5}

¹Clinic for Neurology, Clinical Center of Serbia, ²School of Medicine University of Belgrade, Serbia, ³Department for Neuroradiology, Clinical Center of Serbia, ⁴Clinic for Neurology, Clinical Center of Banja Luka, ⁵School of Medicine Banja Luka, University of Banja Luka

Abstract

Acute stroke management has evolved over the past two decades, giving solid chance of recovery for most severe stroke survivors. The key to this shift of paradigm was interventional approach in stroke treatment, along with technology evolvement, which led to recanalisation strategies and Stroke-Unit concept development.

The latest set of recommendations from American Heart Association/ American Stroke Association (AHA/ASA) confirmed efficacy of mechanical thrombectomy in extended time window, making more patients eligible for interventional treatment. Intravenous thrombolysis remains golden standard and should be administered if indicated, regardless of endovascular treatment plans. Several changes are done in sections regarding pre-hospital management, hospital stroke teams, as well as some supportive aspects of stroke treatment. Some of those were debated in stroke community, resulting in publishing correction shortly after AHA/ASA Guideline's release.

Telestroke gain spotlight like no before, enabling decentralization of stroke care system.

Despite some points of controversy this version of AHA/ASA Guidelines continuous on broadening the spectrum of therapy for patients with acute ischemic stroke, enabling more patients to be eligible for critical procedures and interventions that could affect outcome. As with previous updates, new release is additionally changing the landscape of stroke treatment, in efforts of reaching the ultimate goal - to treat and beat stroke.

Keywords

AHA/ASA Guideline, new recommendations, acute stroke treatment

Introduction

Over the past two decades, introduction of intravenous thrombolytic therapy (IVT) and Stroke Unit - based concept of stroke care has significantly improved the treatment outcome^{1,2}, moving stroke down the list from the fourth to fifth most common cause of death in the United States³. Nevertheless, it is still the most frequent cause of permanent disability, with escalating costs to the health system³⁻⁶. Short therapeutic time window and several contraindications for IVT have serious impact on patients eligibility, limiting treatment availability to up to 24% of the acute stroke patients⁷. However, in routine clinical practice, the actual number of stroke patients treated in this way is much lower, mainly due to prehospital delays⁸⁻¹³. Clinical reality is this: across the entire population of patients with stroke, treatment can be given to only a small minority (1–8%) of such patients¹⁶, although experienced centers manage to administer intravenous

alteplase to 20–30% of patients with ischaemic stroke within 3 hours^{14,15}. Furthermore, IVT recanalisation rate is less than 30% in large proximal cerebral blood vessels occlusion^{17,18}. Since approximately one third of acute ischemic strokes (AIS) are consequence of large vessel occlusion (LVO), it is clear that vast majority of patients with most severe stroke subtypes will not benefit from use of IVT. Consequently, endovascular treatment has been recognized and promoted as a promising additional or alternative treatment option for patients presenting with LVO^{19,20}, and further investigated as a potential first-line treatment or a part of combined (bridging) intravenous/intra-arterial therapy in larger randomized international multicentre trials²¹⁻²⁶.

Mechanical thrombectomy (MT) for AIS has evolved dramatically over the past decade, during which time results from 6 randomized controlled trials of early thrombectomy (MR CLEAN,1 EXTEND IA,2 ESCAPE,3 SWIFT PRIME,4 REVASCAT,5 THRACE,6)²¹⁻²⁶ and 2 of later

thrombectomy (DAWN, DEFUSE 3) have established MT as the standard of care for patients with AIS harboring a LVO. Since results of aforementioned studies were published throughout 2015 and 2016, MT was not part of ASA/AHA guidelines published in 2013. This fact, together with accumulated novel data about IVT use and other therapeutic modalities in AIS treatment, mainly derived from meta analyses, urged the need for guidelines update.

At the 2018 International Stroke Conference in Los Angeles, the American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) released updated guidelines for the early management of ischemic strokes²⁷, based on more than 400 studies and containing revisions to the previous set of guidelines. Despite a mixed reception at the reveal of new guidelines due to some controversial recommendations and unusual turn of events in which the AHA/ASA rescinded the guidelines just a few month later, publishing correction without the agreement of the majority of the 2018 Acute Ischemic Stroke Writing Group²⁸, new recommendations made significant changes in therapy of AIS in several important aspects. Of those, maybe the most important is fact that, based on new recommendations, more patients are now eligible for acute procedures and medications following stroke. Though the list of new recommendations is stretching throughout various aspects of stroke treatment, two of those were highlighted by Guideline writing chair William J. Powers: extension of window for thrombectomies and expansion of eligibility for IVT use. In addition, several important points were outlined by members of the Board, mainly focusing on pre-hospital management and time-saving procedures and pathways.

Prehospital management and Hospital stroke teams

Early stroke symptom recognition is essential for timely contact of health care system, having significant impact on treatment outcome. Introduction of IVT further emphasized importance of time and knowledge about stroke symptoms in general population. Educational campaigns, media coverage and other forms of edification provided by medical professionals and public health care leaders were recognized a long time ago as important tool in raising of public awareness, being part of past recommendations. New guidelines keeps this issue in focus by adding high COR (I) and LOE (B-R) marks. New recommendations include optimization of stroke awareness campaigns according to age, sex and minority status, due to variations in effect of public interventions, as well as importance of sustained effort in continuous public education²⁹.

Attempt to achieve door-to-needle time (DTN) of ≤ 60 minutes in more than half of AIS patients treated with IVT was prompted once again in new guidelines, gaining revision of prior recommendation, and including new recommendation regarding reasonable efforts in reaching of 45 minutes time frame in more than 50% of cases. Results of studies analyzing DTN timing from 2003. showed constant decrease in median DTN time after establishing the time goal^{30,31}, reaching median DTN

time of 56 minutes, with 30,4% treated within 45 minutes after hospital arrival in cohort study conducted in 2014 and 2015³².

Several new recommendations are given regarding telestroke/teleradiology evaluation of AIS patients. Although telephone consultations in decision making processes for patients with AIS proved safe and feasible³³, use of telemedicine networks (including teleradiology) further improved patients selection, resulting in statistically significantly more accurate IVT eligibility decision making compared to telephone consultations³⁴. Use of telephone consultations for patients with acute stroke is recommended if there is no in-hospital stroke team or telestroke system available³³.

Meta-analysis and systematic review of safety and efficacy of IVT use through telestroke networks showed no significant differences in complication rates (symptomatic intracerebral hemorrhage (SICH)), mortality and functional independence at three months comparing to stroke-center managed patients³⁵. It also proved to be reasonable option for triaging patients who may be eligible for interfacility transfer when considering mechanical thrombectomy. A retrospective observational study that compared clinical outcomes of endovascular treatment (EVT) between patients transferred after teleconsultations and those directly admitted to tertiary stroke center found similar rates of reperfusion and favorable clinical outcome, with lower rates of SICH and mortality in transferred patients, suggesting that use of telestroke networks may be beneficial for triage of patients eligible for transfer and following EVT³⁶.

Brain imaging and intravenous thrombolytic therapy

In the vast majority of cases of IVT use, non-contrast CT (NCCT) will provide the necessary information to make acute management decisions. It has been shown that the NCCT is profitable primarily for the detection of intracranial bleeding and avoiding antithrombotic treatment in these patients³⁷.

Recent guidelines provided new recommendations regarding several aspects of brain imaging, including early signs of ischemia on NCCT, use of MRI and multi-modal imaging in acute settings. Early signs of ischemia on non-enhanced brain CT include tissue hypoattenuation, lesion swelling, and arterial hyperattenuation from occlusive thrombus. New recommendations suggest that the presence of early signs of ischemia, particularly presence of hyperdense MCA sign and tissue hypoattenuation should not be used as a criterion to withhold IVT use from patients who otherwise qualify²⁷.

The third international stroke trial (IST-3) addressed this issue and concluded that some early ischemic and pre-existing signs were associated with reduced independence at 6 months and increased rates of SICH, although no interaction was noted between hyperdense artery signs and effects of IVT use on aforementioned outcomes³⁸. Due to increase in absolute risk for SICH in presence of some combinations of signs (e.g. both old infarct and hyperdense artery sign), authors suggest

consideration of pre-existing signs in addition to early signs of ischemia in assessment of eligibility for IVT use.

Several other studies also showed that there is no statistically significant correlation between clinical outcomes after IVT treatment and presence of hyperdense MCA sign on baseline NCCT. In the NINDS rtPA trial, there was no interaction between hyperdense MCA sign and treatment for outcomes at 3 months, measured by any of the 4 clinical scales (modified Rankin Scale [mRS], National Institute of Health Stroke Scale [NIHSS], Barthel Index [BI] and Glasgow Outcome Scale [GOS]), or death^{39,40}. There were no sufficient data from RCTs regarding identification of threshold for acute CT hypoattenuation severity or extent that might affect treatment response, and it should not be used as a criterion to withhold IVT for patients otherwise eligible for treatment²⁷.

Use of MRI before thrombolysis is not recommended in routine clinical practice²⁷. However, patients with cerebral microbleeds (CMB) could be in higher risk of SICH after IVT treatment^{41,42}, and MRI could have potential role in decision making process in this subgroup of patients. Regarding this issue, two new recommendations are given. In otherwise eligible patients who have had a previously demonstrated small number (1–10) of CMBs on MRI, administration of IVT is reasonable (class IIa and level of evidence B-NR). In otherwise eligible patients who have had a previously demonstrated high burden of CMBs (>10) on MRI, treatment may be associated with an increased risk of SICH, and the benefits of treatment are uncertain. Treatment may be reasonable if there is the potential for substantial benefit reasonable (class IIa and level of evidence B-NR)²⁷.

Risk of initiating antiplatelet therapy within 24 hours of thrombolytic therapy remained unknown in new set of recommendations²⁷. A retrospective analysis found no increased risk of SICH with early initiation of antiplatelet or anticoagulant therapy (<24 hours) after IV alteplase or initiation >24 hours⁴³. However new studies are needed to give more precise answers to the question of when to start antiplatelets after thrombolytic therapy. If considering early initiation of antiplatelet therapy (< 24h after IVT), decision should be individually based, balancing risk and benefit²⁷.

Except for recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) and tenecteplase there is no evidence that other thrombolytic agents are effective. The benefit of IV fibrinolytic agents other than alteplase and tenecteplase is unproven; therefore, their administration is not recommended outside a clinical trial²⁷. In study of Huang et al. tenecteplase appears to be similarly safe, but it is unclear whether it is as effective as or more effective than alteplase⁴⁴.

In a recently published study tenecteplase, given as single IV bolus at a dose of 0.4 mg/kg, failed to demonstrate superiority and had a safety and efficacy profile similar to that of alteplase⁴⁵. Trial included 1100 patients with minor neurological impairment (median NIHSS score 4) and no LVO.

Sonothrombolysis is not recommended as adjuvant therapy with IVT. So far, there is no sufficient data to support use of sonothrombolysis in patients with AIS²⁷.

Mechanical thrombectomy

Several important changes and novelties on endovascular treatment modalities were anticipated in order to clarify uncertainties about target population and time-frame for EVT procedures. Since former version of guidelines were published in 2013., prior to the six positive “early window” mechanical thrombectomy (MT) trials (MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, REVASCAT, SWIFTPRIME, THRACE), MT was considered as reasonable alternative for IVT in selected patients. In 2015. Focused update on Acute Ischemic Stroke and Endovascular treatment was released⁴⁶, introducing EVT with stent retriever in all eligible patients with causative occlusion of ICA or proximal (M1) MCA with highest Class (I) and Level of Evidence (a). Since then, several clinical and population-based studies confirmed safety and efficacy of MT in proposed 6-hours window, while two trials (DAWN and DEFUSE 3) showed a clear benefit of “extended window” MT for selected patients with large vessel occlusion who could be treated out to 16 – 24 hours^{47,48}.

Use of IVT in all eligible patients is still recommended, even if EVT is considered. Since benefits of recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) are time-dependent, treatment for eligible patients should be initiated as quickly as possible (even for patients who may also be candidates for MT)²⁷. However, because outcome after EVT is also time dependent, any cause for delay, including observation after IVT to assess for clinical improvement should be avoided^{27,32}. All eligible patients should be treated within six hours time-window with no special remarks regarding elderly patients, but with consideration of comorbidities and risks in decision making for MT⁴⁹⁻⁵¹. No perfusion imaging (CT-P or MR-P) is required in these patients.

In a surprisingly radical move for the usually more glacial pace of wide-ranging guideline overhaul, new guideline expanded the treatment window for MT within hours of release of supporting data trial. Just a few hours after publishing, data from DAWN and DEFUSE 3 trials were incorporated into new guidelines, expanding time window for MT up to 16 hours in eligible patients, and up to 24 hours after symptom onset in selected patients^{47,48}.

The DEFUSE 3 trial used perfusion-core mismatch and maximum core size as imaging criteria for selection of patients with anterior circulation LVO for MT within 6 to 16 hours time frame from last seen well. Trial results showed a benefit in functional outcome at 90 days in treated group (mRS score 0-2, 44.6% versus 16.7%; RR, 2.67; 95% CI, 1.60-4.48; P<0.0001)^{27,47}. In subgroup analysis, benefit was independently demonstrated for the subgroup of patients who met DAWN eligibility criteria and for the subgroup who did not²⁷.

Clinical-imaging mismatch, represented as combination of NIHSS score and findings on CT-P or Diffusion-Weighted MRI (DW MRI) were used as inclusion criteria to select patients with anterior circulation LVO eligible for MT in the DAWN trial. Time window for MT in this study was between 6 and 24 hours from last seen normal. Similar to DEFUSE 3, this trial demonstrated ben-

efit in functional outcome at 90 days in the treatment group (mRS 0-2, 49% versus 13%; adjusted difference, 33%; 95% CI, 21-44;)⁴⁸.

Based on results of those trials, MT with stent retriever is recommended in selected patients within 6 to 16 hours of last known normal who have LVO in the anterior circulation and meet other DAWN or DEFUSE 3 eligibility criteria. Use of MT is reasonable therapeutic option in selected patients between 16 and 24 hours of last known normal who have anterior circulation LVO and meet other DAWN eligibility criteria. Since DAWN and DEFUSE 3 are the only randomized controlled trials (RCTs) showing benefit of MT after six hours from symptom onset, strict adherence to the eligibility criteria from one of these trials in patients selection is recommended in everyday clinical practice²⁷.

Several, mainly technical and practical aspects of EVT and concomitant clinical management were revised or newly addressed in latest guidelines, but are beyond scope of this article. For more details refer to ASA/AHA 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke²⁷.

Conclusion

New AHA/ASA guidelines introduced several new recommendations regarding various aspects of acute stroke treatment, while even more of them received some form of revision according to newly acquired data. Introduced as Update of previous version, new guideline confirmed important role of EVT in acute stroke management, delivering set of recommendations covering different aspects of this issue. Time frame for endovascular intervention has been significantly prolonged, enabling much more patients to be eligible for intervention. Nevertheless, IVT remains cornerstone of acute treatment, gaining broaden eligibility criteria, and remaining first-choice therapy in all eligible patients with AIS.

Besides abovementioned, all others sections of guidelines experienced changes in some level, in order of more efficient and beneficial stroke care, with ultimate goal of lowering the risk of disability from stroke. Importance of getting to hospital effectively and delivering care quickly was emphasized once again by setting the new set of goals regarding door to needle time.

Telestroke gain spotlight like no before, enabling decentralization of stroke care system.

Despite some points of controversy and opinions that new guideline failed to fully recognize potential role of EVT in patients with large vessel occlusion, this version continuous on broadening the spectrum of therapy for patients with AIS, enabling more patients to be eligible for critical procedures and interventions that could affect outcome. As with previous updates, new release is additionally changing the landscape of stroke treatment, in efforts of reaching the ultimate goal - to treat and beat stroke.

References

1. Wardlaw JM, Del Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD000213.
2. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007:CD000197
3. Johnston SC, Mendis S, Mathers CD. Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling. *Lancet Neurol* 2009; 8: 345-54
4. Powers WJ. In light of new guidelines, here are three things everyone should know about stroke. *AHA Centers for Health Metrics and Evaluation*; January 24, 2018. Accessed January 25, 2018.
5. Agency for Healthcare Research and Quality. Household component summary table. In: *Medical Expenditure Panel Survey*. U.S. Department of Health and Human Services. 2012. <http://meps.ahrq.gov/mepsweb/>.
6. Deloitte Access Economics. The economic impact of stroke in Australia. Melbourne: NSF; 2013.
7. Boode B, Welzen V, Franke C et al. Estimating the Number of Stroke Patients Eligible for Thrombolytic Treatment if Delay Could Be Avoided; *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 294-98
8. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al, on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125: e2-220.
9. Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, Wittchen HU, Jönsson B, on behalf of the CDBE2010 study group, and the European Brain Council. The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol* 2012; 19: 155-62.
10. Marler JR, Tilley BC, Lu M, et al. Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA stroke study. *Neurology* 2000; 55: 1649-55.
11. Fonarow GC, Smith EE, Saver JL, et al. Timeliness of tissue-type plasminogen activator therapy in acute ischemic stroke: patient characteristics, hospital factors, and outcomes associated with door-to-needle times within 60 minutes. *Circulation* 2011; 123: 750-58.
12. Saver JL, Levine SR. Alteplase for ischaemic stroke—much sooner is much better. *Lancet* 2010; 375: 1667-68.
13. Saver JL. Time is brain—quantified. *Stroke* 2006; 37: 263-66.
14. Grotta JC, Burgin WS, El-Mitwalli A, et al. Intravenous tissue-type plasminogen activator therapy for ischemic stroke: Houston experience 1996 to 2000. *Arch Neurol* 2001; 58: 2009-13.
15. Meretoja A, Strbian D, Mustanoja S, Tatlisumak T, Lindsberg PJ, Kaste M. Reducing in-hospital delay to 20 minutes in stroke thrombolysis. *Neurology* 2012; 79: 306-13
16. Fassbender K, Balucani C, Walter S, et al. Streamlining of prehospital management: the golden hour. *Lancet Neurol* 2013; 12: 585-96
17. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischaemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke* 2007; 38: 967-73.
18. Christou I, Burgin WS, Alexandrov AV, Grotta JC. Arterial status after intravenous tpa therapy for ischaemic stroke: A need for further interventions. *Int Angiol* 2001; 20: 208-13.
19. Smith W-S, Sung G, Saver J, et al. Multi MERCI Investigators, Frei D, Grobelny T, Hellinger F, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischaemic stroke: Final results of the multi MERCI trial. *Stroke* 2008; 39: 1205-12.
20. Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. The Penumbra pivotal stroke trial: Safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke* 2009; 40: 2761-68.
21. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:11-20.
22. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015;372:1009-18.
23. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:1019-30.

24. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2285–95.
25. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2296–306.
26. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, et al. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2016;15:1138–47.
27. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al; on behalf of the American Heart Association Stroke Council. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke. 2018 Mar; 49(3):e46
28. Hughes S. AHA Rescinds Large Selection of New Stroke Guidelines - Medscape - April 27, 2018.
29. Ekundayo OJ, Saver JL, Fonarow GC, et al. Patterns of emergency medical services use and its association with timely stroke treatment: findings from Get With The Guidelines–Stroke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6:262–269
30. Fonarow GC, Zhao X, Smith EE, et al. Door-to-needle times for tissue plasminogen activator administration and clinical outcomes in acute ischemic stroke before and after a quality improvement initiative. *JAMA*. 2014;311:1632–1640.
31. Xian Y, Xu H, Lytle B, et al. Use of strategies to improve door-to-needle times with tissue-type plasminogen activator in acute ischemic stroke in clinical practice: findings from Target: Stroke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10:e003227.
32. Target Stroke Phase II website http://www.strokeassociation.org/STROKEORG/Professionals/TargetStroke/Target-Stroke-Phase-II_UCM_469859_Article.jsp#.Wk1CBd-nF3g.
33. Fong WC, Ismail M, Lo JW, et al. Telephone and teleradiology guided thrombolysis can achieve similar outcome as thrombolysis by neurologist on-site. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015; 24:1223–1228
34. Demaerschalk BM, Raman R, Ernstrom K, et al. Efficacy of telemedicine for stroke: pooled analysis of the Stroke Team Remote Evaluation Using a Digital Observation Camera (STroke DOC) and STroke DOC Arizona telestroke trials. *Telemed J E Health*. 2012; 18: 230–237
35. Kepplinger J, Barlinn K, Deckert S, et al. Safety and efficacy of thrombolysis in telestroke: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2016; 87:1344–1351
36. Barlinn J, Gerber J, Barlinn K, et al. Acute endovascular treatment delivery to ischemic stroke patients transferred within a telestroke network: a retrospective observational study. *Int J Stroke*. 2017;12:502–509.
37. Wardlaw JM, Seymour J, Cairns J, et al. Immediate computed tomography scanning of acute stroke is cost-effective and improves quality of life. *Stroke*. 2004;35:2477–2483.
38. IST-3 Collaborative Group. Association between brain imaging signs, early and late outcomes, and response to intravenous alteplase after acute ischaemic stroke in the third International Stroke Trial (IST-3): secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2015;14:485–496.
39. Qureshi AI, Ezzeddine MA, Nasar A, et al. Is IV tissue plasminogen activator beneficial in patients with hyperdense artery sign? *Neurology*. 2006;66:1171–1174.
40. Mair G, von Kummer R, Morris Z, et al. IST-3 Collaborative Group. Effect of alteplase on the CT hyperdense artery sign and outcome after ischemic stroke. *Neurology*. 2016;86:118–125.
41. Charidimou A, Shoamanesh A. International META-MICROBLEEDS Initiative. Clinical relevance of microbleeds in acute stroke thrombolysis: comprehensive meta-analysis. *Neurology*. 2016;87:1534–1541.
42. Tsvigoulis G, Zand R, Katsanos AH, et al. Risk of symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and high cerebral microbleed burden: a meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2016;73:675–683.
43. Jeong HG, Kim BJ, Yang MH et al. Stroke outcomes with use of antithrombotics within 24 hours after recanalization treatment. *Neurology*. 2016;87:996–1002.
44. Huang X, Cheripelli BK, Lloyd SM, et al. Alteplase Versus Tenecteplase for Thrombolysis After Ischaemic Stroke (ATTEST): a phase 2, randomised, open-label, blinded endpoint study. *Lancet Neurol*. 2015;14:368–376.
45. Logallo N, Novotny V, Assmus J, et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. *Lancet Neurol*. 2017;16:781–788.
46. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller JB, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment. *Stroke* 2015; 46: 3024–39
47. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med* 2018;378:11–21.
48. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med* 2018;378:708–18.
49. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al; HERMES Collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387:1723–1731.
50. Campbell BC, Hill MD, Rubiera M et al. Safety and efficacy of solitaire stent thrombectomy: individual patient data meta-analysis of randomized trials. *Stroke*. 2016; 47: 798–806.
51. Bush CK, Kurimella D, Cross LJ, et al. Endovascular treatment with stent-retriever devices for acute ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2016;11:e0147287.

Sažetak

Terapija akutnog ishemijskog moždanog udara (AIMU) je značajno napredovala u posljednje dve decenije, omogućivši time značajno povoljnije šanse za dobar funkcionalni oporavak kod većine pacijenata. Ključni korak u promeni paradigme predstavljalo je uvođenje intervencionalističkog pristupa, podržano razvojem tehnologije, čime je omogućena primena rekanalizacionih procedura i multidisciplinarni pristup lečenju sa Jedinicom za moždani udar kao stožerom koncepta lečenja.

Poslednje preporuke za lečenje AIMU od strane Američke asocijacije za srce/Američke asocijacije za moždani udar (AHA/ASA) potvrdile su efikasnost mehaničke tromboektomije u produženom terapijskom prozoru, učinivši je dostupnom većem broju pacijenata. Intravenska trombolitička terapija ostaje zlatni standard u terapiji AIMU i preporučuje se njena primena kod svih pacijenata koji ispunjavaju kriterijume za primenu, bez obzira na planirane sledstvene endovaskularne intervencije. Takođe, nekoliko novih preporuka posvećeno je aspektima prehospitalnog lečenja, organizacije hospitalnog lečenja, kao i u drugim domenima terapije. Neke od izmena su bile predmet rasprava u stručnim krugovima, sa posledničnim izmenama pojedinih preporuka nedugo nakon zvaničnog predstavljanja novog Vodiča. Telemedicina je dobila daleko značajniju ulogu nego ranije, omogućavajući decentralizaciju sistema lečenja. I pored pojedinih kontraverzi koje su pratile objavljivanje poslednje verzije Vodiča, nove preporuke nastavljaju sa napretkom u terapijskom pristupu lečenju AIMU, na taj način dajući šansu za dobar oporavak većem procentu pacijenata, na putu ka konačnom cilju, potpunom izlečenju.

Ključne reči: AHA/ASA, Vodič, nove preporuke

Patient with syncope

Vladimir Mitov¹, Aleksandar Jolić¹, Milan A. Nedeljković², Nebojša Mujović²,
Dragana Adamović¹, Marko Dimitrijević¹, Milan Nikolić¹

¹Department of Interventional Cardiology, Medical Center Zaječar, ²Clinic of Cardiology, Clinical Center of Serbia, Belgrade

Abstract

Male patient, 60 years old, is referred for the first time to Pacemaker Center Zaječar on 26th of July 2018. for assessment of possible indication for pacemaker implantation. After initial evaluation (History, Clinical exam and ECG) with normal findings patient had Additional evaluation for syncope. He has done a three 24-hour Holter recordings with no significant disturbances in excitability or conductivity. Sinus bradycardia was found during sleep. During the day hours, a chronotropic competence is maintained. Exercise test that he has also done is described as negative for ischemic disease, with preserved chronotropic competence. Echocardiography described like normal finding. Neurological exams: clinical finding is normal. MRI of the head was done, also with normal findings. The patient was implanted with implantable loop recorder in left pectoral region, the device was Medtronic Reveal LinQ. During regular device electronic check up we found a several pauses detection of which the longest was 45s in duration. Based on these recordings, an indication for pacemaker implantation was made. Conclusions: Cardiac syncope represents a clinical and diagnostic challenge. An implantable loop recorder is an adequate diagnostic tool for cardiac syncope detection in patients with syncope of unknown origin. Pacemaker implantation is a permanent solution for treatment of cardiac syncope caused by bradyarrhythmia events.

Key words

Syncope, Loop recorder, Pacemaker.

Introduction

A syncope is a syndrome which is defined as a sudden, transient loss of consciousness with inability to maintain postural tone, provoked by impaired brain perfusion. The event is short with complete and spontaneous recovery.

Pre-syncope is comprised of symptoms which precede the syncope. Usually they are vertigo or visual sensation like "tunnel vision" or different levels of consciousness alterations but without complete loss of it. Pre-syncope can progress to syncope or end without becoming one.

Unexplained syncope is the latter that can remain without cause relation, even after the initial patient evaluation (medical history, physical exam, ECG).

Clinical forms of syncope:

Orthostatic intolerance which can be accompanied or not, by tachycardia or hypotension (classical, neurogenic, or delayed).

Cardiogenic syncope envelops:

- Arrhythmias as a cause of syncope: bradycardia (sick sinus syndrome, AV disease), tachycardia (supraventricular, ventricular),
- Structural diseases: aortic stenosis, acute coronary syndrome, hypertrophic cardiomyopathy, pericar-

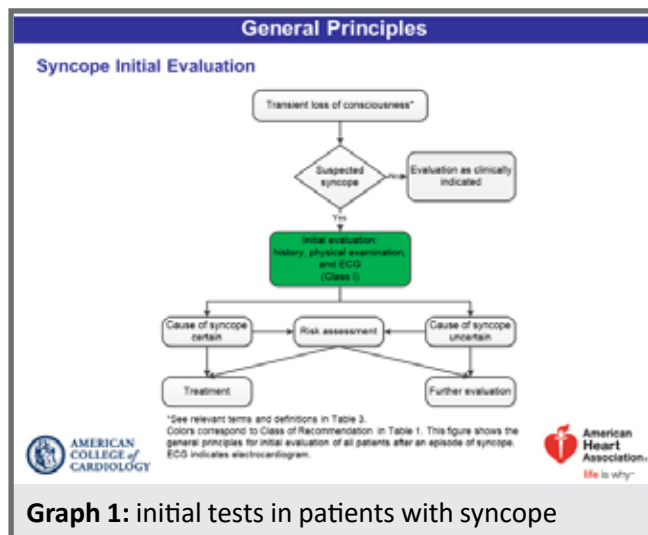
dial diseases-tamponade, congenital heart disease, artificial heart valves, tumors of the heart, pulmonary embolism, pulmonary hypertension, aortic dissection.

Reflex syncope is caused by reflex vasodilation, bradycardia or both. These can be vasovagal (orthostatic, emotional), situational (urinary, gastrointestinal stimulation, after strenuous exertion, cough related, laughter related) and carotid sinus syndrome.

High probability of cardiac cause of syncope is in: 60 years of age and older, male sex, exertion syncope, or in supine position, short prodromes (palpitations), but also a sudden loss of consciousness without prodromes, smaller number of events e.g. one or two. These patients usually have an abnormal clinical finding on the heart, joined with structural heart disease, ischemic disease, already diagnosed arrhythmias, reduced ejection fraction, and congenital heart disease.

Initial tests include medical history, physical exam and ECG (Graph 1.)

In case that the cause is not diagnosed, further diagnostic examination with the whole array of non-invasive tests is needed, along with multidisciplinary approach (Graph 2).



Case report

Male patient, 60 years old, is referred for the first time to Pacemaker Center Zajecar on 26th of July 2018. for assessment of possible indication for pacemaker implantation.

Initial evaluation

History: The patient is physically active, no limitation in exertion. He states that he had 3 episodes of loss of consciousness during the past year. Every time the event occurred during rest, while sitting or lying, every time he had a feeling of stomach upset before the event. On one occasion he was woken up from sleep with cold sweat and urination. So far he was treated for arterial hypertension, and is taking Perindopril 5mg and Amlodipine 10mg.

Clinical exam: conscious, orientated, afebrile, eupneic. Auscultatory finding for lungs was normal, for heart also. TA=130/80mmHg.

ECG: Sinus, left axis deviation, HR 60/minute, without excitation and conduction disturbance, without ST-T changings.

Additional evaluation

He has done a three **24-hour Holter recordings** with no significant disturbances in excitability or conductivity. Sinus bradycardia was found during sleep. During the day hours, a chronotropic competence is maintained.

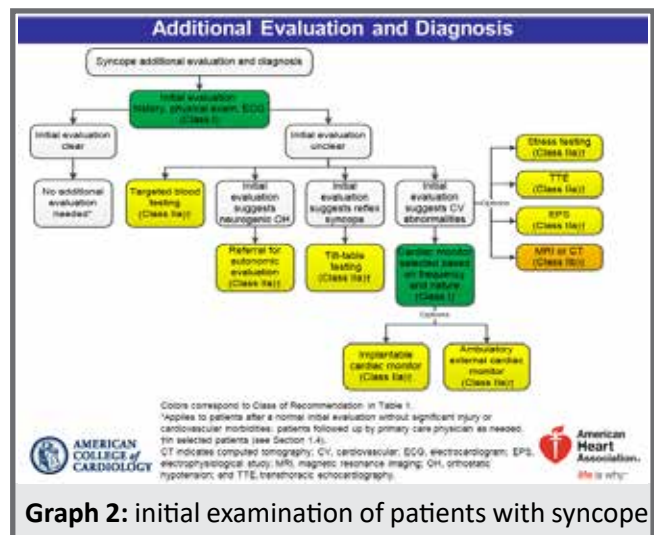
Exercise test, that he has also done, is described as negative for ischemic disease, with preserved chronotropic competence.

Echocardiography described like normal finding.

Neurological exams: clinical finding is normal.

MRI of the head was done, also with normal findings.

Our conclusion after reviewing all of this was, that the cardiological and neurological work-up was adequate, and that due to unexplained syncope events an implantable loop recorder implantation was indicated. On 8th of October 2018. the patient was implanted with **implantable loop recorder** in left pectoral region, the device was Medtronic Reveal LinQ.



On 27th of February 2019. the patient comes for a regular electronic check up. During this period he had two syncopal episodes. On the other hand a device had a several pauses detection of which the longest was 45s in duration (during sleep) Picture 1.

One of the syncopal episodes when the patient had a loss of consciousness was during the day hours on 9th of January 2019. lasted for 35s.

Based on these recordings, an indication for pacemaker implantation was made. On 28th of February 2019. the latter was done. Biotronic DDDR device was implanted. Solia, atrial and ventricular active fixation leads, were used.

Discussion

Syncope is sudden, transient loss of consciousness with inability to maintain postural tone, which is provoked by impaired brain perfusion. In randomized patients over 45 years of age, syncope prevalence was 19%, more often in women, 22 vs 15%³. In emergency rooms 0.8 to 2.4% of all patients present with syncope⁴. It is estimated that they comprise about 6% of all hospitalized patients. In syncope patients over 80 years of age, hospitalization is indicated in 58% of the cases⁵. Not every loss of consciousness represents syncope, like head trauma, hypovolemia, or medication abuse. The most frequent of syncope are reflex, in 21% of patients, 9% of patients have orthostatic hypotension, and another 9% are cardiac syncope. Almost 36% are unknown in cause⁶. After the initial syncope, and first medical contact, an initial diagnostic is done, which encompasses medical history, clinical exam and ECG. If this is enough to find the cause, further treatment is etiology related. In case that the cause remains undetected, further investigation is needed with whole array of noninvasive tests, neurological exams along with neurology diagnostic work-up^{1,2}. Even after complete diagnostic work-up, 47% of syncope remains unclear in origin. In our patient, the cause remained undetected after initial diagnostics, but also after complete array of non-invasive tests and neurological exams. The difficulty with this patient was that the syncope had no regularity, it was not provoked with certain behavior or habits, and on the other hand

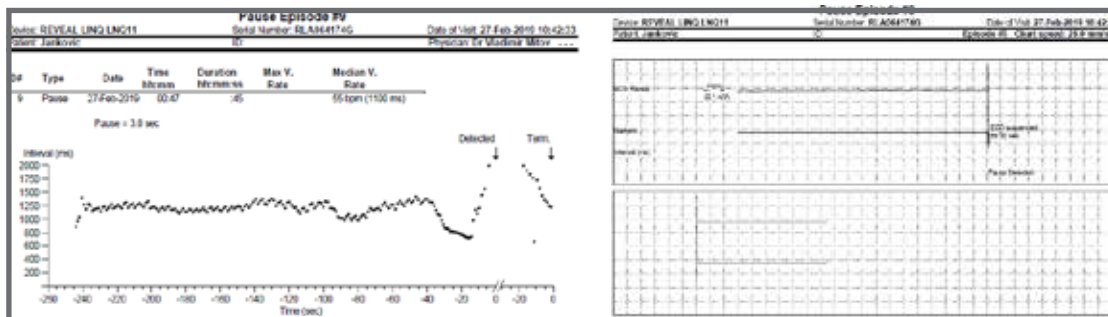


Figure 1. The longest asystole episode which was not accompanied by syncope because it occurred during sleep (picture 2)

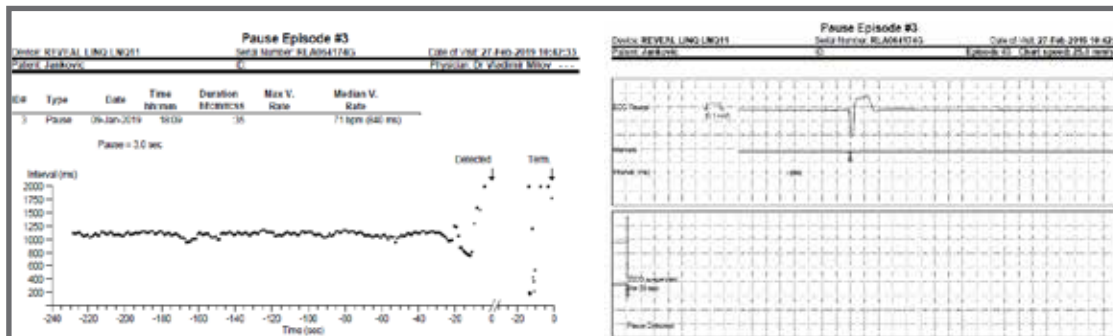


Figure 2. Asystole episode that happened when patient was awake and was followed by syncope.

had an occurrence rate of only 3 times in a year. All of the above characteristic pointed out high probability of cardiac syncope, which in turn led to indication for implantable loop recorder implantation. Loop recorder is an invasive ECG monitoring device enabling ECG event recording during the period of 2-3 years and is a method of choice for patients with low event rates, where all other methods failed in determining the cause of syncope. Loop recorder was useful for detecting ECG changes in 176 (35%) from 506 patients with unexplained syncope, 56% had asystole or bradycardia, 11% had tachycardia and 33% had no arrhythmia⁸. The main ECG diagnosis of arrhythmic syncope are prolonged asystole (>3 sec), rapid supraventricular tachycardias (>160 beats/min for >32 beats) or ventricular tachycardia². In the ISSUE-3 trial with Implantable loop recorder indication for DDD pacemaker implantation was syncope with asystole over 3 sec, or asystole over 6 sec without syncope (9). Pacemaker implantation represents an etiology related and most adequate treatment in patients with syncope caused by bradyarrhythmia events⁷.

Conclusions

Cardiac syncope represents a clinical and diagnostic challenge. An implantable loop recorder is an adequate diagnostic tool for cardiac syncope detection in patients with syncope of unknown origin. Pacemaker implantation is a permanent solution for treatment of cardiac syncope caused by bradyarrhythmia events.

Literature

1. Shen WK, Sheldon RS, Benditt DG, et al. 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients With Syncope. *JACC* 2017;70; e39-110.
2. Brignole M., Moya A., de Lange FJ., et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *European Heart Journal* 2018;39;1883-1948.
3. Chen LY, Shen WK, Mahoney DW, et al. Prevalence of syncope in a population aged more than 45 years. *Am J Med.* 2006;119:e1-7.
4. Ruwald MH, Hansen ML, Lamberts M, et al. Accuracy of the ICD-10 discharge diagnosis for syncope. *Europace.* 2013;15:595-600.
5. Sun BC, Emond JA, Camargo CA Jr. Characteristics and admission patterns of patients presenting with syncope to U.S. emergency departments, 1992-2000. *Acad Emerg Med.* 2004;11:1029-34.
6. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, et al. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med.* 2002; 347:878-85.
7. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay. *Journal of the American College of Cardiology* (2018), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.044>.
8. Brignole M, Vardas P, Hoffman E, et al. EHRA Scientific Documents Committee. Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders. *Europace* 2009;11:671-687.
9. Brignole M, Menozzi C, Moya A, et al, International Study on Syncope of Uncertain Etiology 3 (ISSUE-3) Investigators. Pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3): a randomized trial. *Circulation* 2012;125:2566-2571.

Sažetak

Sinkope

Vladimir Mitov¹, Aleksandar Jolić¹, Milan A Nedeljković², Nebojša Mujović², Dragana Adamović¹, Marko Dimitrijević¹, Milan Nikolić¹

¹Odeljenje Invazivne kardiologije ZC Zaječar, ²Klinika za kardiologiju KC Srbije

Pacijent M.J. muškog pola 60 godina prvi put se javlja u Pejsmejker centar u Zaječaru 26.07.2018. zbog procene indikacije za implantaciju antibradikardnog pejsmejker. Nakon inicijalne evaluacije (istorija bolesti, klinički nalaz, EKG) sa normalnim nalazima pacijentu su sprovedena dodatna klinička ispitivanja.

Donosi sa sobom tri 24h Holtera EKG: bez značajnih poremećaja u razdražljivosti i sprovodljivosti, sa sinusnom bradikardijom u toku sna, u toku dana adekvatne hronotropne kompetentnosti. Ergo test je opisan kao negativan na značajnu ishemiju, sa očuvanom hronotropnom kompetencijom. Eho srca je procenjen kao normalan. Neurološki nalaz u granicama normale, urađena NMR endokranijuma sa opisanim normalnim nalazom. Pacijentu je injektiran u levu prepektoralnu regiju Loop recorder Reweal Linq. Pacijent se javlja na redovni pregled Loop recordera kada su detektovane pause od kojih je najduža bila 45 sekundi. Na osnovu nalaza Loop rekordera indikovana je implantacija DDDR pejsmejker.

Zaključak: Kardijalne sinkope predstavljaju veliki klinički i dijagnostički izazov. Loop recorder je adekvatno dijagnostičko sredstvo za identifikaciju kardijalnih sinkopa kod pacijenata sa sinkopama nepoznatog uzroka. Implantacija antibradikardnih pejsmejker predstavlja trajno rešenje kardijalnih sinkopa koje su izazvane bradiaritmijama.

Ključne reči: Sinkopa, Loop rekorder, Pejsmejker

Treatment of patients with hypertension and high cardiovascular risk

Ivan Tasić^{1,2}, Svetlana Kostić¹, Dragan Djordjević^{1,2}, Milan Lović¹ Dušan Vulić³

¹Institute for Therapy and Rehabilitation Niska Banja, ²University of Nis Faculty of Medicine, ³University of Banja Luka, School of Medicine, Banja Luka, Bosnia and Herzegovina

Abstract

Hypertension with high cardiovascular (CV) risk is characterized by significant increase of one of the risk factors, especially cholesterol above 8 mmol/l in, for instance, familial hypercholesterolemia, or blood pressure (BP) $\geq 180/110$ mmHg (stage III hypertension), diabetes mellitus, hypertensive left ventricular hypertrophy (LVH), moderate chronic renal failure with eGFR of 30-59 mL/min/1.73 m² and/or calculated 10-year SCORE of 5-10%.

Case report: We presented in this paper a patient with hypertension and high risk in whom diastolic hypertension, left ventricular hypertrophy, metabolic syndrome and obesity were predominant in the beginning, while diabetes mellitus prevailed in the further disease course. We presented the diagnostic protocol, as well as the risk assessment according to the European and American guidelines, and a proper selection of non-medicamentous and medicamentous therapy. The patient was treated and observed for 20 years, and the therapy based on the official hypertension guidelines was able to prevent major cardiovascular events and to suspend the progression of target organ damage in hypertension.

Conclusion: Proper risk assessment in hypertensive patients, presence of risk factors and target organ damage have a decisive role in the selection of adequate therapy in hypertension. Achievement of target BP values, control of risk factors and regression of target organ damage constitute the basis of good quality of life of hypertensive patients and prevention of major cardiovascular events.

Key words

hypertension, left ventricular hypertrophy, metabolic syndrome, diabetes mellitus

Introduction

According to the categorization of 10-year cardiovascular (CV) risk (the SCORE system), the patients with hypertension who have a high CV risk are the individuals with one of the following characteristics: a significant increase of one of the risk factors, especially cholesterol above 8 mmol/l in, for instance, familial hypercholesterolemia, or blood pressure (BP) $\geq 180/110$ mmHg (stage III hypertension), diabetes mellitus, hypertensive left ventricular hypertrophy (LVH), moderate chronic renal failure with eGFR of 30-59 mL/min/1.73 m² and/or calculated 10-year SCORE of 5-10%^{1,2}. These high risk patients require special diagnostic and therapeutic approach for the purpose of prevention of major cardiovascular events and further target organ damage in hypertension, with an adequate level of quality of life. This can be accomplished by achieving and maintaining the recommended target BP values and by controlling other present risk factors.

Case report

A 49 years old man with hypertension was referred for examination and complete diagnostic management to

the Out-patient Department for Hypertension in October 1999. At the first examination, his BP values were 140/110 mmHg, which were classified as stage III hypertension according to the European Guidelines for Hypertension at that time (1999) (and all the later European guidelines for that matter)³. Of all the risk factors, obesity should be mentioned (BMI of 31 kg/m², with waist circumference of 119 cm – abdominal obesity), as well as the level of sugar of 6.2 mmol/l, and the patient fulfilled three out of five metabolic syndrome criteria⁴. During the first month, complete diagnostic management was done, involving the assessment of target organ damage: heart (electrocardiography, echocardiography, exercise stress test, 24-hour blood pressure monitoring, Holter ECG), blood vessels (Doppler ultrasound of the carotid arteries and abdominal aorta), kidneys (estimated glomerular filtration rate and microalbuminuria). On 24-hour monitoring, hypertensive values above the normal were found (135/93 mmHg) (systolic-diastolic hypertension), with a physiological nocturnal BP drop (dipper). Echocardiographically, concentric LVH was confirmed (with septum thickness of 13 mm, and posterior wall thickness of 12.5 mm, and with left ventricular mass index (LVMI) of 150 g/m²)⁵. Exercise stress test was

Table 1. Clinical variables of treated patients during the examined period

	1998	2000	2014	2019
SCORE	3	3	5-10	3
ESH risk	High to very high	High	High	Moderate to high-risk
BP	140/110; 82	140/95; 58	146/91; 72	137/88; 72
Glucose	6 mmol/l	5.3	26.4	10.08
Glycosylated HbA1C	-	-	8.6%	5.9%
Cholesterol	5.3	5.34	5.29	5.1
LDL cholesterol	3.3	3.4	2.28	3.01
HDL cholesterol	1.1	1.3	1.1	1.22
Triglycerides	1.18	1.76	4.25	1.87
Creatinine	99	84	108.4	97
BMI	30.7	29.2	35	31
MS	yes	no	yes	no
Smoker	no	no	no	no

SCORE, Systematic Coronary Risk Estimation; BP, blood pressure; BMI, body mass index; MS, metabolic syndrome

Table 2. Selected diagnostic parameters of treated patients during the examined period

	1998	2000	2014	2019
ECG LVH	no	no	no	no
ECHO LVH	yes	yes	yes	yes
LVM index (g/m ²)	150	137.6;	157.5	150.9
IVSd (mm)	13	12.5	14	14.4
Type LVH	C	END	END	END
E/A	0.78	1	0.72	0.88
LA	44	40	52	50
24 ambulatory monitoring BP	135/93; 74; dipper;	129/86; 60	137/86; 68	128/84; 72
Holter ECG SDNN	17 SVES 115	20 SVES 120	4 VES, 5 SVES 164	5 VES, 24 SVES 122
Exercise testing	negative	negative	Negative	negative
Dopler carotid artery IMC	Without plaque	Without plaque	Without plaque 0.85	Without plaque 0.8
Therapy	Amlo-dipin 5	Enalapril 20 Amlo-dipin 5	Ramipril 10 Felodipin 10 Spirinolac-tone 25	Ramipril/ Felodipin 10/10 fixed comb Spirinolac-tone 25
Physical activity	Walking 5 km day	Irregular walking	Weight gain 11 kg	Walking 10 km day

ECG, electrocardiogram; LVH, left ventricular hypertrophy; ECHO, echocardiography; LVM, left ventricular mass; IVSd, septum in diastole; LA, left atrium; BP, blood pressure; SDNN, standard deviation NN interval; SVES, extrasystole suoaventricularis; VES extrasystole ventricularis; IMC, intima media thickness

negative for ischemia, and Holter ECG demonstrated a low frequency of arrhythmias, with normal heart rate variability (HRV) expressed over time domain SDDN. Examination of the carotid arteries with intima-media complex measurement and renal examination yielded normal findings.

The treatment for this patient was initiated with recommendations of moderate physical activity, dietary salt restriction, weight-reduction advice, and 5 mg Amlodipin was introduced as well. A month afterwards, 5mg Ramipril was added (BP, 135/100 mmHg), so that two months after that BP values were below 140/90 mmHg. The patient was regularly monitored (in three-month intervals in the first year, and after that every 6 months). Once a year, echocardiography and exercise stress test were performed. In 5-year intervals, Doppler ultrasound of the carotid arteries, 24-hour BP monitoring and Holter ECG were done.

Until 2014, both BP and metabolic status were adequately maintained. In 2014 the patient gained 11 kg BW, and high blood sugar values of 26.4 mmol/l were detected. A diabetologist was involved in the treatment, and he recommended more intense physical activity, a strict dietary regimen, weight reduction and metformin administration. Due to poorer BP regulation, the patient was on full-dose therapy with three drugs: 10 mg Ramipril, 10 mg felodipine, and 25 mg spironolactone.

At his last control visit to the Department in March 2019, a complete examination was done again, showing that after 20 years of follow-up and treatment in accordance with the official recommendations, the patient had well regulated diastolic hypertension (137/86 mmHg on 24-hour monitoring), a satisfactory lipid status, well controlled diabetes mellitus (glycosylated hemoglobin a1C, 5.9%), and the mass of the left ventricle was not significantly higher (septum 14.4 and LVMI 150.9 g/m²). The exercise stress test was negative for ischemia, Holter ECG recorded a low frequency of extrasystoles and SDNN was 122. Carotid artery Doppler ultrasound did not detect any plaques, and renal function was preserved. In addition to his regular triple-drug therapy and metformine, the patient walks for about 10 km every day.

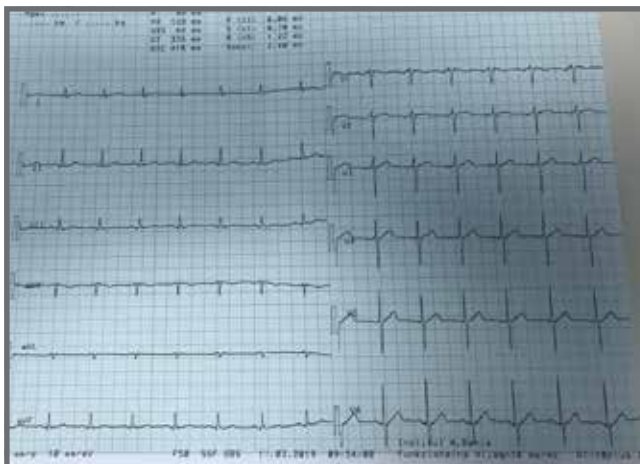


Figure 1. ECG in patient with ECHO LVH

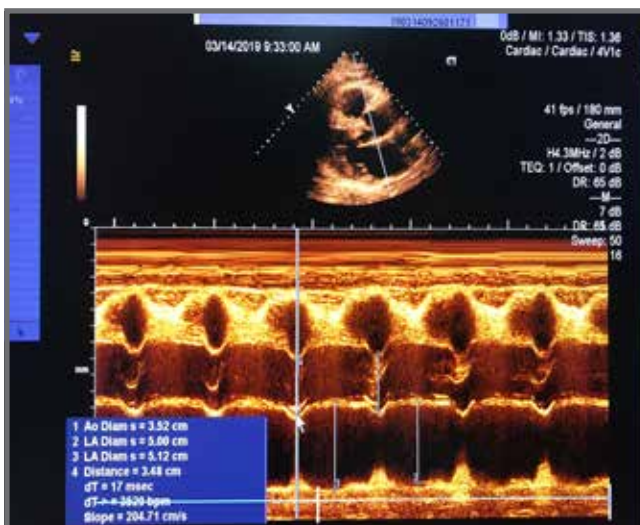


Figure 3. Reconstruction of anatomical M-mode images from 2D images and measuring aortae and left atrium – patients with echo LVH

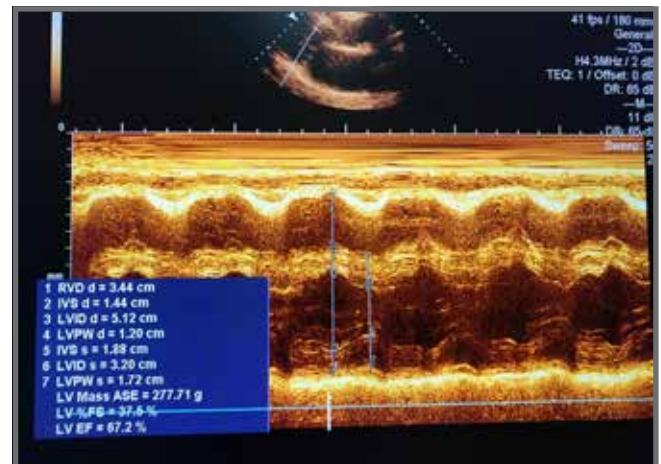


Figure 2. Reconstruction of anatomical M-mode images from 2D images and measuring and calculation LVM – patients with echo LVH

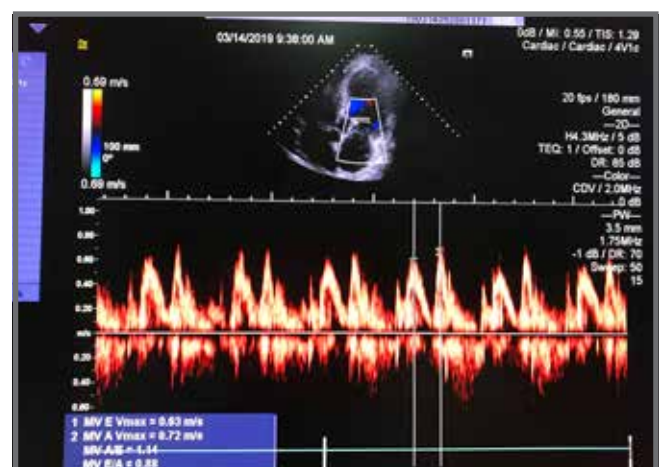


Figure 4. Doppler values for diastolic measurements

Discussion

The aim of this case report was to emphasize the importance of complete diagnostic management of hypertensive patients, importance of regular and adequate follow-up, and the potential to bring about benefits for the patient, preventing major adverse cardiovascular events, stopping further target organ damage with the maintenance of adequate quality of life of the patient.

BP measurement is the simplest screening method in medicine, invaluable in patient risk estimations. The measured BP values (diastolic BP values: 110 mmHg, according to the latest guidelines of 2018 were stage III hypertension according to the European guidelines, and stage 2 according to the American guidelines)^{2,6} at patient presentation classified our patient among the hypertensive high risk patients. Our preliminary results have shown that 10-year mortality of these patients is about 10%, suggesting the need for an adequate diagnostic and therapeutic approach. This also agrees with the SCORE system risk estimation of 5-10% for these patients (the European Prevention Guidelines)¹.

Both European and American guidelines^{2,6} have stressed the importance of precise BP measurements.

Ambulatory BP measurements are still of principal value as to the institution of therapy, but the great importance of 24-hour ambulatory BP monitoring (ABPM) and home BP monitoring (HBPM) is nevertheless stressed as well. In our patient, the average 24-hour BP value was 135/93 mmHg, which exceeded normal values in both the European and American guidelines ($\geq 130/80$ mmHg). After one year of therapy, the average BP value was 129/86 mmHg in our patient.

The main modifiable risk factor in our patient was obesity, especially the abdominal obesity type. According to the ATP III, our patient had metabolic syndrome (3 out of 5 components were present)⁴.

Both these and earlier guidelines have paid special attention to the estimation of target organ damage in hypertension and treatments which should be adjusted to the level of damage of these organs in individual patients. The European Guidelines of 2013⁷ presented the assessment of diagnostic methods in relation to their predictive significance, but also related to their availability and examination costs. ECG, echocardiography, estimated glomerular filtration rate, microalbuminemia, and measurement of the thickness of intima-media complex are the methods with the best ratio of predic-

tive significance, availability and costs. In the latest ESH guidelines of 2018², the significance of these methods in the monitoring of hypertensive patients was presented based on their sensitivity to changes, reproducibility of findings, and prognostic value of changes. Cardiac MRI-assessed left ventricular hypertrophy, urinary protein excretion and pulse wave velocity have the greatest sensitivity. ECG-assessed left ventricular hypertrophy, cardiac MRI-assessed left ventricular hypertrophy, and estimated glomerular filtration rate have the best reproducibility, while the greatest prognostic value has been reported for ECG-assessed left ventricular hypertrophy, echocardiography-assessed left ventricular hypertrophy, and estimated glomerular filtration rate. In the American guidelines, in addition to the above examinations, pulse wave velocity measurement, measurement of the thickness of intima-media complex, coronary artery calcium score and echocardiography- and MRI-assessed left ventricular mass.

Based on our diagnostic methods, we came to the conclusion that our patient was a high risk hypertensive individual with metabolic syndrome and left ventricular hypertrophy. The aim of the therapy was to achieve and maintain target BP values with both non-pharmacological and pharmacological treatments. The target BP value, according to the earlier ESH guidelines, was <140/90 mmHg for individuals with LVH, and according to the 2018 guidelines 120-130 mmHg, similar to the American 2017 guidelines⁶.

Any treatment of hypertension, similar to that in our patient, involves non-pharmacological approaches, primarily weight reduction, dietary salt restriction and increased physical activity. It would be excellent if the ideal weight could be achieved; however, our patient lost mostly 1-2 kg until 2014, when he suddenly gained weight and got diabetes. After that, in the period from 2014 to 2019, he lost 13 kg BW, which had a beneficial effect on BP control. He also increased the level of his physical activity and in the period from the onset of diabetes mellitus, he walked about 10 km a day. According to the data from the American guidelines, any BW reduction of 1 kg reduces systolic BP by 1 mmHg, the level of dietary salt restriction to below 1500 mg daily reduces BP by 5-6 mmHg, and regular physical activity further reduces BP by 5-8 mmHg.

The choice of antihypertensive drugs in our patient depended on the presence of metabolic syndrome and LVH. Since ECG was normal and cardiac ultrasound was done in the month after the first examination, the treatment could be initiated immediately with 5 mg Amlodipine. After echocardiography and diagnosis of concentric LVH⁵ with left atrial enlargement and impaired diastolic relaxation, in addition to the presence of metabolic syndrome, the treatment of our patient was continued with two drugs: an ACE inhibitor, Enalapril, and a calcium antagonist, Amlodipine. In order to achieve better drug tolerance, amlodipine was replaced with felodipine. According to the 2007 ESH recommendations⁸, the treatment can be started with monotherapy in hypertensive patients with low or intermediate risk, while the combinations of two drugs from different groups are reserved

for high risk individuals. For patients with LVH, the drugs of choice belong to the groups of ACE inhibitors, calcium antagonists or angiotensin II receptor blockers (ARBs). According to the 2018 ESH guidelines, RAS blockers combined with calcium antagonists or diuretics are recommended for patients with LVH (class I recommendation; A level of evidence). Systolic BP should be reduced to the range 120-130 mmHg. These groups of drugs are also first line treatments for patients with metabolic syndrome, combined with thiazides/thiazide-like diuretics. The target systolic BP is 130 mmHg and below, if tolerated, but not below 120 mmHg. The target diastolic BP is <80 mmHg, but not below 70 mmHg.

Until 2013 the patient was on combined therapy with 10 mg ramipril and 10 mg felodipin, and with such an approach his BP was below 140/80 mmHg, and then 25 mg spironolactone was introduced due to poorer BP control. At that time, high blood sugar values were reported and the diagnosis of diabetes mellitus was established. The therapy with metformin was introduced by his endocrinologist, and ramipril plus felodipine fixed drug combination was supplemented with a highly selective beta-blocker, Nebivolol at 2.5 mg. An increased level of physical activity accompanied this medicamentous therapy, and the patient walked about 10 km a day, reducing his BW by 13 kg in the following five years. Such a therapy with four antihypertensive drugs in combination was continued until the last control visit, which demonstrated adequate BP control, with 130/80 mmHg. Comparing the new ultrasound findings to those 20 years ago, a mild thickening of the septum was observed, as well as mild left atrial enlargement, improvement of diastolic relaxation, with preserved global contractile function. Physical exercise stress tests were always negative for ischemia, Doppler ultrasound examination of the carotids showed normal intima-media thickness, and Holter ECG revealed a low frequency of extrasystoles with normal cardiac heartbeat variability.

The whole years-long therapy of the patient reported here was designed in accordance with the recommendations from the guidelines, and later adjusted in accordance with the American and European guidelines. The fundamental goal of antihypertensive treatment has been achieved: the patient has not experienced any major cardiovascular event and further progression of target organ damage (especially left ventricular hypertrophy) has been suspended. The main obstacle to adequate treatment was the patient's obesity at the beginning of therapy, which further on was the main culprit in the development of diabetes. However, a significant weight reduction was achieved later on. Adequate glycoregulation was achieved and the onset of diabetes-induced micro- and macrovascular complications was prevented¹.

Conclusion

The therapy of hypertension takes long, involves the combination of non-pharmacological with pharmacological approaches, including the use and modification of antihypertensive drugs depending on

the associated risk factors, target organ damage and accompanying comorbid conditions. Abiding by the healthy lifestyles and regular medicamentous therapy are able to prevent major cardiovascular events in hypertensive patients.

References

1. Authors/Task Force Members; Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016; 252:207-274.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. Authors/Task Force Members: 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018; 36(10):1953-2041.
3. Cuspidi C, Meani S, Salerno M, et al. Cardiovascular risk stratification according to the 2003 ESH-ESC guidelines in uncomplicated patients with essential hypertension: comparison with the 1999 WHO/ISH guidelines criteria. *Blood Press*. 2004; 13(3):144-51.
4. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, et al. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109:433-438.
5. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, et al. Recommendations on the Use of Echocardiography in Adult Hypertension: A Report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *J Am Soc Echocardiogr*. 2015; 28(7):727-54.
6. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2018; 138(17): e426-e483.
7. Liakos CI, Grassos CA, Babalis DK, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: what has changed in daily clinical practice? *European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2015;22(1):43-53.
8. Mansia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Press*. 2007;16(3):135-232.

Sažetak

Tretman pacijenata sa hipertenzijom i visokim kardiovaskularnim rizikom rizikom

Hipertenziju sa visokim kardiovaskularnim (KV) rizikom karakteriše: značajno povećanje jednog faktora rizika, pogotovu holesterola >8 mmol/l npr. Familijarna hiperholesteroolemija, ili krvnog pritiska (KP) ≥180/110 mmHg (hipertenzija trećeg stepena), diabetes melitus, hipertenzivna hipertrofija leve komore (HLK), umerena hronična bubrežna insuficijencija sa eGFR 30-59 mL/min/1.73 m² i/ili izračunat 10-godišnji SCORE 5-10%.

Prikaz slučaja: prikazali smo slučaj pacijenta sa hipertenzijom i visokim rizikom kod koga je dominantna bila dijastolna hipertenzija, hipertrofija leve komore, metabolički sindrom i gojaznost na početku a diabetes mellitus u daljem toku. Prkazali smo dijagnostički protokol kao i procena rizika prema evropskim i američkim vodičima, kao i pravi izbor nemedikamentne i medikamentne terapije. Pacijent je lečen i praćen 20 godina a terapija zasnovana na vodičima za hipertenziju uspeła je da prevenira velike kardiovaskularne događaje i zaustavi porgresiju oštećenja ciljnih organa u hipertenziji.

Zaključak: Pravilna procena rizika kod hipertenzivnih pacijenata, prisustva faktora rizika i oštećenja ciljnih organa odlučujući su u izboru prave terapije hipertenzije. Dostizanje ciljnih vrednosti, kontrola faktora rizika i regresija oštećenja ciljnih organa osnova su dobrog kvaliteta života pacijenata i prevencije velikih kardiovaskularnih događaja.

Ključne reči: hipertenzija, hipertrofija leve komore, metabolički sindrom, diabetes mellitus

Management of the cardiovascular disease during pregnancy in the light of 2018 ESC Guidelines

Danijela Trifunović-Zamaklar^{1,2}, Natalija Gavrilović¹, Jelena Dudić¹, Marina Deljanin-Ilić³

¹University of Belgrade, School of Medicine, Belgrade, Serbia, ²Cardiology Clinic, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia, ³Institute for Treatment and Rehabilitation 'Niska Banja', Clinic of Cardiology, University of Nis School of Medicine, Nis, Serbia

During the Forth Congress of the 34th American College of cardiology consortium chapter of Serbia and Republic of Srpska, **PR**actical aspects and comparative analysis of **ACC/AHA** and **ESC** guidelines **In Serbia 2019 (PRACSIS 2019)** will be held on Jahorina (March 29-31).

The 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy, written by the Task Force for the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the International Society of Gender Medicine (IGM), the German Institute of Gender in Medicine (DGesGM), the European Society of Anaesthesiology (ESA), and the European Society of Gynecology (ESG) was presented at the ESC Congress in Munich held in August 2018.

Pregnancy is complicated by maternal disease in 1–4% of cases. New data about the prevalence and incidence of pregnancy-related heart disease are limited with sudden adult death syndrome, peripartum cardiomyopathy (PPCM), aortic dissection, and myocardial infarction (MI) as the most common causes of maternal death. Knowledge of the risks associated with cardiovascular disease (CVDs) during pregnancy and their management in pregnant women who suffer from serious pre-existing conditions is of pivotal importance for advising patients before pregnancy. Since all measures concern not only the mother but the foetus as well, the optimum treatment of both must be targeted.

Since the previous version of these Guidelines was published in 2012, new evidence has accumulated, particularly on diagnostic techniques, risk assessment, and the use of cardiovascular drugs. This made a revision of the recommendations necessary.

This new Guidelines put more significance on the classification of risk stratification (group I-IV according to modified World health organisation (WHO) classification) and introduced several updates that can be summarized into the form of the following key messages.

Key messages from 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy

- Because of increased risk of complications in pregnant women with heart disease it is recommended to perform the risk assessment in all women with cardiac diseases of childbearing age and before conception, using the mWHO classification of maternal risk (mWHO II–III, III, and IV), pre-delivery counselling should be performed in an expert centre by a **multidisciplinary team: the pregnancy heart team**.
- In women with mWHO class IV, pregnancy and consequently fertility treatment, is contraindicated.
- The following patients should be **counselled against pregnancy**:
 - with a Fontan operation and additional comorbidities (ventricular dysfunction, arrhythmias, or valve regurgitation),
 - with pulmonary artery hypertension (PAH),
 - severe systemic ventricular dysfunction (EF <30% or New York Heart Association (NYHA) class III–IV),
 - severe (re-)coarctation,
 - systemic right ventricle with moderate or severely decreased ventricular function,
 - with vascular Ehlers-Danlos syndrome,
 - with severe aortic dilatation or (history of) aortic dissection,
 - with severe mitral stenosis (MS) (even when asymptomatic),
 - patients with severe aortic stenosis (AS) who are symptomatic, or asymptomatic patients with impaired left ventricle (LV) function or a pathological exercise test,
 - if left ventricle ejection fraction (LVEF) does not normalize in women with previous PPCM,
- Foetal echocardiography should be advised to women with congenital or other possibly genetic heart disease in weeks 19–22 of pregnancy.
- **Delivery plan**:
 - should be made between 20–30 weeks of pregnancy (induction, management of labour, delivery, post-partum surveillance),

- Induction should be considered at 40 weeks of gestation in all women with cardiac disease,
- Vaginal delivery is the first choice for the majority of patients.
- Indications for caesarean section: pre-term labour in patients on oral anticoagulants (OAKs), aggressive aortic pathology, acute intractable heart failure (HF), severe forms of pulmonary hypertension (PH) (including Eisenmenger's syndrome)
- Because of high-risk of maternal morbidity (especially valve thrombosis and bleeding) and even mortality, **women with a mechanical valve prosthesis** should be managed in expert centres by a pregnancy heart team. Now, separate recommendations for women with low and high dose are given for vitamin K antagonists (VKA) use during the second and third trimesters.
- **For VTE prophylaxis and treatment**, LMWH is the agent of choice. LMWH should be monitored weekly by measuring anti-Xa levels with dose adjustment, if necessary. It is recommended that the therapeutic dose of LMWH is based on body weight. Thrombolytics in treatment of VTE should only be used in patients with severe hypotension or shock.
- Women with **DCM and HfrEF** should be informed about the risk of deterioration of the condition during gestation and peripartum. In women with PPCM and DCM, subsequent pregnancy is not recommended if LVEF does not normalize. Women with HF during pregnancy should be treated according to current guidelines for non-pregnant patients, respecting contraindications for some drugs in pregnancy. For initialization of inotropic therapy and more advanced treatment it is recommended to be transported to the expert centre.
- In patients with **PPCM**, bromocriptine treatment may be considered to stop lactation and enhance recovery (LV function).
- Beta-blockers during pregnancy and post-partum are recommended in patients with congenital LQTS and catecholaminergic polymorphic VT.
- Flecainide or propafenone are recommended for **prevention of SVT** in patients with WPW syndrome. Sotalol is deleted.
- Catheter ablation with electroanatomical systems should be considered in experienced centres in case of drug-refractory and poorly tolerated SVT.
- **Initiation of antihypertensive drug** treatment is recommended in all women with persistent elevation of BP $\geq 150/95$ mmHg and at values $>140/90$ mmHg in women with:
 - gestational hypertension (with or without proteinuria),
 - pre-existing hypertension with the superimposition of gestational hypertension,
 - hypertension with subclinical organ damage or symptoms at any time during pregnancy. Methyldopa, labetalol, and calcium antagonists are recommended treatment for hypertension in pregnancy.
- It is advised for women at high or moderate risk of **pre-eclampsia** to take 100–150 mg of acetylsalicylic acid daily from week 12 to week 36–37 in addition to their hypertension treatment.
- **Drug choice** with decision-making based on former FDA categories is no longer recommended. New information on pharmacokinetics in pregnancy, with detailed information on pharmacodynamics in animal experiments are recommended to serve as guidelines.
- In the case of an emergency, drugs that are not recommended by the pharmaceutical industry during pregnancy and breastfeeding should not be withheld from the mother. The potential risk of a drug and the possible benefit of the therapy must be weighed against each other.
- Other than few exceptions (such as some degree of aortic dilatation and severe asymptomatic MS) **indications for intervention** (surgical or catheter) in the majority of patients do not differ in women who consider pregnancy compared with other patients.

Further in the text below we present parts of this Guidelines with presentation of our cases and comments from the expert.

References

1. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J. 2018;39(34):3165-241.

Arythmogenic cardiomyopathy of the right ventricle that affects left ventricle in maternity with malignant heart rhythm disorders

Sanja Stojkovic¹, Jelena Djokovic¹, Nikola Šobot¹, Tamara Kovačević-Preradović¹

Clinic for Cardiology, University Clinical Center, Banja Luka, Republika Srpska, BiH

Abstract

Introduction: The most common cause of acute cardiac insufficiency in maternity is peripartal cardiomyopathy. It should not be forgotten that other cardiomyopathies may also occur after delivery in the form of acute cardiac failure. Our patient has an arhythmogenic cardiomyopathy of the right ventricle (ARVC) with affected left ventricle with the first manifestation in the form of rapid ventricular tachycardia.^{1,2,3} In the therapy, the same principles of modern treatment are applied as in other patients as according to valid recommendations. If the symptoms occur before birth, no medication is given for the treatment of acute cardiac insufficiency, which are contraindicated in pregnancy. Due to the high metabolic demands of the mother, it is insisting on interrupt breastfeeding.

Conclusion: In pregnant women and women with acute cardiac failure, other possible cardiomyopathies should be considered, apart from peripartal cardiomyopathy. It is necessary to respond quickly and treat the patient therapeutically according to the current recommendations for the treatment of acute cardiac insufficiency.

Key words ARVC, acute heart failure, maternity, modern treatment

Introduction

In developed countries, cardiovascular diseases have become almost unusual in women who are in the best reproductive years. The reason for this is a decrease in the number of cases of rheumatic fever, damaged heart that occurs in childhood. Only about one percent of women with heart disease die at birth or after it. The reason is heart failure and malignant heart rhythm disorders. However, due to improved diagnostic methods and treatment options, most women with heart disease can have healthy baby's birth without risks. In pregnant women there is a change in the bloodstream during pregnancy that burdens the heart, and after delivery, there are problems with acute heart failure, often complicated with heart rhythm disorders.

Case report

Female patient, age 33, who gave birth by caesarean section after a neatly controlled pregnancy. Three months after delivery, she was hospitalized in the intensive care unit due to haemodynamic unstable VT, with signs of heart failure, bilateral pleural effusions and ascites. (Figure 1). She was on the inotropic support of Dobutamine and Noradrenaline with antiarrhythmics and other supportive therapy. On the transthoracic echocardiography (TTE), the left ventricle was normal size (50/33 mm). The ejection fraction is estimated to be

around 30%. The right ventricle was expanded (up to 31 mm) with indicated trabeculization. Since then, she has been treated under the diagnosis of peripartal cardiomyopathy with Bromocriptine therapy. In the same year, coronarography was done and was normal on coronary blood vessels.

The ICD apparatus-secondary prevention is implanted. On the next electronic control of the device, activation of the ICD apparatus was recorded, due to the fast VT episode with the delivered two DC shock. Telmisartan, Carvedilol, Ivabradine, Torasemide, Spironolactone and Amiodaron were introduced in the therapy. After six years of outpatient monitoring, the patient was again hospitalized due fatigue with minimal effort. The radiography of the lungs had a pleural effusion on the left, and on the ultrasound of the abdomen ascites. CT was made and it was not a sign of pulmonary embolism. TTE was made: left atrium of normal size (30 mm), MR 1-2 +. The left ventricle in normal size in the diastole (43/33 mm), EF estimated at 25% (Simpson 24%). The right atrium is dilated (area 32 cm²), the right ventricle is dilated (plax 43 mm, A4C 47 mm) (Figure 2). The top and free wall of the right ventricle is a trabecular structure and the free wall of the right ventricle is a weakened systolic function (TAPSE 15mm). At the top of the right ventricle, small extensions that impose themselves are visible as microaneurysms. Doppler registers tricuspid regurgitation 3+ with systolic pressure of the right ventricle 30 mmHg, visible ICD electrode.

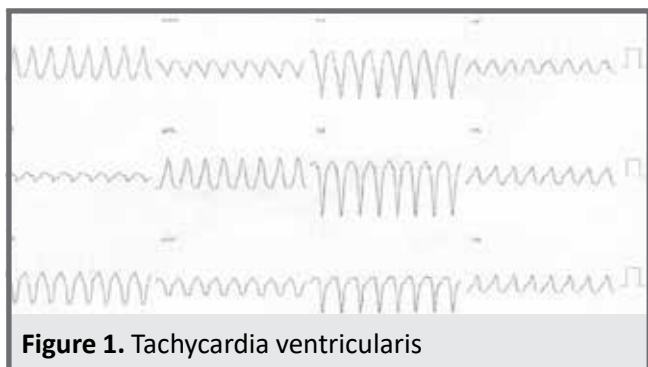


Figure 1. Tachycardia ventricularis

Discussion

At the beginning, we thought that the patient was about peripartal cardiomyopathy, with left ventricular failure and at the late stage of the disease failure in the right ventricle, with a dilated, stretched right ventricle and pronounced trabecularization. However, considering the right ventricle description, we finally diagnosed ARVC (there are 1 major and 1 minor criterion), with the explanation that the diagnosis can not be verified with certainty due to limited diagnostics.^{4,5,6} ECG due to low voltage is not adequate for analysis. Myocardial biopsy is high-risk in this stage of the disease. NMR heart is contraindicated due to the presence of ICD.

Conclusion

Evidently failure of the left ventricle in this case would be interpreted as an ARVC with the predominantly affected left ventricle (described in the literature)^{7,8,9}. The patient was discharged from the hospital with diagnosis of ARVC with the treatment Ivabradin (2x5 mg), Carvedilol (2x12.5 mg), Zofenopril (2x7.5 mg), Trimetazidine (2x35 mg), Edemid F (1x125 mg), Torasemide (1x10 mg), Spironolactone (1x25 mg). Cardiac transplantation is indicated to the patient.

References

1. Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy—three decades of progress. *Circ J*. 2015; 79:901–913. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0288

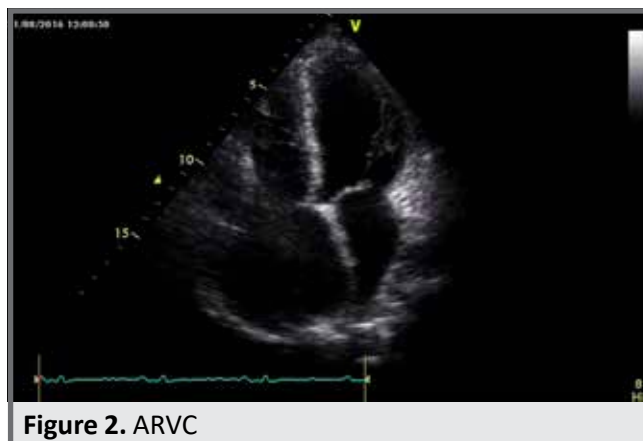


Figure 2. ARVC

2. Groeneweg JA, Bhonsale A, James CA, et al. Clinical presentation, long-term follow-up, and outcomes of 1001 arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy patients and family members. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015; 8:437–446. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.114.001003.
3. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation*. 2010; 121:1533–1541. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.840827.
4. Platonov PG, Calkins H, Hauer RN, et al. High interobserver variability in the assessment of epsilon waves: Implications for diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Heart Rhythm*. 2015. pii: S1547-5271(15)01121-2. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.08.031.
5. Rastegar N, Burt JR, Corona-Villalobos CP, et al. Cardiac MR findings and potential diagnostic pitfalls in patients evaluated for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Radiographics*. 2014; 34:1553–1570. doi: 10.1148/rg.346140194.
6. Yoerger DM, Marcus F, Sherrill D, et al. Multidisciplinary Study of Right Ventricular Dysplasia Investigators. Echocardiographic findings in patients meeting task force criteria for arrhythmogenic right ventricular dysplasia: new insights from the multidisciplinary study of right ventricular dysplasia. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45:860–865. doi: 10.1016/j.jacc.2004.10.070.
7. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, et al. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52:2175–2187. doi: 10.1016/j.jacc.2008.09.019.
8. Berte B, Denis A, Amraoui S, et al. Characterization of the left-sided substrate in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015; 8:1403–1412. doi: 10.1161/CIRCEP.115.003213.
9. Rastegar N, Zimmerman SL, Te Riele AS, et al. Spectrum of biventricular involvement on CMR among carriers of ARVD/C-associated mutations. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015; 8:863–864. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.09.009

Sažetak

Aritmogena kardiomiopatija desne komore sa zahvatanjem i leve komore kod porodilje sa malignim poremećajima srčanog ritma

Sanja Stojković¹, Jelena Đoković¹, Nikola Šobot¹, Tamara Kovačević-Preradović¹

¹Klinika za kardiologiju, Univerzitetski klinički centar, Banja Luka, Republika Srpska, BiH

Uvod: Najčešći uzrok akutne srčane insuficijencije kod porodilje je peripartalna kardiomiopatija. Ne treba zaboraviti da se i druge kardiomiopatije mogu ispoljiti nakon porođaja u vidu akutnog srčanog popuštanja. Kod naše pacijentice se radilo o aritmogenoj kardiomiopatiji desne komore (ARVC) sa zahvatanjem i leve komore sa prvom manifestacijom u vidu brze ventrikularne tahikardije. U terapiji se primjenjuju isti principi savremenog lečenja kao i kod drugih pacijenata, prema važećim preporukama. Ukoliko su tegobe nastupile pre porođaja, ne daju se lekovi za terapiju akutne srčane insuficijencije, oni su kontraindikovani u trudnoći. Zbog visokih metaboličkih zahteva porodilje, insistira se na prekidu dojenja.

Zaključak: Kod trudnica i porodilja sa manifestacijom akutnog srčanog popuštanja treba razmišljati i o drugim kardiomiopatijama osim peripartane kardiomiopatije. Potrebno je brzo reagovati i pacijentkinju zbrinuti terapijski, prema važećim preporukama za tretman akutne srčane insuficijencije.

Ključne riječi: ARVC, akutno srčano popuštanje, porodilja, savremeno lečenje.

Aortic diseases in pregnancy : clinical case

Bosiljka Vujisić Tešić^{1,2,3}

¹University of Belgrade, School of Medicine, Belgrade, Serbia, ²Cardiology Clinic, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia, ³Polyclinic ARS MEDICA, Belgrade, Serbia

Abstract

Introduction: Several hereditary disorders affect the thoracic aorta, predisposing patients with both aneurysm and aortic dissection. Pregnancy in patients with Marfan's syndrome carries an increased risk of cardiovascular complications, resulting in increased maternal and fetal mortality and morbidity.

Case report: We present a 36-year-old woman with Marfan's syndrome at the 10th week of pregnancy, who at the age of 24 had mechanical aortic valve implantation due to bicuspid aortic valve and aortic regurgitation. On a routine cardiac control transthoracic echocardiography, we discovered an aneurysm of ascending aorta with dissection. Mechanical valve on aortic position was well-functional. There was also prolapse of the mitral valve with 3+ mitral regurgitation, increased dimensions of the left atrium and left ventricle with a preserved ejection fraction. Patient had positive family history for aortic dissection.

Conclusion: As aortic disease is reported as one of the leading causes of maternal mortality, it should be emphasized that pregnancy is a high risk period for all patients with aortic pathology.

Key words

Marfan's syndrome, aortic dissection, pregnancy

Introduction

During pregnancy, women with Marfan's syndrome have serious risk for acute aortic dissection, around 3%¹, even with aortic root diameter < 40 mm. Mortality rates are high both for the mother and the fetus². The cooperation of obstetrics and cardiologists in prenatal counseling and management of women with Marfan's syndrome is of utmost importance and it is advised that assessment and evaluation of adverse cardiac events should be done individually, because of the significant variations of the phenotypic expression².

Case report

A 26-year-old woman with Marfan's syndrome at the 10th week of pregnancy came to the routine cardiac control.

At the age of 24 she was operated for bicuspid aortic valve and aortic regurgitation and mechanical aortic valve was implanted. In family history, her father had aortic dissection.

Transthoracic echocardiography revealed well-functional mechanical valve. However, aneurysm of the ascending aorta with dissection was detected. There

was also a prolapse of the mitral valve with 3+ mitral regurgitation and increased left atrium. Left ventricle was significantly enlarged, still with preserved ejection fraction (Figures 1,2,3,4 Table 1.).

The patient was advised to interrupt pregnancy and to perform surgery of the aorta and mitral valve.

The pregnancy was interrupted and two months later she was operated. Resection of ascending part of the aorta with Dacron graft and mechanical mitral valve implantation were done.

At the age of 31, she had a second pregnancy, that was performed under the strict supervision of cardiologist and obstetrician. The patient was given birth by cesarean section at eight and a half months' gestation to a healthy female infant.

Discussion

Several hereditary disorders affect the thoracic aorta, predisposing patients with both aneurysm and aortic dissection. Pregnancy is a high risk period for all patients with aortic pathology. Investigations have identified estrogen and relaxin as the most likely causes of the diseased aortic wall. Hormonal and haemodynamic changes during pregnancy increase the chance of

Table1. Echocardiographic parameters : Ao –aorta, LA- left atrium, LV-left ventricle, LV EDD-end-diastole dimension of the left ventricle, LVSD-end-systole dimension of the left ventricle, SEP- septum, PW- posterior wall, EF- ejection fraction, AR - aortic regurgitation, MR- mitral regurgitation.

Ao: 3.7 -5.0cm 7.5x6.5	LA 4.8 cm	LV DD 6.4 cm	LV SD 4.0 cm	SEP 1.0cm	PW 0.9 cm	EF 65%	AR 1+	MR 3+	RV	TR
---------------------------	--------------	-----------------	-----------------	--------------	--------------	-----------	-------	----------	----	----



Figure 1-4. Transthoracic echocardiography of aorta, left ventricle and mitral valve

Table 2. Recommendations for the management of aortic disease during pregnancy

All aortic diseases	
Recommendations	Class ^a / Level ^b
It is recommended that women with aortic disease have counselling about the risk of aortic dissection	I C
Imaging of the entire aorta (CT/MRI) is recommended before pregnancy in patients with a genetically proven aortic syndrome or known aortic disease	I C
In BAV patients imaging of the ascending aorta is recommended	I C
In pregnant women with known aortic dilatation, (history of) type B dissection or genetic predisposition for dissection, strict blood pressure control is recommended	I C
Repeated echocardiographic imaging every 4–12 weeks is recommended during pregnancy in patients with ascending aorta dilatation	I C
For imaging of pregnant women with dilatation of distal ascending aorta, aortic arch or descending aorta, MRI (without gadolinium) is recommended	I C
It is recommended to deliver all women with aortic dilatation or (history of) aortic dissection in an experienced centre with a pregnancy heart team, where cardiothoracic surgery is available.	I C
In patients with an ascending aorta <40 mm vaginal delivery is recommended	I C
In patients with an ascending aorta >45 mm caesarean delivery should be considered.	IIa C
Prophylactic surgery should be considered during pregnancy if the aortic diameter is ≥50 mm and increasing rapidly.	IIa C
In patients with an aorta 40–45 mm vaginal delivery with epidural anaesthesia and expedited second stage should be considered.	IIa C
In patients with an aorta 40–45 mm caesarean section may be considered.	IIb C
It is recommended to avoid pregnancy in patients with (or history of) aortic dissection.	III C
Specific syndromes	
β-blocker therapy throughout pregnancy should be considered in women with Marfan syndrome.	IIa C
It is recommended to avoid pregnancy in patients with severe dilatation of the aorta (Marfan syndrome >45 mm, Loeys–Dietz syndrome >45 mm, BAV >50 mm (or >27 mm/m ² body surface area), Turner syndrome ASI>25 mm/m ² body surface area).	III C
It is recommended to avoid pregnancy in patients with vascular Ehlers–Danlos syndrome.	III C

ASI = aortic size index; BAV = bicuspid aortic valve; CT = computed tomography; MRI = magnetic resonance imaging. a Class of recommendation. b Level of evidence.

the dissection. Dissection occurs most often in the last trimester of pregnancy (50%) or the early post-partum period (33%). All women with a genetically proven syndrome should have counseling on the risk of dissection.

Diagnosis and treatment of our patient was guided according to the recommendations for treating aortic diseases during pregnancy (Table 2.)³.

Conclusion

In conclusion, it should be emphasized that pregnancy is a high risk period for all patients with aortic

pathology, because the aortic disease is reported as one of the leading causes of maternal mortality.

References

1. Smith K, Gros B. Pregnancy-related acute aortic dissection in Marfan's syndrome: A review of the literature. *Congenit Heart Dis* 2017;12:251–260.
2. Kim SY, Wolfe DS, Taub CC, et al. Cardiovascular outcomes of pregnancy in Marfan's syndrome patients: A literature review. *Congenit Heart Dis*. 2018 Mar;13(2):203-209.
3. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018; 39(34):3165-241.

Sažetak

Uvod: Poznato je nekoliko naslednih oboljenja koja dovode do izmene strukture vezivnog tkiva torakalne aorte i čine ih podložnijim razvoju aneurizme i disekcije aorte. Trudnoća u pacijentkinja sa Marfanovim sindromom nosi visok rizik od kardiovaskularnih komplikacija, rezultujući povećanim maternalnim i fetalnim morbiditetom i mortalitetom.

Prikaz slučaja: Prikazujemo slučaj 36-godišnje pacijentkinje sa Marfanovim sindromom u 10. nedelji trudnoće, kojoj je prethodno u 24. godini života implantirana veštačka mehanička valvula na terenu bivelarne aortne valvule i značajne aortne regurgitacije. Rutinski kontrolni transtorakalni ehokardiografski pregled otkriva aneurizmu ascendentne aorte sa disekcijom, uz dobro funkcionalnu veštačku mehaničku valvulu na aortnoj poziciji. Takođe, uočava se prolaps mitralne valvule sa 3+ mitralnom regurgitacijom, povećane dimenzije leve pretkomore, kao i leve komore, uz očuvanu sistolnu funkciju. Anamnestički, saznaje se da je porodična anamneza pacijentkinje pozitivna za disekciju aorte.

Zaključak: Kako su bolesti aorte prepoznate kao jedan od glavnih uzroka maternalnog mortaliteta, neophodno je istaći da je trudnoća visoko rizična kod svih pacijentkinja sa patologijom aorte.

Ključne reči: Marfanov sindrom, disekcija aorte, trudnoća

Bicuspid aortic stenosis, mechanical valve thrombosis and pregnancy – case report

Biljana Obrenović-Kirćanski^{1,2}

¹University of Belgrade, School of Medicine, Belgrade, Serbia, ²Cardiology Clinic, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

Abstract

Aortic stenosis (AS) carries a high pregnancy risk. In women of childbearing age the main cause of AS is congenital bicuspid aortic valve. Women with moderate to severe obstruction should be advised to delay conception until relief of AS (balloon valvulotomy or surgery). Pregnant women with mechanical prosthetic heart valves have the increased risk for thromboembolic events. We report a case of women with severe bicuspid aortic stenosis who delayed pregnancy until aortic valve replacement. In early pregnancy she had nonobstructive prosthetic valve thrombosis. The patient was successfully treated with unfractionated heparin (UFH). In the case we presented a right decision that was made in planning the pregnancy in patient with severe symptomatic AS. Also, our case is a good example of the successful use of UFH in a pregnant women with nonobstructive mechanical valve thrombosis according to 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy.

Key words

bicuspid aortic stenosis, mechanical valve, thrombosis, pregnancy

Introduction

Congenital and acquired valvular heart diseases are important causes of maternal and fetal morbidity and mortality.

Aortic stenosis (AS) carries a high pregnancy risk and high risk of complications- increase in gradient, heart failure, arrhythmias, aortic dilatation and dissection, pre-term birth, intrauterine growth retardation, and low birth weight.^{1,2}In women of childbearing age the main cause of AS is congenital bicuspid aortic valve. Women with mild stenosis and normal left ventricular (LV) systolic function can carry pregnancy to term without complications, but women with moderate to severe obstruction should be advised to delay conception until relief of AS (balloon valvulotomy or surgery).³In pregnant women with mechanical prosthetic heart valves one of the most important changes is the increased risk for thromboembolic events.⁴Physiological changes in pharmacokinetics of drugs make adjustments of anticoagulant drugs doses very important. In order to prevent these complications adequate anticoagulation is very important.

We present a case of a women with severe bicuspid aortic valve stenosis planning pregnancy. After the aortic valve replacement with mechanical arteficial valve at 10 weeks of gestation, she had valve thrombosis which was successfully treated with parenteral anticoagulant therapy.

Case report

A 35-year-old female with a history of severe bicuspid aortic valve stenosis is presented. At the age of 6 surgical aortic commissurotomy was performed. Echo exam after the intervention showed peak gradient (PG) across the valve of 18mmHg. Due to restenosis (PG 98mmHg) it was repeated at the age of 12. After the 25th year of age she was planning marriage and children, but symptoms repeated again. At the age of 28, due to severe symptomatic aortic stenosis (NYHA II, pressure gradient across the aortic valve 104mmHg (peak)/ 64mmHg (mean) (PG/MPG) aortic regurgitation (AR) 1-2+, mitral valve prolapse with mitral regurgitation (MR) 1-2+, ventricular arrhythmias, prosthetic mechanical aortic valve (St. Jude No 19) was implanted with patch plastica of aortic ostium and ascendent aorta. Postoperative course was without complications; echocardiogram showed good function of prosthetic valve with PG/MPG 30/18mmHg.

The patient became pregnant at the age of 35 in October 2014. In the second month of pregnancy she began to feel exertional fatigue on effort and during climbing the stairs. Echocardiography exam showed nearly the same findings as found during previous Echo examination. Complaints progressed. At that time she was receiving low molecular weight heparin (LMWH) instead of oral anticoagulant (OAC) therapy with acenocumarol. Repeated echo exam in December showed elevated gradients across artificial valve (PG/MPG 85/50mmHg,

AVA 0.9cm²). She was admitted to Obstetrics and gynecology Clinic for control. Pregnancy was without other complications. Due to thrombosis of prosthetic aortic valve (repeated echo – PG/MPG 102/64mmHg) she was transferred to Cardiology clinic.

She was admitted to our department on the 30th of December. At admission, she was in NYHA class II, without signs of heart failure. Heart rhythm was regular, the prosthetic valve heart sounds were not diminished, 2-3/6 systolic murmur was heard at aortic area, blood pressure was 120/70mmHg, pulse rate was 112 beats/min, normal body temperature (36.4° C). The electrocardiogram showed sinus tachycardia. Blood tests showed mild hypochromic anemia, BNP was normal.

All signs indicated nonobstructive aortic valve thrombosis. Our heart team (cardiologist, cardiac surgeon, gynecologist) after detailed analysis and informing the patient and her family, decided to treat patient with continuous infusion of unfractionated heparin (UFH) and to monitor aPTT close. Several days later, gradient over valve began to decrease, the patient was feeling better. Serial echo exams showed smaller (still elevated for this type of valve) gradients. These findings were confirmed on transoesophageal echocardiography. Fetal echocardiography showed normal gestation, as gynecological controls. At the middle of March when she was switched to OAC therapy with acenocoumarol and when the lowest gradient was 54/29mmHg she was discharged. At the beginning of the IX month of pregnancy, in June 2015, she was admitted to Obstetrics and gynecology clinic, for switching to UFH. After that, she underwent an elective cesarean section and delivered a healthy baby. After delivery OAC (acenocoumarol) was started. Both mother and baby were discharged from hospital in a good clinical condition.⁵ Control echocardiogram in October 2018, showed pressure gradient across the aortic valve 66/39mmHg (PG/MPG), AR 1+, MR 1-2+, normal dimensions of heart structures, good LV systolic function. The same regimen for the first several weeks of pregnancy was used in our patient but without strict control of anti Xa which resulted in non-obstructive valve thrombosis. According to the guidelines for non-obstructive mechanical prosthetic valve thrombosis without previous adequate anticoagulant therapy⁶ we optimized anticoagulant therapy with UFH. This resulted in decreasing pressure gradient across the prosthetic valve. Pregnancy was well terminated and healthy baby was born by caesarean delivery. In the follow up period of 4 years both mother and the baby are well. In the follow up period of 4 years she is in NYHA class II, on OAC therapy, INR in therapeutic range.

Discussion

In young women the main cause of AS in developed countries is bicuspid aortic valve. Between the first and second trimesters of pregnancy⁷ in pts with AS increased CO causes an increase in transvalvular gradient of about 50%, which increases the risk of maternal and fetal complications.^{8,9,10} Maternal cardiac morbidity is related to the baseline severity of AS and symptoms.¹ Sometimes in patients with severe AS, pregnancy is well tolerated if prior exercise tolerance was normal. Women with

bicuspid aortic valve have low-risk of aortic dissection if the aortic diameters <50mm so, pregnancy should be avoided when the aorta diameter is >50mm.¹¹ In these patients obstetric complications are not rare: pre-term birth, intrauterine growth retardation, low birth weight, miscarriages, fetal death, the risk of genetic transmission of LV outflow tract malformations (which causes the need for fetal echocardiography).^{1,2} If patient is asymptomatic exercise testing is recommended to evaluate exercise tolerance, BP response, arrhythmias.¹¹

Having all this in mind (symptoms, signs of severe AS, desire of pregnancy) doctors, together with the patient, made the proper decision – operation - aortic valve replacement (AVR) first, before the pregnancy.

But, also, both women and doctors should know that pregnancy in women with prosthetic valves is associated with increased maternal risk and the risk for the baby. In women with a mechanical heart valve it might be associated with a high risk for maternal and fetal complications: mother mortality in 1-4% and other complications in up to 40% cases.¹² That is the reason why women with the family, before planning pregnancy, should be informed in detail. Women also, before planning pregnancy, if prosthetic valve is unavoidable because of valve disease, according to the 2017 ESC/EACTS guidelines,⁶ may choose biological valve. For this type of valve three months after the operation OAC therapy is not necessary, but they carry risk of the rapid occurrence of structural valve deterioration. I.e. a bioprosthesis is recommended according to the desire of the informed patient (Class I, level C).

Hemodynamically, women with well-functioning mechanical prostheses tolerate pregnancy well, but the need for anticoagulation raises a risk of valve thrombosis, and hemorrhagic complications, as well as of offspring complications.^{13,14,15,16} OACs cross the placenta. Their use in the first trimester can result in embryopathy in 0.6–10% of cases.^{14,17,18} UFH and LMWH do not cross the placenta and do not have these complications. The risk depends on the anticoagulation regimen, used during pregnancy and the quality of anticoagulation control.

When the diagnosis of pregnancy is made in women with mechanical prosthetic valve, the change of anticoagulation regimen should be implemented in the hospital. According to the guidelines^{6,11,19,20,21} continuation of OACs should be considered during the first trimester, if the warfarin dose required for therapeutic anticoagulation is <5 mg/day (or acenocoumarol <2 mg/day), after patient has been informed and consented. In patients with a required warfarin dose of >5 mg/day (or acenocoumarol >2mg/day), OAC should be discontinued between weeks 6 and 12 and replaced by adjusted-dose of UFH (a PTT ≥2× control; in high risk patients applied as intravenous infusion) or LMWH twice a day (with dose adjustment according to the weight and target anti-Xa level 4–6 hours' post-dose 0.8–1.2 U/mL, assessed weekly).^{22,23,24} Guidelines recommend OACs during the second and third trimesters until the 36th week. Then OAC should be discontinued and dose-adjusted UFH (a PTT ≥2× control) or adjusted-dose LMWH (target anti-Xa level 4–6 hours post-dose 0.8-1.2 U/mL) started at the

36th week of gestation. If delivery starts while on OACs, caesarean delivery is indicated.⁶

In the case we presented a right decision that was made in planning the pregnancy in patient with severe symptomatic AS. Also, our case is a good example of the successful use of UFH in a pregnant women with no obstructive mechanical valve thrombosis.

References

1. Orwat S, Diller GP, van Hagen IM, et al. Risk of pregnancy in moderate and severe aortic stenosis: From the multinational ROPAC registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1727–1737.
2. Yap SC, Drenthen W, Pieper PG, et al. Risk of complications during pregnancy in women with congenital aortic stenosis. *Int J Cardiol* 2008;126:240–246.
3. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:e57–e185.
4. Nassar AH, Hobeika EM, Wssarmad HM, et al. Pregnancy outcome in women with prosthetic heart valves. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1009–1013.
5. Obrenović-Kirčanski B. Mechanical valve thrombosis during pregnancy – case report. *Srce i krvni sudovi* 2018; 37(1):15–18.
6. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017; 38: 2739–2786.
7. Samiei N, Amirsardari M, Rezaei Yet, al. Echocardiographic evaluation of hemodynamic changes in left-sided heart valves in pregnant women with valvular heart disease. *Am J Cardiol* 2016; 118:1046–1052.
8. Siu SC, Sermer M, Colman JM, et al. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation* 2001;104:515–521.
9. Drenthen W, Boersma E, Balci A, et al. Predictors of pregnancy complications in women with congenital heart disease. *Eur Heart J* 2010;31:2124–2132.
10. 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;37:893–899.
11. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018;39:3165–3241.
12. Van Hagen IM, Roos-Hesselink JW, Ruys TP, et al. Pregnancy in women with a mechanical heart valve: data of the European Society of Cardiology Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC). *Circulation* 2015;132:132–142.
13. Elkayam U, Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy: part II: prosthetic valves. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:403–410.
14. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2000;160:191–196.
15. 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; 92:747–751.
16. Yinon Y, Siu SC, Warshafsky C, et al. Use of low molecular weight heparin in pregnant women with mechanical heart valves. *Am J Cardiol* 2009;104:1259–1263.
17. Sillesen M, Hjortdal V, Vejlsstrup N, et al. Pregnancy with prosthetic heart valves-30 years' nationwide experience in Denmark. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:448–454.
18. Schaefer C, Hannemann D, Meister R, et al. Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multicentre prospective study. *Thromb Haemost* 2006;95:949–957.
19. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017; 135:e1159–e1195.
20. Dangas GD, Weitz JJ, Giustino G et al. Prosthetic Heart Valve Thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68:2670–2689.
21. Regitz-Zagrosek V, BlomstromLundqvist C, Borghi C et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:3147–3197.
22. Butchart EG, Gohlke-Barwolf C, Antunes MJ et al. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *Eur Heart J* 2005;26:2463–2471.
23. Quinn J, Von Klemperer K, Brooks R, et al. Use of high intensity adjusted dose low molecular weight heparin in women with mechanical heart valves during pregnancy: a single-center experience. *Haematologica* 2009; 94:1608–1612.
24. Lebaudy C, Hulot JS, Amoura Z, et al. Changes in enoxaparin pharmacokinetics during pregnancy and implications for antithrombotic therapeutic strategy. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84:370–377.

Sažetak

Bikuspidna aortna stenoza, tromboza mehaničke valvule i trudnoća – prikaz slučaja

Biljana Obrenović-Kirčanski^{1,2}

¹Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija, ²Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

Aortna stenoza (AS) ima visok rizik tokom trudnoće. Glavni uzrok AS u mlađem dobu je kongenitalna bikuspidna aortna valvula. Ženama sa umerenom do teškom AS treba savetovati da odlože trudnoću do rešavanja AS (balon valvulotomijom ili hirurškom zamenom zalistka). Trudnice sa mehaničkim veštačkim srčanim zaliscima imaju povećani rizik od trombo-embolijskih komplikacija. Prikazujemo slučaj pacijentkinje sa teškom bikuspidnom aortnom stenozom, koja je odložila trudnoću do zamene aortnog zalistka veštačkim. U ranoj trudnoći imala je neopstruktivnu trombozu veštačke mehaničke aortne valvule. Pacijentkinja je uspešno lečena nefrakcioniranim heparinom. Ovaj slučaj je prikaz pravilne odluke o planiranju trudnoće kod pacijentkinje sa teškom simptomatskom AS. Takođe, naš slučaj je dobar primer uspešne primenene frakcioniranog heparina kod trudnice sa neopstruktivnom trombozom mehaničke veštačke aortne valvule prema 2018 ESC vodiču za lečenje kardiovaskularnih bolesti tokom trudnoće.

Ključne reči: bikuspidna aortna stenoza, mehanička valvula, tromboza, trudnoća

2018 ESC preporuke za lečenje kardiovaskularnih bolesti tokom trudnoće

Radna grupa Evropskog udruženja kardiologa (ESC) za lečenje kardiovaskularnih bolesti tokom trudnoće
Odobreno od strane Internacionalne grupe za rodnu medicinu (IGM), Nemačkog instituta za rodnu medicinu (DGesGM), Evropskog udruženja anesteziologa (ESA) i Evropskog udruženja ginekologa (ESG)

Predsedavajući:

Vera Regitz-Zagrosek

Charité Universitätsmedizin Berlin
Institute for Gender in Medicine
CCR, DZHK, partner site Berlin
Hessische Strasse 3-4
10115 Berlin, Germany
Tel. +49 30 450 525 172
Fax: +49 30 450 7 525 288
E-mail: vera.regitz-zagrosek@charite.de

Ko-predsedavajući:

Jolien W. Roos-Hesselink

Erasmus Medical Center Rotterdam
Department of Cardiology
Dr Molewaterplein 40
3015CGD, Rotterdam, The Nederland
Tel. +31 10 7032432
E-mail: j.roos@erasmusmc.nl

Autori/članovi radne grupe:

Johann Bauersachs (Nemačka), Carina Blomström-Lundqvist (Švedska), Renata Cífková (Češka Republika), Michele de Bonis (Italija), Bernard Lung (Francuska), Mark Richard Johnson (Ujedinjeno Kraljevstvo), Ulrich Kintscher (Nemačka), Peter Kranke¹ (Nemačka), Irene Marthe Lang (Austrija), Joao Morais (Portugal), Petronella G. Pieper (Holandija), Patrizia Presbitero (Italija), Susanna Price (Ujedinjeno Kraljevstvo), Giuseppe M.C. Rosano (Ujedinjeno Kraljevstvo/Italija), Ute Seeland (Nemačka), Tommaso Simoncini² (Italija), Lorna Swan (Ujedinjeno Kraljevstvo), Carole A. Warnes (SAD).

¹ predstavnik Evropskog udruženja anesteziologa, ² predstavnik Evropskog udruženja ginekologa

ESC tela koja su učestvovala u formiranju ovog dokumenta:

Udruženja: *Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA).*

Saveti: *Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions, Council on Cardiovascular Primary Care, Council on Hypertension, Council on Valvular Heart Disease.*

Radne grupe: *Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Cardiovascular Pharmacotherapy, Cardiovascular Surgery, Grown-up Congenital Heart Disease, Myocardial and Pericardial Diseases, Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function, Thrombosis.*

ESC osoblje:

Veronica Dean, Laetitia Flouret, Catherine Despres – Sophia Antipolis, Francuska

*Preuzeto i prilagođeno iz ESC preporuka za lečenje kardiovaskularnih bolesti tokom trudnoće iz 2018 godine (European Heart Journal 2018 – doi/10.1093/eurheartj/ehy340).

Sadržaj

- | | |
|--|--|
| 1. Uvod | 8. Kardiomiopatije i srčana slabost |
| 2. Šta je novo? | 9. Aritmije |
| 3. Opšte preporuke | 10. Hipertenzivni poremećaji |
| 4. Kongenitalna srčana oboljenja i plućna hipertenzija | 11. Venska tromboembolijska bolest tokom trudnoće i puerperijuma |
| 5. Bolesti aorte. | 12. Lekovi u trudnoći i tokom dojenja |
| 6. Valvularna srčana oboljenja | |
| 7. Koronarna bolest | |

1. Uvod

Osnovni cilj ovih preporuka jeste da obezbede praktične smernice za postavljenje dijagnoze, procenu i lečenje kardiovaskularnih bolesti tokom trudnoće. U izradi ovih smernica eksperti različitih Evropskih zemalja koristili su pristup zasnovan na dokazima, uz dodatnu procenu kvaliteta ovih dokaza. U Tabeli 1 prikazane su klase preporuka, dok su u Tabeli 2 prikazani različiti nivoi dokaza.

Tabela 2: Nivo dokaza

Nivo dokaza A	Podaci potiču iz više randomizovanih kliničkih studija ili meta-analiza.
Nivo dokaza B	Podaci potiču iz jedne randomizovane kliničke studije ili velikog broja nerandomizovanih studija.
Nivo dokaza C	Konsenzus mišljenja eksperata i/ili malih studija, retrospektivnih studija, registara.

Tabela 1: Klase preporuka		
Klase preporuka	Definicija	Sugerisana terminologija
Klasa I	Dokazi i/ili opšta saglasnost da je određena terapija ili procedura delotvorna, korisna, efikasna	Preporučuje se/indikovano je
Klasa II	Konfliktni dokazi i/ili različita mišljenja o korisnosti/efikasnosti određenog lečenja ili procedure	
Klasa IIa	Većina dokaza/mišljenja ukazuje na korisnost/efikasnost	Treba razmotriti
Klasa IIb	Korisnost/efikasnost manja zasnovanost na dokazima/mišljenjima	Može se razmotriti
Klasa III	Dokazi ili opšta saglasnost ukazuju da određeno lečenje ili procedura nije korisna/efikasna i da u nekim slučajevima može biti štetna	Ne preporučuje se

2. Šta je novo u lečenju KVB tokom trudnoće u preporukama za 2018. godinu?

Slika 1: Revidirane i nove preporuke

A) Odabrane revidirane preporuke	
Komentar, komparacija sa 2011	2018
Unapređenje modifikovane klasifikacije maternalnog rizika definisane od strane Svetske Zdravstvene Organizacije (mSZO).	Preporuka je da se procena rizika vrši kod svih žena sa srčanim obolenjima u generativnom periodu i pre začeća, koristeći mSZO klasifikaciju maternalnog rizika. (IC)
Viša klasa preporuka- Pacijentkinje sa teškom MS treba podvrgnuti hirurškoj intervenciji pre trudnoće.	Intervencija se preporučuje pre trudnoće kod pacijenata sa MS i površinom mitralnog ušća <1.0 cm ² . (IC)
2011-te, primena OAK preporučena je tokom drugog i trećeg trimestra do 36-te nedelje trudnoće. Sada su definisane nove preporuke, a u zavistnosti od potrebe za primenom niskih ili visokih doza VKA tokom drugog i trećeg trimestra.	Tokom drugog i trećeg trimestra do 36-te nedelje, primena VKA preporučuje se kod žena kojima su potrebne niske doze leka. (Niske doze VKA: varfarin <5 mg/dnevno ili fenoprokumon <3 mg/dnevno ili acenokumarol <2 mg/dnevno)
Primena sotalola se zabranjuje.	Za prevenciju SVT kod pacijenata sa WPW sindromom preporučuje se primena flekainida ili propafena. (IC)
Kod pacijenata sa visokim rizikom umesto primene UFH preporučuje se primena LMWH. Uvedeno je doziranje na osnovu telesne težine.	LMWH je lek izbora za prevenciju i lečenje VTE kod svih trudnica. (IB) Preporučuje se određivanje terapijske doze LMWH na osnovu telesne težine. (IC)
Izmene: korekcija doze UFH ili LMWH preporučuje se unutar 36 sati.	Kod trudnica koje u terapiji koriste UFH ili LMWH, preporučuje se nedeljna kontrola anti-Xa aktivnosti ili aPTT monitoring uz podešavanje doze (unutar 36 sati). (IC)
Unapređenje nivoa značajnosti preporuka sa IIb na IIa klasu.	Kateterska ablacija sa elektroanatomskim sistemima trebalo bi biti razmotrena u referentnim, visoko specijalizovanim centrima u slučajevima refrakternim na medikamentoznu terapiju ili kod SVT koje se loše podnose. (IIaC)
Prelazak sa određivanja D-dimera na primenu vizuelizacionih metoda, kao prve linije u dijagnostici, obzirom na nepouzdanost korišćenja D-dimera u trudnoći.	Ukoliko su rezultati kompresionog ultrazvuka negativni, u dijagnostici VTE potrebno je razmotriti upotrebu venografije putem magnetne rezonance. (IIaC)
FDA kategorije od A do X su korišćene za sve lekove u 2011.	Donošenje odluka zasnovano na prethodnim FDA kategorijama se ne preporučuje. (IIIC)
Termin „operacija pre trudnoće“ se smatra nedakvatnim u novim preporukama. Uvedene su preporuke vezane za Tarnerov sindrom sa dijametrom aorte korigovanim u odnosu na površinu tela.	Trudnoća se ne preporučuje kod pacijentkinja sa značajnom dilatacijom aorte (nasledna oboljenja aorte-Marfanov sindrom >45 mm, bikuspidna aortna valvula >50 mm ili 27 mm/m ² telesne površine, Tarnerov sindrom ASI >25 mm/m ² telesne površine). (IIIC)

aPTV = aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme; ASI = (eng. aortic size index) dijametar aorte preračunat u odnosu na površinu tela; FDA = *US Food and Drug Administration*; LMWH = (eng. low molecular weight heparin) niskomolekularni heparini; LK = leva komora; MS = mitralna stenozna; mSZO = modifikovana klasifikacija Svetske Zdravstvene Organizacije; OAK = oralni antikoagulantni lekovi; PAH = plućna arterijska hipertenzija; PPCM = peripartalna kardiomiopatija; SVT = supraventrikularna tahikardija; WPW = (eng. Wolf-Parkinson-White sindrom); UFH = nefrakcionisani heparin; VKA = vitamin K antagonisti; VTE = venski tromboembolizam.

B) Odabrane nove preporuke
Kateterizacija desnog srca preporučuje se za potvrdu dijagnoze PAH. Procedura može biti sprovedena tokom trudnoće u strogo indikovanim slučajevima. (IC)
LMWH u terapijskim dozama preporučuju se kod trudnica sa hroničnom tromboembolijskom plućnom hipertenzijom. (IC)
Kod pacijentkinja sa plućnom embolijom, trombolitička terapija preporučuje se samo u slučajevima teške hipotenzije ili šoka. (IC)
Kod žena sa visokim rizikom za tromboembolizam, preporučena je zamena LMWH sa UHF najmanje 36 sati pre porođaja, uz prekid primene UFH 4-6 sati pre očekivanog termina porođaja. Vrednosti aPTT-a pre primene regionalne anestezije trebale bi biti u referentnom opsegu. (IC)
Kod žena sa niskim rizikom za tromboembolizam, a kod kojih je u toku terapijska primena LMWH, indukcija porođaja ili carski rez, preporučuju se nakon 24 časa od poslednje doze LMWH. (IC)
Kada su u pitanju trudnoća i neophodnost zamene srčanih zalistaka, preporučuje se da se odabir proteze vrši u saradnji sa specijalizovanim Timom za bolesti srca kod trudnica (IC)
Praćenje trudnoće kod žena sa mehaničkim srčanim zaliscima, preporučuje se u centrima koji poseduju Tim za bolesti srca kod trudnica. (IC)
U lečenju trudnica sa PAH, koje ranije nisu lečene, inicijalni tretman bi trebao biti razmotren. (IIaC)
Kod pacijenata sa aortnom disekcijom/istorijom aortne disekcije, porođaj carskim rezom bi trebao biti razmotren. (IIaC)
Kod žena sa Marfanovim sindromom ili sa drugom naslednom bolešću aorte, terapija beta-blokatorima trebalo bi biti razmotrena tokom trudnoće. (IIaC)
Indukcija porođaja trebalo bi biti razmotrena u 40 - toj nedelji gestacije kod svih žena sa srčanim oboljenjima. (IIaC)
Kod pacijenata sa PPCM, terapija bromokriptinom se može razmotriti u cilju prekida laktacije i unapređenja oporavka (funkcije LK). (IIbB)
Trudnoća se ne savetuje kod žena sa vaskularnom formom Ehlers-Danlos sindroma. (IIIC)
Dojenje se ne savetuje kod majki koje u terapiji koriste antitrombocitne lekove, izuzev kod primene niskih doza aspirina (iz poglavlja 7, videti poglavlje 12). (IIIC)
C) Novi koncepti
Povećanje značajnosti mSZO klasifikacije maternalnog rizika.
Uvođenje specijalizovanih Timova za bolesti srca kod trudnica.
Posebna pažnja kod bolesnica koje zahtevaju asistiranu reproduktivnu terapiju.
Diskusija o primeni bromokriptina kod PPCM.
Uvođenje posebnih nivoa nadzora baziranih na niskom/umerenom/visokom riziku od pojave aritmija sa eventualnim hemodinamskim posledicama tokom porođaja.
Nove informacije o farmakokinetici tokom trudnoće i detaljnije informacije o farmakodinamici dobijenoj na animalnim modelima, za sve lekove (dopunski podaci).
Razmatranje perimortalnog carskog reza.
Sada je dostupno savetovanje o kontracepciji i prekidu trudnoće kod žena sa srčanim oboljenjima.

3. Opšte preporuke

3.1 Epidemiologija

Hipertenzivni poremećaji su najčešća kardiovaskularna obolenja tokom trudnoće, javljaju se kod 5-10% svih trudnoća (videti poglavlje 10). U odnosu na ostale bolesti, kongenitalna srčana obolenja najčešće su prisutna oboljenja tokom trudnoće u zemljama zapadnog sveta (75-82%). Reumatske valvularne bolesti dominiraju kod trudnica „ne-zapadnih zemalja“ sa zastupljenošću 56-89% svih KVB u toku trudnoće. Kardiomiopatije su retke, ali predstavljaju značajan uzrok kardiovaskularnih komplikacija tokom trudnoće.

3.2 Fiziološki adaptacioni mehanizmi na trudnoću

Trudnoća dovodi do različitih promena na nivou kardiovaskularnog i koagulacionog sistema. Rizik koji sa sobom nosi trudnoća zavisi od postojećeg kardiovaskularnog statusa i individualnog stanja žene. Procena stepena rizika mora biti individualna i zasnovana na modifikovanoj klasifikaciji svetske zdravstvene organizacije (mSZO) (Tabela 3).

Tim za bolesti srca kod trudnica

Kod žena sa umerenim ili visokim rizikom od komplikacija tokom trudnoće (mSZO II-III, III i IV), savetovanje pre začeća, praćenje tokom trudnoće i

neposredno pred porođaj trebalo bi da bude sprovedeno u specijalizovanom centru od strane multidisciplinarnog kardiološkog tima za trudnice. U sastav tima ulaze najmanje kardiolog, ginekolog-akušer i anesteziolog, odnosno lekari sa iskustvom u lečenju visoko-rizičnih trudnoća kod žena sa srčanim oboljenjima. Preporuke i zaključci ovog tima, trebalo bi da budu dostupni tokom 24 časa, svakodnevno.

Dijagnostičke metode

Transtorakalna ehokardiografija je vizuelizaciona metoda izbora u trudnoći. Testovi opterećenja predstavljaju integralni deo praćenja odraslih sa kongenitalnim oboljenjima i valvularnim bolestima, trebali bi biti sprovedeni kod pacijentkinja koje planiraju trudnoću sa već dijagnostikovanim srčanim oboljenjem.

Ukoliko je moguće, primenu metoda sa jonizujućem zračenju odložiti najranije nakon završetka perioda glavne organogeneze (>12 nedelja nakon poslednje menstruacije). Kateterizacija srca i magnetna rezonanca mogu biti neophodne u postavljanju dijagnoze i sprovođenju interventnih procedura.

Genetsko savetovanje i prenatalna dijagnostika

Trenutno, mogućnosti za prenatalna genetska testiranja u stalnom su porastu i to pre svega za pacijente kod kojih je već identifikovano postojanje genetskog defekta (bilo hromozomskih defekata kao što su insercija/delecija/translokacija, bilo defekata

Tabela 3 Modifikovana klasifikacija maternalnog kardiovaskularnog rizika definisana od strane Svetske Zdravstvene Organizacije

	mSZO I	mSZO II	mSZO II-III	mSZO III	mSZO IV
Dijagnoza (bez komplikacija)	Blaga ili umerena - pulmonalna stenozna - perzistentni duktus arteriosus - prolaps mitralne valvule Uspešno korigovane blage anomalije (pretkomorski ili komorski septalni defekt, perzistentni duktus arteriosus, anomalije pulmonalne venske drenaže) Pretkomorske ili komorske ekstrasistole, pojedinačne	Nekorigovani pretkomorski ili komorski septalni defekt Korigovana tetralogija Fallot Većina aritmija (supraventrikularne aritmije) Tarnerov sindrom bez dilatacije aorte	Umerena disfunkcija leve komore (EF>45%) Hipertrofična kardiomiopatija Bolesti nativnih ili bioloških valvula koje nisu obuhvaćene klasom I ili IV (blaga mitralna stenozna, umerena aortna stenozna) Marfanov sindrom ili druge HTAD, bez dilatacije aorte Aorta <45 mm, kod patologije bikuspidne aortne valvule Korigovana koarktacija aorte Pretkomorsko-komorski septalni defekt	Umerena disfunkcija leve komore (EF 30-45%) Prethodna peripartalna kardiomiopatija bez rezidualnih oštećenja funkcije leve komore Mehaničke valvule Sistemska desna komora, sa dobrom ili lako smanjenom funkcijom desne komore Fontanova cirkulacija. Ukoliko je pacijent dobrog opšteg stanja i bez kardioloških komplikacija Nekorigovana cijanotična srčana mana Druge kompleksne bolesti srca Umerena mitralna stenozna Teška asimptomatska aortna stenozna Umerena dilatacija aorte (40-45 mm kod Marfanovog sindroma ili druge HTAD; 45-50 mm kod bikuspidne aortne valvule, ukoliko je ASI 20-25 mm/m² kod Tarnerovog sindroma, <50 mm kod tetralogije Fallot) Ventrikularna tahikardija	Plućna arterijska hipertenzija Teška sistemska ventrikularna disfunkcija (EF <30% ili NYHA klasa III-IV) Prethodna peripartalna kardiomiopatija sa rezidualnim oštećenjem funkcije leve komore Teška mitralna stenozna Teška simptomatska aortna stenozna Sistemska desna komora, sa umereno ili teško smanjenom funkcijom Teška aortna dilatacija (>45 mm kod Marfanovog sindroma ili druge HTAD; >50 mm kod bikuspidne aortne valvule, kod Tarnerovog sindroma ukoliko je ASI >25 mm/m², kod tetralogije Fallot >50 mm) Vaskularna forma Ehlers-Danlos sindroma Teška (re)koarktacija Fontanova cirkulacija sa bilo kojom komplikacijom
Rizik	Bez povećanog rizika za maternalni mortalitet i bez/sa blago povećanim rizikom za morbiditet	Blago povećani rizik za maternalni mortalitet i umereno povećani rizik za morbiditet	Umereno povećani rizik za maternalni mortalitet i umereno do značajno povećani rizik za morbiditet	Značajno povećani rizik za maternalni mortalitet ili značajno povećani rizik za morbiditet	Ekstremno visoki- rizik za maternalni mortalitet ili značajno povećani rizik za morbiditet
Stopa kardioloških događaja majke	2,5-5%	5,7-10,5%	10-19%	19-27%	40-100%
Savetovanje	Da	Da	Da	Da: potrebno savetovanje od strane eksperata	Da: trudnoća je kontraindикована. Ukoliko dođe do začeća, treba razmotriti prekid trudnoće
Praćenje trudnoće	Lokalna ustanova	Lokalna ustanova	Referentna ustanova	Specijalizovani centar za trudnoću i bolesti srca	Specijalizovani centar za trudnoću i bolesti srca
Minimalni broj kontrolnih pregleda tokom trudnoće	Jednom ili dva puta	Jednom u toku trimestra	Dvomesечно	Mesečno ili dvomesечно	Mesečno
Mesto porođaja	Lokalna ustanova	Lokalna ustanova	Referentna ustanova	Specijalizovani centar za trudnoću i bolesti srca	Specijalizovani centar za trudnoću i bolesti srca

ASI =(eng. aortic size index) dijametar aorte preračunat u odnosu na površinu tela; EF = ejection frakcija; HTAD = (eng. heritable thoracic aortic disease), nasledne bolesti grudne aorte; mSZO = modifikovana klasifikacija Svetske Zdravstvene Organizacije; NYHA = eng. New York Heart Association; SZO = svetska zdravstvena organizacija

Tabela 4 Prediktori maternalnih i neonatalnih događaja

Prediktori maternalnih kardiovaskularnih događaja	Prediktori neonatalnih događaja
Prethodni kardiološki događaj (srčana slabost, tranzitorni ishemijski atak, cerebrovaskularni inzult, aritmija)	NYHA klasa III/IV ili cijanoza tokom bazične, prenatalne kontrole
NYHA klasa III/IV	Opstrukcija leve komore kod majke
Opstrukcija leve komore (umerena do teška)	Pušenje tokom trudnoće
Redukcija sistemske ventrikularne sistolne funkcije (ejekciona frakcija <40 %)	Niska saturacija kiseonikom u krvi majke (<90%)
Redukcija subpulmonalne ventrikularne funkcije (TAPSE <16 mm)	Višestruka trudnoća
Sistemska atrioventrikularna valvularna regurgitacija (umerena do teška)	Upotreba antikoagulanata tokom trudnoće
Pulmonalna atrioventrikularna valvularna regurgitacija (umerena do teška)	Upotreba kardioloških medikamenata pre trudnoće
Plućna arterijska hipertenzija	Cijanogena srčana mana „na rođenju“
Upotreba kardioloških medikamenata pre trudnoće	Mehaničke veštačke valvule
Cijanoza (saturacija O ₂ <90 %)	Maternalni kardiološki događaji tokom trudnoće
Nivoi natriuretskih peptida (vrednost NT-proBNP-a >128 pg/ml u 20-toj nedelji ima prediktivne vrednosti kasnije u trudnoći)	Pogoršanje kardiološkog stanja majke tokom trudnoće
Podatak o pušenju	Abnormalni uteroplacentarni protok, registrovan Doppler metodom
Mehaničke veštačke valvule	
Korigovana ili nekorigovana cijanogena srčana mana	

NT-proBNP = eng. N-terminal pro B-type natriuretic peptide; NYHA = eng. New York Heart Association; TAPSE = eng. tricuspid annular plane systolic excursion.

pojedinačnih gena). Ovo obuhvata (i) pre-gestacionu ili (i) pre-natalnu dijagnostiku, uzorkovanjem horionskih resica ili amniocentezom. Savetovanje bi trebalo biti omogućeno od strane interdisciplinarnog ekspertskog tima u specijalizovanim centrima sa iskustvom.

Merenje debljine nihalne brazde koje se sprovodi oko 12-te gestacione nedelje, a u cilju skrininga na hromozomskih anomalija, takođe predstavlja skrining metodu za postojanje i kongenitalnih srčanih oboljenja. Kod svih žena sa kongenitalnim srčanim oboljenjem u periodu od 19-te do 22-ge gestacione nedelje, trebalo bi uraditi i fetalnu ehokardiografiju, kako se oko 45% kongenitalnih kardioloških malformacija i identifikuje.

Intervencije na majci tokom trudnoće

Ukoliko je neka od intervencija apsolutno neophodna, najbolje vreme za njeno sprovođenje je nakon četvrtog meseca gestacije. Maternalni mortalitet tokom kardiopulmonalnog by-passa izjednačen je sa onim kod žena koje nisu u drugom stanju. Međutim, fetalni mortalitet i dalje je vrlo visok (oko 20%). Kardiohirurške intervencije indikovane su samo ukoliko medikamentozna terapija ili interventne procedure ne daju efekta, a postoji opasnost od smrtnog ishoda.

Porođaj

Porođaj se kod ovih trudnica sprovodi u skladu sa planom, koji podrazumeva detalje vezane za indukciju, praćenje kontrakcija, sam porođaj i postpartalni nadzor. Vaginalni porođaj vezuje se sa manjim gubitkom krvi, manjim rizikom od infekcija, venskog tromboembolizma, i preporučuje se kod većine trudnica. Carski rez se mora razmotriti ukoliko postoje ginekološke indikacije, kod žena na oralnoj antokoagulantnoj terapiji u vreme

porođaja, kod žena sa teškim oboljenjem aorte, kod akutne i rezistentne srčane slabosti, kao i kod težih formi plućne arterijske hipertenzije (uključujući i Eisenmengerov sindrom).

Infektivni endokarditis

Antibiotska profilaksa se ne preporučuje tokom vaginalnog, kao ni tokom porođaja carskim rezom. Postavljanje dijagnoze i lečenje infektivnog endokarditisa se sprovodi kao i kod žena koje nisu u drugom stanju. Antibiotika terapija sprovodi se u skladu sa preporukama, a u zavisnosti od bakterijskih kultura i njihove osetljivosti na antibiotike, uzimajući u obzir potencijalne fetotoksične efekte antibiotika (videti tabelu 7: Lekovi i njihov bezbedonosni profil).

Kontracepcija i dopunska terapija u vezi sa reprodukcijom

Rizik koji je u vezi sa upotrebom određenih vidova kontracepcije mora biti izbalansiran u odnosu na rizik od trudnoće, koji je procenjen upotrebom modifikovane SZO klasifikacije. Savetovanje o modalitetima kontracepcije, trebalo bi biti sprovedeno kod svih žena sa srčanim oboljenjima.

Stopa snižene plodnosti kod žena sa srčanim oboljenjima slična je kao i u opštoj populaciji, ali je njihovo lečenje znatno kompleksnije. Histeroskopija i laparoskopija mogu biti i životno-ugrožavajuće procedure, pogotovo kod žena sa određenim formama srčanih oboljenja (plućna hipertenzija, Fontanova cirkulacija), te moraju biti sprovedene u odgovarajućim centrima uz adekvatnu potporu. Asistirana reprodukcija donosi dodatne rizike, u odnosu na one koje nosi trudnoća sama po sebi.

Opšte preporuke		
	Klasa ^a	Nivo ^b
Procena rizika pre trudnoće i savetovanje je indikovano kod svih žena sa poznatim ili suspektim urođenim ili stečenim kardiovaskularnim i aortnim oboljenjem.	I	C
Procenu rizika bi trebalo sprovesti kod svih žena sa srčanim oboljenjem u reproduktivnom periodu i posle začeća koristeći mSZO klasifikaciju maternalnog rizika.	I	C
Visoko rizične pacijentkinje bi trebalo lečiti u specijalizovanim centrima od strane multidisciplinarnog kardiološkog tima za trudnice.	I	C
Fetalna ehokardiografija od strane iskusnog specijaliste se preporučuje kada je povećan rizik za fetalne abnormalnosti.	I	C
Ehokardiografski pregled bi trebalo uraditi kod svih trudnica sa neobjašnjenim i novonastalim kardiovaskularnim znacima i simptomima.	I	C
Ukoliko će kardiohirurgija biti sprovedena posle 24. nedelje i pre 37. nedelje trudnoće, savetuje se terapija kortikosteroidima.	I	C
Vaginalni porođaj se preporučuje kao prvi izbor kod većine trudnica.	I	C
Indukciju porođaja razmotriti u 40. nedelji trudnoće kod svih trudnica sa srčanim oboljenjem /izuzev u slučajevima navedenim u narednom delu/	IIa	C
Genetsko savetovanje bi trebalo preporučiti ženama sa urođenom srčanom manom ili urođenim aritmijama, kardiomiopatijama, aortnim oboljenjem ili genetskim malformacijama udruženim sa kardiovaskularnom bolešću.	IIa	C
MRI (bez gadolinijuma) bi trebalo razmotriti ukoliko ehokardiografija nije dovoljna za postavljanje dijagnoze.	IIa	C
Kod pacijentkinja sa teškom hipertenzijom razmatrati vaginalni porođaj pod epiduralnom anestezijom i elektivni instrumentalni porođaj.	IIa	C
Kada je trudnoća najmanje 26 nedelja starosti, razmotriti porođaj pre neophodne kardiohirurgije.	IIa	C
Porođaj carskim rezom razmatrati u slučaju akušerskih indikacija ili kod pacijentkinja sa dilatiranom aortom >45mm, teškom aortnom stenozom, pretermanskog porođaja tokom OAKT, Eisenmengerovog sindroma ili teške srčane insuficijencije.	IIa	C
Radiografiju grudnog koša sa zaštitom fetusa bi trebalo sprovesti kada druge metode ne mogu razjasniti uzrok dispnee.	IIb	C
Kateterizacija srca se može razmatrati prema striktnim indikacijama, vremenu i pod zaštitom fetusa.	IIb	C
CT i elektrofiziološka ispitivanja mogu se razmatrati samo kod pacijentkinja iz vitalnih indikacija.	IIb	C
Koronarni bajpas i valvularna hirurgija se mogu razmatrati kad konzervativno i medikamentno lečenje nije dalo uspeha, u situacijama kada je ugrožen život majke i kada se ne može lečiti perkutanom intervencijom.	IIb	C
Antibiotska profilaksa za prevenciju endokarditisa tokom porođaja se ne preporučuje.	III	C

CT = kompjuterizovana tomografija MRI = nuklearna magnetna rezonanca; mSZO=modifikovano Svetska zdravstvena organizacija, ^a - klasa preporuka ^b - nivo dokaza

4. Urođene srčane mane i plućna hipertenzija

Većina žena sa urođenom srčanom manom dobro podnosi trudnoću. Kardiološke komplikacije su prisutne kod oko 10% iznetih trudnoća i češće kod pacijentkinja sa kompleksnijim kardijalnim kongenitalnim malformacijama.

Plućna hipertenzija

Plućna hipertenzija (PH) ima mnogo uzroka i definiše se kao povećanje srednjeg plućnog arterijskog pritiska (PAP) $\geq$ 25mmHg procenjeno kateterizacijom desnog srca.

Maternalni ishod trudnoće, koji varira zavisno od težine plućne hipertenzije je poboljšán ali mortalitet kod žena sa plućnom arterijskom hipertenzijom PAH je i dalje visok (16-30% maternalni mortalitet). Stoga se i dalje preporučuje izbegavanje trudnoće, a ukoliko do nje dođe razmotriti prekid.

Povećan je fetalni i neonatalni mortalitet (0-30%) posebno kod prevremenog porođaja, smanjenog maternalnog udarnog volumena (CO) i/ili hipoksemije.

Eisenmenger-ov sindrom

Pacijentkinje sa Eisenmenger-ovim sindromom zahtevaju posebno sagledavanje zbog dodatnih komplikacija usled cijanoze, desno-levog šanta i paradoksalne embolizacije. Mortalitet majki je visok (20-50%) i prekid porođaja bi trebalo razmotriti, čak i prekid trudnoće nosi stopu povećanog rizika.

Fetalni i neonatalni rizik mortalitet je povećan i zavistan od udarnog volumen majke i cijanoze. Pobačaj je čest. Mnogi principi zbrinjavanja se primenjuju kao i kod ne-Eisenmenger-ove plućne arterijske hipertenzije (PAH). Svakako, pacijenti sa Eisenmenger-ovim sindromom su u povećanom riziku od trombocitopenije, nedostatka vitamin K-zavisnih faktora koagulacije i od krvarenja, zbog toga je neophodan oprez ako se propisuje antitrombocitna terapija ili LMWH.

Cijanogene urođene srčane mane bez plućne hipertenzije

Maternalne komplikacije (srčana insuficijencija, tromboza, aritmije, endokarditis) javljaju se kod najmanje 15% trudnica sa cijanozom. Kada je kod majke saturacija krvi kiseonikom u miru >90%, fetalni ishod je značajno bolji (10% mortalitet fetusa). Ukoliko je saturacija kiseonikom <85%, zastoje u rastu i razvoju fetusa, prematuritet i fetalna smrti su česti, te bi ove pacijentkinje trebalo savetovati da i neplaniraju trudnoću (verovatnoća živorođenosti je oko 12%).

Opstrukcija izlaznog trakta leve komore

Principi lečenja supravulvarne i subvulvarne obstrukcije izlaznog trakta leve komore su slični kao i kod lečenja valvularne aortne stenozе (AS) (poglavlje 5).

Balon valvuloplastika nije terapijska opcija.

Atrijalni septalni defekt

Trudnoću podnosi većina žena sa korigovanim ASD-om (SZO klasa rizika I).

Za defekte tipa secundum može se sprovesti transkatetersko zatvaranje tokom trudnoće, ali je retko indikovano.

Ventrikularni septalni defekt

Mali ili korigovani ventrikularni septalni defekti (VSDs) (bez dilatacije i disfunkcije leve komore) imaju nizak rizik od komplikacija tokom trudnoće (mSZO klasa rizika I i II).

Atrioventrikularni septalni defekt

Rizik od srčane insuficijencije je nizak i postoji samo kod žena sa teškom regurgitacijom ili oštećenjem funkcije leve komore. Neonatalni mortalitet je prijavljen u 6% slučajeva, pre svega zbog ponavljanja urođenih srčanih mana.

Koarktacija aorte

Trudnoća se obično dobro podnosi nakon korekcije koarktacije aorte (CoA) (SZO klasa rizika II). Žene sa nekorigovanim koarktacijom i one koje posle korekcije imaju sistemsku hipertenziju, rezidualnu koarktaciju ili aneurizmu aorte, imaju povećan rizik od disekcije aorte. Dodatni faktori rizika uključuju dilataciju aorte i bikuspidnu aortnu valvulu.

Pulmonalna stenozа i opstrukcija izlaznog trakta desne komore

Stenozа pulmonalne valvule (PS) se generalno dobro podnosi tokom trudnoće. Međutim, teška stenozа može da se komplikuje insuficijencijom desne komore i aritmijama. Tokom trudnoće kod simptomatske teške pulmonalne stenozе refrakterne na medikamentnu terapiju i mirovanje može da se uradi perkutana valvuloplastika.

Tetralogija Fallot

Žene sa korigovanim tetralogijom Fallot obično dobro podnose trudnoću (SZO klasa rizika II). Srčane

komplikacije tokom trudnoće se navode kod oko 8% pacijentkinja.

Ebstein-ova anomalija

Kod žena sa nekomplikovanom Ebstein-ovom anomalijom trudnoća se dobro podnosi (SZO klasa rizika II). Pacijentkinjama koje imaju simptome, sa cijanozom i/ili srčanom insuficijencijom trebalo bi savetovati izbegavanje trudnoće.

Transpozicija velikih arterija

Kod pacijentkinja sa transpozicijom velikih krvnih sudova (TGA), rizik tokom trudnoće je veći kod žena nakon atrijalnog „switcha“ (korekcija po Senningu ili Mustardu), nego nakon arterijskog „switcha“.

Iako mnoge žene relativno dobro podnose trudnoću, postoji povećan rizik od razvoja aritmija (nekada opasnih po život) i srčane insuficijencije (SZO klasa rizika III). Takođe je opisano ireverzibilno smanjenje funkcije desne komore (DK) i pogoršanje trikuspidne regurgitacije (TR).^{154,155} Pacijentkinjama sa više nego umerenom disfunkcijom DK ili teškom TR, savetovati izbegavanje trudnoće.

Rizik od prevremenog porođaja i niske telesne mase novorođenčeta je 38%.

Kongenitalno korigovana transpozicija velikih krvnih sudova

Komplikacije uključuju aritmije i srčanu insuficijenciju (SZO klasa rizika III). Kod ovih pacijentkinja često se razvija AV blok. Ireverzibilno slabljenje funkcije DK je opisano u 10% slučajeva. Pacijentkinjama sa New York Heart Association (NYHA) klasom III ili IV, značajnom disfunkcijom leve komore (EF < 40%) ili teškom TR, trebalo bi savetovati da izbegavaju trudnoću.

Stopa smrtnosti fetusa je visoka, posebno ako postoji cijanoza.

Fontenova cirkulacija

Pacijentkinje sa Fontenovom cirkulacijom imaju dosta problema sa fertilitetom /plodnosti/ ali su moguće i uspešne trudnoće, uz povećan rizik. To su umereno do visoko rizične trudnoće (SZO klasa rizika III ili IV). Pacijentkinjama sa saturacijom kiseonika < 85%, smanjenom funkcijom leve komore, umerenom do teškom AV regurgitacijom, refrakternim aritmijama ili enteropatijom sa gubitkom proteina, trebalo bi savetovati da izbegavaju trudnoću (mSZO klasa rizika IV). Rizik za spontani pobačaj kod pacijentkinja sa Fontenovom cirkulacijom je visok (30%). Antenatalno i peripartalno krvavljenje je učestalo. Postoji povećan rizik od prevremenog porođaja, niske telesne težine novorođenčeta i fetalne smrti.

Pacijentkinje sa Fontenovom cirkulacijom su u riziku od tromboembolijskih komplikacija i treba razmotriti primenu antikoagulantne terapije (uz procenu rizika od krvarenja). Atrijalne aritmije treba brzo lečiti, što ponekad zahteva i električnu kardioverziju.

Trudnoća i plućna arterijska hipertenzija		
Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Za potvrdu PAH preporučuje se kateterizacija desnog srca (grupa 1). Može se izvoditi tokom trudnoće samo u slučaju jasnih indikacija.	I	C
Primena LMWH preporučuje se kod trudnica sa hroničnom tromboembolijskom plućnom hipertenzijom.	I	C
Kod pacijentkinja sa PAH koje su na terapiji za PH pre trudnoće, treba razmotriti isključenje embriotoksičnih lekova iz terapije razmatrajući rizik od istog.	IIa	C
Kod pacijentkinja sa PAH koje su bile bez terapije, treba razmotriti uvođenje terapije za PH.	IIa	C
Trudnoća se ne savetuje pacijentkinjama sa PAH.	III	B

LMWH = niskomolekularni heparin; PAH = plućna arterijska hipertenzija; PH = plućna hipertenzija; ^a - klasa preporuka; ^b - nivo dokaza

Urođene srčane mane		
Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Pacijentkinjama sa sistemskom desnom komorom (Senning/Mustard ili kongenitalno korigovanom TGA), u NYHA klasi III/IV, disfunkcijom komore (EF<40%) i teškom TR treba savetovati izbegavanje trudnoće.	IIa	C
Antikoagulantnu terapiju razmotriti tokom trudnoće kod žena sa Fontanovom korekcijom mane.	IIa	C
Simptomatskim pacijentkinjama sa Ebštajnovom anomalijom, saturacijom < 85% i/ili srčanom insuficijencijom treba savetovati izbegavanje trudnoće.	IIa	C
Kod pacijentkinja sa Fontanovom cirkulacijom, saturacijom <85% i oslabljenom komorskom funkcijom, umerenom do teškom AV regurgitacijom, refraktornim aritmijama ili enteropatijom sa gubitkom proteina trudnoća se ne preporučuje.	III	C

TGA= transpozicija velikih krvnih sudova; NYHA= New York Heart Association; EF= ejectiona frakcija; TR = trikuspidna regurgitacija; AV = atrioventrikularna, ^a - klasa preporuka, ^b - nivo dokaza

5. Bolesti aorte

Usled hemodinamskih i hormonskih promena, trudnoća je period visokog rizika za sve pacijentkinje sa bolestima aorte, koje iako retke u trudnoći su povezane sa veoma visokim mortalitetom. Disekcija se javlja najčešće u poslednjem trimestru trudnoće (50%) ili u ranom postpartalnom periodu (33%).

Rizik od disekcije aorte tokom trudnoće kod pacijentkinja sa Marfanovim sindromom je oko 3%. Kod pacijentkinja sa Marfanovim sindromom i promerom aortnog korena > 45 mm, treba savetovati izbegavanje trudnoće. Kada je promer aorte između 40 i 45 mm, trebalo bi uzeti u obzir i druge faktore rizika za disekciju kao što je pozitivna porodična anamneza, brzina progresije rasta aorte.

Kod pacijentkinja sa bikuspidnom aortnom valvulom, ukoliko se ascendentna aorta ne može ehokardiografski vizuelizovati, trebalo bi uraditi MRI ili CT pregled pre trudnoće. Rizik od disekcije je mali. Faktori rizika su morfologija same valvule, dilatacija aorte i koarktacija aorte. Trudnoću treba izbegavati kad je dijametar aorte > 50 mm.

6. Valvularna bolest srca

Kod stenotičnih valvularnih oboljenja, porast minutnog volumena povećava i transvalvularni gradijent oko 50%, uglavnom između prvog i drugog trimestra, što povećava rizik od maternalnih i fetalnih komplikacija. Prisustvo artefikalne valvule dovodi do specifičnih problema tokom trudnoće.

Mitralna stenoza

Srčana insuficijencija se javlja kod jedne trećine trudnica sa umerenom mitralnom stenozom i kod polovine onih sa teškom mitralnom stenozom, najčešće tokom drugog trimestra trudnoće. Atrijalna fibrilacija, NYHA Klasa ≥II, sistolni PAP >30mmHg, teška stenoza i kasne godine su povezani sa maternalnim komplikacijama. Učestalost prevremenog porođaja je 20-30%, intrauterinog zastoja u rastu 5-20% i smrti fetusa 1-5%. Nakon ispoljavanja simptoma ili klinički značajne plućne hipertenzije (ehokardiografski procenjeno sistolni PAP ≥50mmHg), treba ograničiti fizičku aktivnost i

Tabela 5 Bolesti aorte

	Marfan	Bikuspidna aortna valvula	Loeys Dietz	Turner	Vaskularni Ehlers-Danlos
Lokacija aneurizme/disekcije	Moguće duž cele aorte (sinus Valsalv-e)	Ascendentna aorta	Moguće duž cele aorte	Ascendentna aorta, luk i descendentna aorta	Moguće duž cele aorte
Rizik od disekcije	Visok: 1-10%	Nizak<1%	Visok: 1-10%	Visok: 1-10%	Visok: 1-10%
Komorbiditeti	Abnormalnosti dure Mitralna regurgitacija Srčana slabost Aritmije	Aortna stenoza ili regurgitacija	Abnormalnosti dure Mitralna regurgitacija	Niska težina Sterilitet Hipertenzija Dijabetes Bikuspidna aortna valvula Koarktacija aorte	Abnormalnosti dure Ruptura materice
Ne savetovati trudnoću	Ascendentna aorta >45 mm (ili >40 mm uz anamnestički podatak o postojanju disekcije ili iznenadne smrti u porodici.	Ascendentna aorta >50 mm	Ascendentna aorta >45 mm (ili >40 mm uz anamnestički podatak o postojanju disekcije ili iznenadne smrti u porodici.	ASI > 25 mm/m ²	Svim pacijentkinjama

ASI = indeksirani dijametar aorte

Preporuke za dijagnozu i lečenja oboljenja aorte		
Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Sve bolesti aorte		
Žene sa oboljenjem aorte treba informisati o riziku od aortne disekcije tokom trudnoće.	I	C
Pregled cele aorte (CT/MRI) bi trebalo sprovести pre trudnoće kod pacijentkinja sa genetski dokazanim aornim sindromom ili drugim poznatim oboljenjem aorte.	I	C
Pacijentkinjama sa bikuspidnom aornom valvulom preporučuje se pregled ascendentne aorte pre trudnoće.	I	C
Kod trudnica sa poznatom dilatacijom aorte, (anamnestički) disekcijom ili genetskom predispozicijom za disekciju, preporučuje se stroga kontrola krvnog pritiska.	I	C
Sprovести ponavljane ehokardiografske preglede kod trudnica sa dilatacijom ascendentne aorte svakih 4–12 nedelja (zavisno od dijagnoze i stepena dilatacije), kao i 6 meseci nakon porođaja kod žena sa dilatacijom ascendentne aorte.	I	C
Za trudnice sa dilatacijom distalnog dela ascendentne aorte, aortnog luka i descendentne aorte, preporučuje se pregled MRI (bez gadolinijuma).	I	C
Kod žena sa aornom dilatacijom ili sa (anamnestički) disekcijom aorte, porođaj bi trebalo sprovести u centru sa iskusnim multidisciplinarnim kardiološkim timom za trudnice i dostupnom kardiohirurgijom.	I	C
Kod pacijentkinja sa ascendentnom aortom <40 mm preporučuje se vaginalni porođaj.	I	C
Kod pacijentkinja sa ascendentnom aortom > 45 mm treba razmotriti porođaj carskim rezom.	IIa	C
Kod trudnica sa (anamnestički) disekcijom aorte treba razmotriti porođaj carskim rezom.	IIa	C
Preventivnu hirurgiju treba razmotriti ako je dijametar aorte > 45 mm i ako se rapidno uvećava.	IIa	C
Ukoliko je fetus vijabilan, treba razmotriti porođaj pre neophodne hirurške operacije.	IIa	C
Kod trudnica sa promerom aorte 40-45mm, treba razmotriti vaginalni porođaj sa epiduralnom anestezijom i ubrzanom drugom fazom porođaja.	IIa	C
Kod bolesnica sa širinom aorte 40-45mm treba razmotriti carski rez.	IIb	C
Trudnoća se ne savetuje bolesnicama nakon preležane aortne disekcije.	III	C
Upotreba ergometrina se ne savetuje kod žena sa bolestima aorte.	III	C
Specifični sindromi		
Bolesnicama sa vaskularnim Ehlers-Danlos sindromom upotreba celiprolola se preporučuje.	I	C
Terapiju beta blokatorima tokom trudnoće razmotriti kod žena sa Marfanovim sindromom i drugim naslednim bolestima torakalne aorte.	IIa	C
Trudnoća se ne preporučuje pacijentkinjama sa teškom dilatacijom aorte (nasledna bolest torakalne aorte kao što je Marfanov sindrom >45mm, bikuspidna aortna valvula >50mm ili >27mm/m ² BSA, Turnerov sindrom ASI>25mm/m ² BSA).	III	C
Trudnoća se ne preporučuje pacijentkinjama sa vaskularnim Ehlers-Danlosovim sindromom.	III	C

ASI= indeks veličine aorte; BSA= indeks telesne površine; CT=komputerizovana tomografija; MR=magnetna rezonanca, ^a Klasa preporuka. ^b Nivo preporuka.

započeti terapiju selektivnim β_1 blokatorima (poželjno je metoprololom ili bisoprololom). Diuretici se mogu koristiti ukoliko simptomi perzistiraju. Održavanje izraženih tegoba ili plućne hipertenzije i pored primenjene medikamentozne terapije zahteva razmatranje perkutane mitralne komisurotomije u toku trudnoće. Antikoagulantna terapija se preporučuje u slučaju paroksizmalne ili permanentne atrijalne fibrilacije, postojanja tromba u levoj pretkomori ili prethodnog embolizma. Sve pacijentkinje sa teškom mitralnom stenozom treba savetovati da izbegavaju trudnoću, intervenciju treba sprovести pre trudnoće, prednost se daje perkutanim intervencijama, čak i kad je bolest asimptomatska, posebno ukoliko je površina valvule <1.0 cm².

Stenoza aortne valvule

Najčešći uzrok aortne stenozе je bikuspidna aortna valvula, potom reumatska bolest srca. Kardiovaskularni morbiditet je povezan sa stepenom težine aortne stenozе i simptomima. Kod pacijentkinja sa teškom aornom stenozom, trudnoća je često dobro tolerisana ukoliko je

prethodno tolerancija napora bila normalna. Prevremeni porođaj, intrauterini zastoj rasta i mala težina na rođenju se javljaju kod 20-25% neonatusa majki sa umerenim i teškim stepenom aortne stenozе, zastupljenost raste sa samom težinom aortne stenozе. Sve simptomatične pacijentkinje sa teškom aornom stenozom ili asimptomatične sa oslabljenom funkcijom leve komore ili lošim rezultatom na testu opterećenjem treba savetovati da izbegavaju trudnoću, a hiruršku intervenciju treba sprovести pre trudnoće. Kod pacijentkinja koje tokom trudnoće uprkos medikamentoznoj terapiji imaju izražene simptome, perkutana valvuloplastika se može sprovести ali od strane iskusnog operatora.

Mitralna i aortna regurgitacija

Žene sa teškom, simptomatskom regurgitacijom ili oštećenom funkcijom leve komore su u visokom riziku za srčanu insuficijenciju. Srčana insuficijencija se javlja kod 20-25% žena sa umerenom ili teškom reumatskom mitralnom regurgitacijom. Akutno nastala teška regurgitacija se loše toleriše.

Kod žena sa bikuspidnom valvulom treba meriti dijometre ushodne aorte. Shodno preporukama pre trudnoće savetuje se hirurgija dajući prednost rekonstrukciji valvule.

Kod akutne teške regurgitacije sa srčanom insuficijencijom refrakternom na terapiju, hirurgija je ponekad neizbežna i tokom trudnoće. Ukoliko je fetus dovoljno zreo, porođaj treba sprovesti pre kardiohirurškog zahvata. (pogledati tabelu "opšte preporuke").

Atrijalna fibrilacija kod bolesti nativnih valvula srca

Visok tromboembolijski rizik je udružen sa atrijalnom fibrilacijom kod bolesti nativnih valvula srca, naročito kod klinički značajne mitralne stenoze, kada je potrebno odmah započeti antikoagulantnu terapiju.

Veštačke valvule

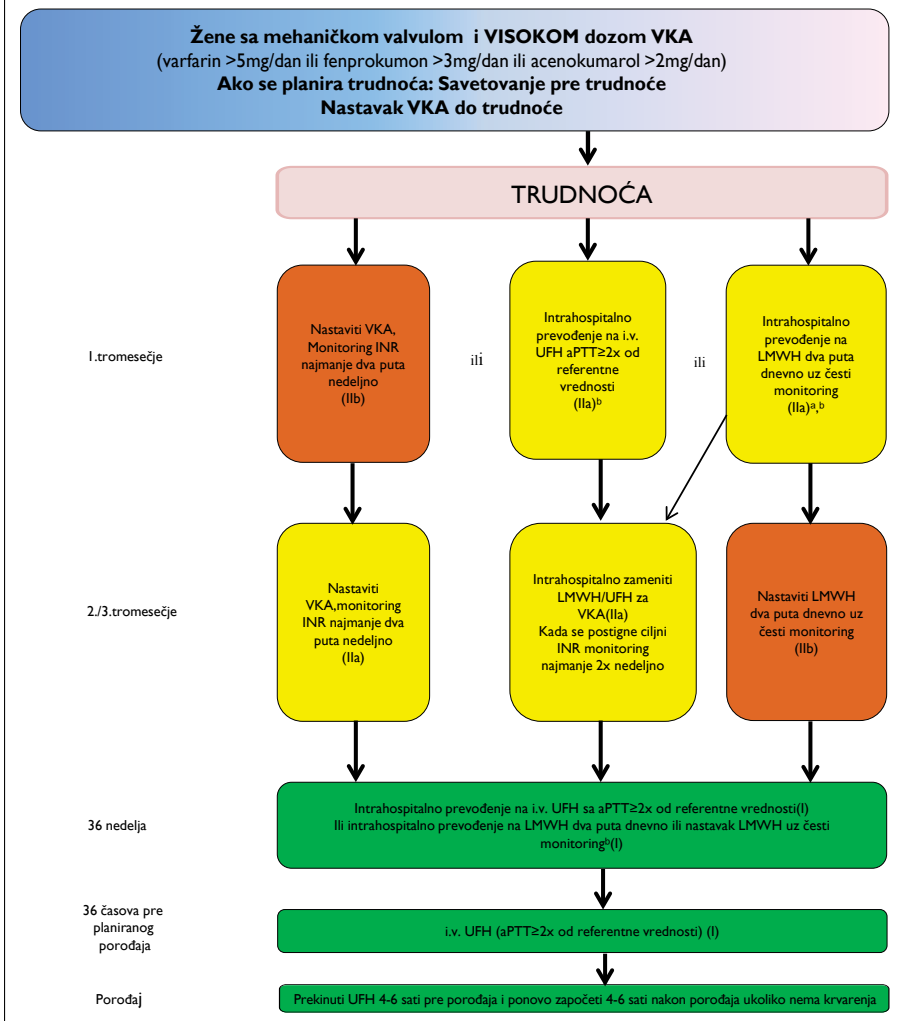
Kod mladih žena koje planiraju trudnoću, multidisciplinarni Tim za bolesti srca kod trudnica bi trebalo da bude uključen u izbor same specifične veštačke valvule, uzimajući u obzir prednosti i mane različitih opcija.

Rizik od materlnih kardiovaskularnih komplikacija kod žena sa biološkim veštačkim zaliscima koje su bez ili sa minimalnom disfunkcijom biološke valvule uz očuvanu komorsku funkciju je nizak. Kada postoji značajna disfunkcija biološke valvule rizik od komplikacija je značajan. Kod žena sa mehaničkim valvulama, trudnoća je povezana sa vrlo visokim rizikom od komplikacija.

(SZO klasifikacija rizik III). Nedavna studija sprovedena u Velikoj Britaniji je prezentovala podatke sa pozitivnim ishodom i za majku i bebu kod samo 28% trudnica koje su imale i mehaničku valvulu. Glavni rizici su povezani sa stalnom antikoagulantnom terapijom (tromboza valvule i hemoragijske komplikacije). Dodatni rizici su povezani sa ventrikularnom i valvularnom disfunkcijom.

Postojeći dokazi (bez adekvatnih randomizovanih studija) ukazuju da je upotreba vitamin K antagonista (VKA) tokom trudnoće, uz strogu kontrolu INR-a, najsigurniji način prevencije valvularne tromboze. Niskomolekularni heparini (LMWH) su verovatno superiorniji od nefrakcionisanog heparina (UFH) u prevenciji valvularne tromboze. Svi vidovi antikoagulantne terapije povećavaju rizik od pobačaja, hemoragijskih komplikacija,

Slika 2A Dijagram antikoagulantne terapije kod bolesnika sa mehaničkom valvulom (A) i visokim dozama VKA



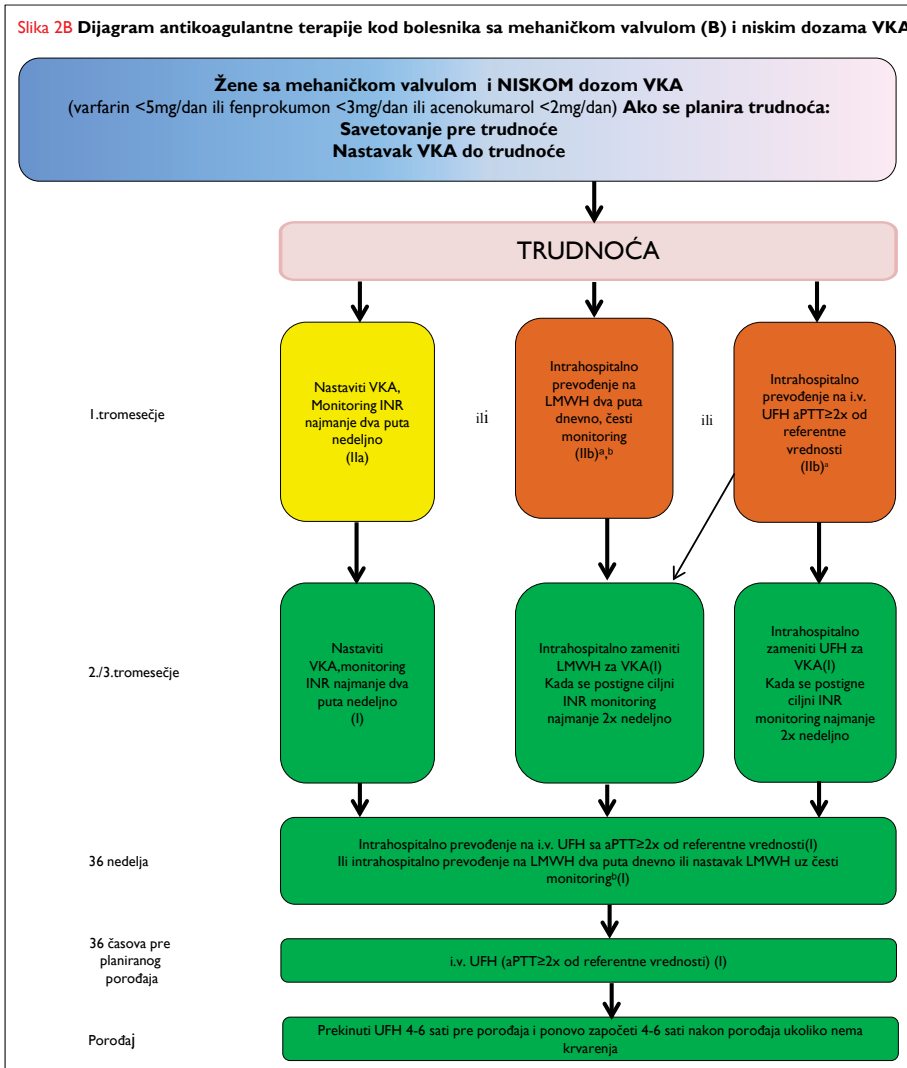
Slika 2: Dijagram antikoagulantne terapije kod mehaničkih valvula i (A) visokih doza VKA (B) niskih doza VKA. (C) Ciljna vrednost INR kod mehaničkih valvula (Modifikovano prema Baumgartneru i saradnicima)

aPTT = aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme; INR= internacionalni normalizovani odnos; i.v.=intravenski; LMWH = niskomolekularni heparin; LVEF = ejekciona frakcija leve komore; UFH= nefrakcionisani heparin; VKA= vitamin K antagonist ^a 6-12 nedelja, ^b Monitoring LMWH: Početna doza LMWH je 1mg/kg telesne težine za enoksaparin i 100 IU/kg za dalteparin, dva puta dnevno subkutano; Intrahospitalno dnevno određivanje nivoa anti-Xa do ciljne vrednosti, potom jednom nedeljno (I). Ciljni nivo anti-Xa: 1,0-1,2 U/ml (mitralna i desnostrane valvule) ili 0,8-1,2 U/ml (aortna valvula) 4-6 sati posle ordiniranja doze (I); pre ordiniranja doze anti Xa nivo >0,6 U/ml (IIb).

uključujući postpartalnu hemoragiju i retroplacentalno krvarenje što bi vodilo ka prevremenom porođaju i smrti fetusa. Upotreba VKA za vreme prvog trimestra povezana je sa povećanim rizikom od pobačaja u poređenju sa LMWH i UFH, sama stopa živorođenih je niža. Vaginalni porođaj za vreme terapije VKA je kontraindikovano zbog rizika od intrakranijalnog krvarenja fetusa. Mogućnost eventualnog i izbegavanja trudnoće bi treba razmatrati sa pacijentkinjama koje imaju i mehaničku veštačku valvulu.

Ove visokorizične trudnoće bi trebalo da budu vođene od strane multidisciplinarnog Tima za bolesti srca kod trudnica u ekspertskom centru. Efikasnost antikoagulantne terapije bi trebalo kontrolisati jednom nedeljno ili na svake dve nedelje zavisno od vrste antikoagulantne terapije (Videti tabelu 7: Lekovi i bezbednost), kliničko praćenje bi

Slika 2B Dijagram antikoagulantne terapije kod bolesnika sa mehaničkom valvulom (B) i niskim dozama VKA



aPTT = aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme; INR= internacionalni normalizovani odnos; i.v.=intravenski; LMWH = niskomolekularni heparin; LVEF = ejekciona frakcija leve komore; UFH= nefrakcionisani heparin; VKA= vitamin K antagonist, ^a 6-12 nedelja- ^b Monitoring LMWH: Početna doza LMWH je 1mg/kg telesne težine za enoksaparin i 100 IU/kg za dalteparin, dva puta dnevno subkutano; Intrahospitalno dnevno određivanje nivoa anti-Xa do ciljne vrednosti, potom jednom nedeljno (I). Ciljni nivo anti-Xa: 1,0-1,2 U/ml (mitralna i desnostrane valvule) ili 0,8-1,2 U/ml (aortna valvula) 4-6 sati posle ordiniranja doze (I); pre ordiniranja doze anti Xa nivo >0,6 U/ml (IIb).

podrazumevalo ehokardiografski pregled jednom mesečno.

Dispnea i/ili embolijski događaj su indikacije za hitan transtorakalni ehokardiografski pregled u potrazi za

Slika 2c Ciljni INR kod mehaničkih valvula

Ciljni INR kod mehaničkih valvula		
Valvularna trombogenost	Faktori rizika pacijenta ^a	
	Nijedan	≥1
Niska ^b	2,5	3,0
Srednja ^c	3,0	3,5
Visoka ^d	3,5	4,0

^a Zamena mitralne ili trikuspidalne valvule, prethodni tromboembolizam, atrijalna fibrilacija, mitralna stenoza bilo kog stepena, ili LVEF <35%. ^b Carbomedics, Medtronic Hall, ATS, ili Medtronic Open-Pivot, St Jude Medical, On-X, Sorin Bicarbon. ^c Druge dvolisne valvule sa nedovoljno podatka. ^d Lillehei-Kaster, Omniscience, Starr-Edwards (kugla), Björk-Shiley i druge valvule sa oscilirajućim diskom; bilo koja pulmonalna veštačka valvula.

trombozom valvule, obično potom i za transezofagealni ehokardiografski pregled.

Porođaj je neophodno planirati. Vaginalni porođaj zahteva prethodno prelazak na terapiju intravenskim heparinom. Upotreba epiduralne anestezije podrazumeva duži prekid antikoagulantne terapije, pa može biti kontraindikovana kod žena sa mehaničkom veštačkom valvulom. Planiranje carskog reza se može razmotriti kao alternativa. Carski rez treba izvršiti ukoliko porođaj započne dok je pacijentkinja još na terapiji VKA.

7. Bolest koronarnih arterija

Trudnoća je povezana sa tri do četiri puta povećanim rizikom od AIM u poređenju sa ženama istog životnog doba koje nisu trudne. Najčešći uzrok koronarne bolesti su neaterosklerotski uzroci, uključujući spontanu disekciju koronarnih arterija povezanu sa trudnoćom (P-SCAD= 43%), angiografski normalne koronarne arterije (18%) i trombozu koronarnih arterija (17%).

Klinička prezentacija je ista kao kod žena koje nisu trudne. Porast serumskog troponina može ukazati na miokardnu ishemiju. Ukoliko je EKG nedijagnostički pouzdan, ehokardiografija može biti od pomoći.

Lečenje

Lečenje AIM u trudnoći slično je kao i u opštoj populaciji, uključujući i tehnike revaskularizacije. U slučaju spontane disekcije koronarnih arterija povezane sa trudnoćom potrebno je uzeti u obzir povećanu vaskularnu vulnerabilnost prilikom planiranja revaskularizacione strategije.

Terapija

Niske doze aspirina pokazale su se bezbednim, ali je malo informacija vezanih za P2Y inhibitore. Klopogrel treba koristiti samo ukoliko je neophodno. Efekat jonizujućeg zračenja ne treba da spreči lečenje putem primarne PCI kod trudnica, koji imaju standardne indikacije za revaskularizaciju miokarda u AIM. Najveći broj izveštaja vezanih za zbrinjavanje STEMI-a kod trudnica povezan je sa neobloženim stentom (BMS), iako, novije generacije lekom obloženog stenta (DES), preporučuju se prema najnovijim AMI STEMI preporukama iz 2017. godine. Kod spontane disekcije koronarnih arterija mogu se upotrebiti stentovi, ali trenutno nema dokaza na

Lečenje obolenja nativnih valvula srca		
Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Procena pre trudnoće, koja uključuje ehokardiografski pregled i savetovanje preporučuje se svakoj ženi sa poznatom ili suspektom valvularnom bolešću.	I	C
Mitralna stenoz		
Kod pacijentkinja sa ispoljenim simptomima ili plućnom hipertenzijom, preporučuju se ograničenje fizičke aktivnosti i upotreba β -1 selektivnih blokatora.	I	B
Diuretici se preporučuju kad su simptomi kongestije prisutni i uprkos primeni β -blokatora.	I	B
Intervencija se preporučuje pre trudnoće kod pacijentkinja sa MS i površinom valvule $<1.0\text{cm}^2$	I	C
Antikoagulantna terapija upotrebom heparina ili VKA se preporučuje u slučaju atrijalne fibrilacije, prisustva tromba u levoj pretkomori ili prethodnog embolizma.	I	C
Intervenciju treba razmotriti pre trudnoće kod pacijentkinja sa MS i površinom valvule $<1.5\text{cm}^2$	Ila	C
Perkutana mitralna komisurotomija treba se razmatrati kod trudnica sa ozbiljnim simptomima ili sistolnim pritiskom u plućnoj arteriji $> 50\text{mmHg}$ uprkos primeni medikamentozne terapije.	Ila	C
Aortna stenoz		
Intervencija se preporučuje pre trudnoće kod pacijentkinja sa teškom AS, ako:		
- ima simptome	I	B
- disfunkciju LK (EF $<50\%$)	I	C
- u slučaju pojave simptoma tokom testa opterećenja.	I	C
Kod asimptomatskih pacijentkinja sa teškom AS bi trebalo razmotriti intervenciju pre trudnoće ukoliko tokom testa opterećenja dođe do pada u krvnom pritisku ispod vrednosti početnog.	Ila	C
Balon valvuloplastiku treba razmotriti u toku trudnoće kod pacijentkinja sa teškom AS i teškim simptomima.	Ila	C
Regurgitantne lezije		
Pacijentkinje sa simptomatičnom teškom aortnom ili mitralnom regurgitacijom, smanjenom funkcijom ili dilatacijom leve komore bi trebalo lečiti hirurški pre trudnoće.	I	C
Medikamentna terapija kod trudnica sa regurgitantnim lezijama se preporučuje kada se pojave simptomi.	I	C

AS=aortna stenoz; LK= leva komora; EFLK= ejekciona frakcija leve komore; MS=mitralna stenoz; OAK= oralna antikoagulantna terapija, ^a - klasa preporuka; ^b - nivo dokaza.

osnovu kojih bi se mogli preporučiti i tokom perioda trudnoće.

Trudnoća se može preporučiti pacijentkinjama sa koronarnom bolesti, ukoliko nemaju anginozne tegobe ni kliničke znake oslabljene funkcije leve komore.

8. Kardiomiopatije i srčana insuficijencija

Etiologija kardiomiopatija u trudnoći, uključuje stečene i nasledne bolesti, kao što su peripartalna kardiomiopatija (PPCM), toksična kardiomiopatija, hipertrofična kardiomiopatija (HCM), dilatativna kardiomiopatija (DCM), Takotsubo kardiomiopatija i bolesti nago-milavanja.

Peripartalna kardiomiopatija

Važni predisponirajući faktori su multiparitet, Afrička etnička pripadnost, pušenje, diabetes, preeklampsia, pothranjenost, starija životna dob majke ili tinejdžerske trudnoće. PPCM se ispoljava srčanom insuficijencijom sekundarno usled sistolne disfunkcije LK pri kraju trudnoće ili u prvim mesecima nakon porođaja. LK ne mora biti proširena, ali je EF obično $<45\%$. Iako su simptomi i znaci često tipični za SI, dijagnoza se često postavi kasno. Ehokardiografija je metoda izbora. Početna EF LK $<30\%$, dilatacija LK (EDD LK $\geq 6.0\text{cm}$) i slabost DK povezani su sa lošijom prognozom. Šesto mesečni mortalitet varira od 2% u Nemačkoj do 12.6% u velikoj populaciji Severne

Afrike i oko 24% u Turskoj tokom 24 meseca. Ukoliko ne dodje do oporavka EF do 50-55%, naredne trudnoće se ne preporučuju.

Dilatativna kardiomiopatija i kongestivna srčana slabost

Iako su PPCM i DCM različiti entiteti, pacijentkinje mogu imati istu genetsku predispoziciju, pa razlikovanje tokom trudnoće je skoro nemoguće. Graviditet se uglavnom loše toleriše kod pacijentkinja sa prethodno dijagnostikovanom DCM, uz postojanje mogućnosti za dodatno značajno slabljenje funkcije LK. Planiranje trudnoće kod ovih bolesnica uključuje i blagovremenu korekciju postojeće medikamentozne terapije za SI kako bi se izbegla štetne posledice po plod. Inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE), angiotenzinskih AT1 receptora (ARB), blokatori receptora angiotenzin nepri-lizin inhibitora (ARNI), antagonisti mineralokortikoidnih receptora (MRA) i ivabradin su kontraindikovani u trudnoći, te ih je potrebno isključiti iz terapije pre trudnoće. β blokatore treba zameniti $\beta 1$ selektivnim blokatorima.

Zbrinjavanje PPCM i DCM

SI u DCM i PPCM se može izuzetno brzo razvijati, savetuje se poštovanje vodiča za zbrinjavanje akutne SI i kardiogenog šoka (Slika 3 i 4). Pacijentkinje sa simptomima i znacima akutne SI treba lečiti u skladu sa preporukama za akutnu SI.

Oboljenja veštačkih valvula		
Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Kod pacijentkinja koje planiraju trudnoću, pri izboru mehaničke valvule treba konsultovati multidisciplinarni Tim za bolesti srca kod trudnica.	I	C
Preporučuje se da trudnice sa mehaničkom valvulom trudnoću vode u centrima koji imaju multidisciplinarni Tim za bolesti srca kod trudnica.	I	C
Ukoliko porođaj počne, a pacijentkinja je na antikoagulantnoj terapiji, ili ukoliko je OAK terapija isključena manje od 2 nedelje indikovani je carski rez.	I	C
Preporučuje se ukidanje OAK terapije i uvođenje adekvatno prilagođene doze UFH (aPTT $\geq$ 2x od referentne vrednosti) ili prilagođene doze LMWH ^c (videti ispod tabele) počev od 36. nedelje gestacije.	I	C
Preporučuje se trudnicama na LMWH ili UFH, nedeljno kontrolisati nivo anti-Xa ili aPTT uz podešavanje doze (unutar 36 časova)	I	C
Preporučuje se kontrola vrednosti INR-a svake ili svake druge nedelje kod trudnica na terapiji VKA.	I	C
Kod trudnica na LMWH, preporučuju se ciljne vrednosti anti Xa od 0.8 - 1.2 U/l (veštačka aortna valvula) ili 1.0 - 1.2 IU/ml (mitralna ili desnostrana veštačka valvula), 4-6 sati nakon prethodne doze.	I	C
Preporučuje se zamena LMWH sa parenteralnom UFH (aPTT $>2x$ referentne vrednosti) najmanje 36h pre planiranog porođaja. UFH treba zaustaviti 4-6 sati pre porođaja i ponovo uvesti u terapiju 4-6 sati nakon porođaja, ukoliko nema komplikacija u vidu krvarenja.	I	C
Preporučuje se planirati termin porođaja, kako bi se obezbedila sigurna i efikasna antikoagulantna zaštita.	I	C
Hitan ehokardiografski pregled je indikovani kod žena sa mehaničkom valvulom i dispneom i/ili nekim embolijskim događajem.	I	C
Promenu režima antikoagulantne terapije tokom trudnoće treba sprovesti u intrahospitalnim uslovima.	I	C
VKA terapija se preporučuje tokom drugog i trećeg trimestra do 36. nedelje gestacije, kod trudnica kojima su potrebne male doze.	I	C
Biološke valvule treba razmotriti kod mladih pacijentkinja koje planiraju trudnoću.	IIa	C
VKA terapija se preporučuje tokom drugog i trećeg trimestra do 36. nedelje gestacije, kod trudnica kojima su potrebne visoke doze.	IIa	C
Nastavak OAK terapije tokom prvog trimestra se može razmotriti kod pacijentkinja kod kojih je potrebna doza varfarina <5 mg/dan (ili fenoprokumona <3 mg/dan ili acenokumarola <2 mg/dan), nakon informisanja pacijentkinje i dobijanja saglasnosti.	IIa	C
Prekid OAK terapije između 6. i 12. nedelje i zamenu sa UFH uz strogu kontrolu doze (aPTT $>2x$ referentne vrednosti) ili sa prilagođenom dozom LMWH ^d dva puta dnevno (videti ispod tabele), treba razmotriti kod pacijentkinja sa dozom varfarina >5 mg/dan (ili fenoprokumona >3 mg/dan ili acenokumarola >2 mg/dan).	IIa	C
Tokom drugog i trećeg trimestra, LMWH uz kontrolu nivoa anti-Xa i podešavanjem doze (videti odgovarajuće preporuke), treba razmotriti kod trudnica sa kojima trebaju visoke doze OAK ^e , nakon informisanja i dobijanja saglasnosti.	IIb	C
Kod trudnica sa LMWH treba razmotriti kontrolu nivoa anti-Xa pre davanja nove doze, ciljane vrednost ≥ 0.6 IU/ml.	IIb	C
LMWH se ne preporučuje ukoliko nije dostupna nedeljna kontrola nivoa anti-Xa i adekvatno podešavanje doze.	III	C

aPTT = aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme; INR = internacionalni normalizovani odnos; LMWH = niskomolekularni heparin; UFH = nefrakcionisani heparin; OAK= oralni antikoagulansi, VKA=vitamin K antagonisti, ^a - klasa preporuka; ^b - nivo dokaza; ^c – Početna doza LMWH je 1 mg/kg telesne težine za enoksaparin i 100IU/kg za dalteparin, dva puta dnevno subkutano; ^d – niske doze OAK: varfarin <5 mg/dan (ili fenoprokumona <3 mg/dan ili acenokumarola <2 mg/dan); ^e – visoke doze OAK: varfarina >5 mg/dan (ili fenoprokumona >3 mg/dan ili acenokumarola >2 mg/dan).

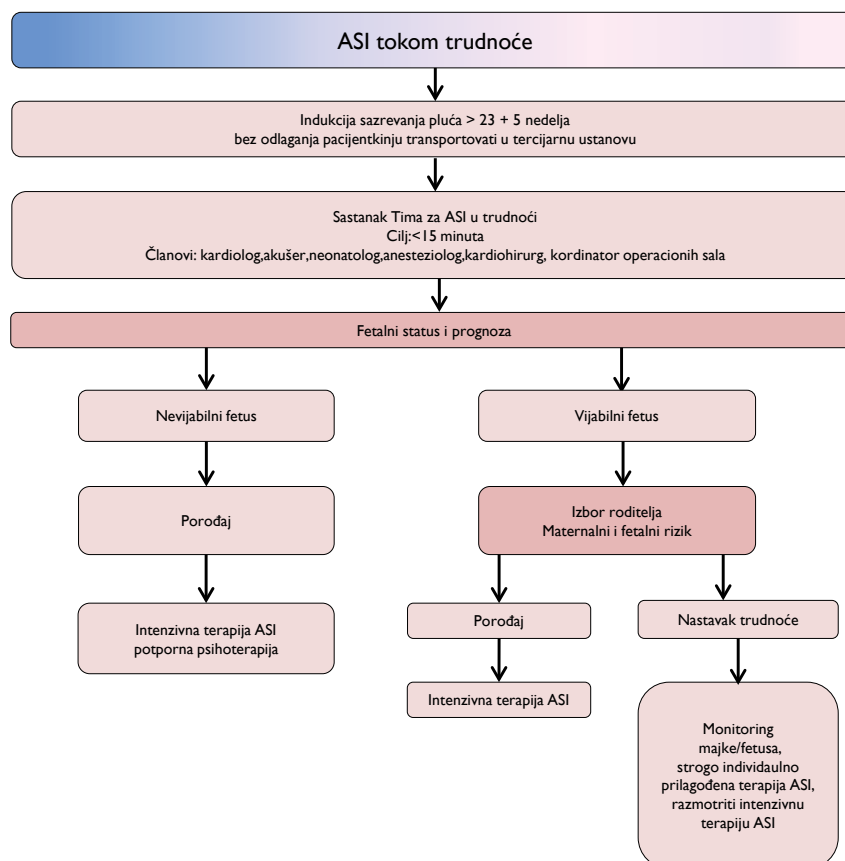
Bolest koronarnih arterija		
Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Preporučuje se EKG i određivanje nivoa troponina kod trudnica sa bolom u grudima.	I	C
Primarna koronarna angioplastika se preporučuje, kao reperfuziona terapija izbora, u slučaju STEMI infarkta tokom trudnoće.	I	C
Invazivno lečenje bi trebalo razmotriti kod NSTEMI AKS sa visokim faktorima rizika.	IIa	C
Konzervativno lečenje bi trebalo razmotriti kod NSTEMI AKS niskim faktorima rizika.	IIa	C
Pacijentkinje treba redovno kontrolisati najmanje tri meseca nakon NSTEMI AKS.	IIa	C
Dojenje se ne preporučuje porodiljama koje su antiagregacionoj terapiji, izuzev niskih doza aspirina (videti poglavlje 12).	III	C

EKG=elektrokardiogram; LK= leva komora; NSTEMI AKS= akutni koronarni sindrom bez ST elevacije; NSTEMI = akutni infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta; STEMI= akutni infarkt miokarda sa ST elevacijom ^a - klasa preporuka; ^b - nivo dokaza.

Ako je trudnica u kardiogenom šoku ili zavisna od inotropne stimulacije, na vazopresorima ili mehaničkoj cirkulatornoj potpori, hitan porođaj carskim rezom (bez obira na gestacijsku starost ploda) bi trebalo razmotriti.

Postupak zbrinjavanja SI tokom trudnoće sličan je kao kod ostalih pacijenata sa akutnom SI, s tim da treba izbegavati fetotoksične lekove (ACE inhibitori, ARB, ARNI, MRA, ivabradin i atenolol). SI sa kongestijom pluća, tretira se diureticima Henleove petlje ili tiazidima ukoliko je potrebno. Za antikoagulantnu terapiju u DCM i PPCM tokom i nakon trudnoće važe standardne indikacije. Uključivanje bromokriptina u standardnu terapiju SI može poboljšati oporavak funkcije LK i ishod bolesti kod žena sa teškom akutnom PPCM. Rana im-

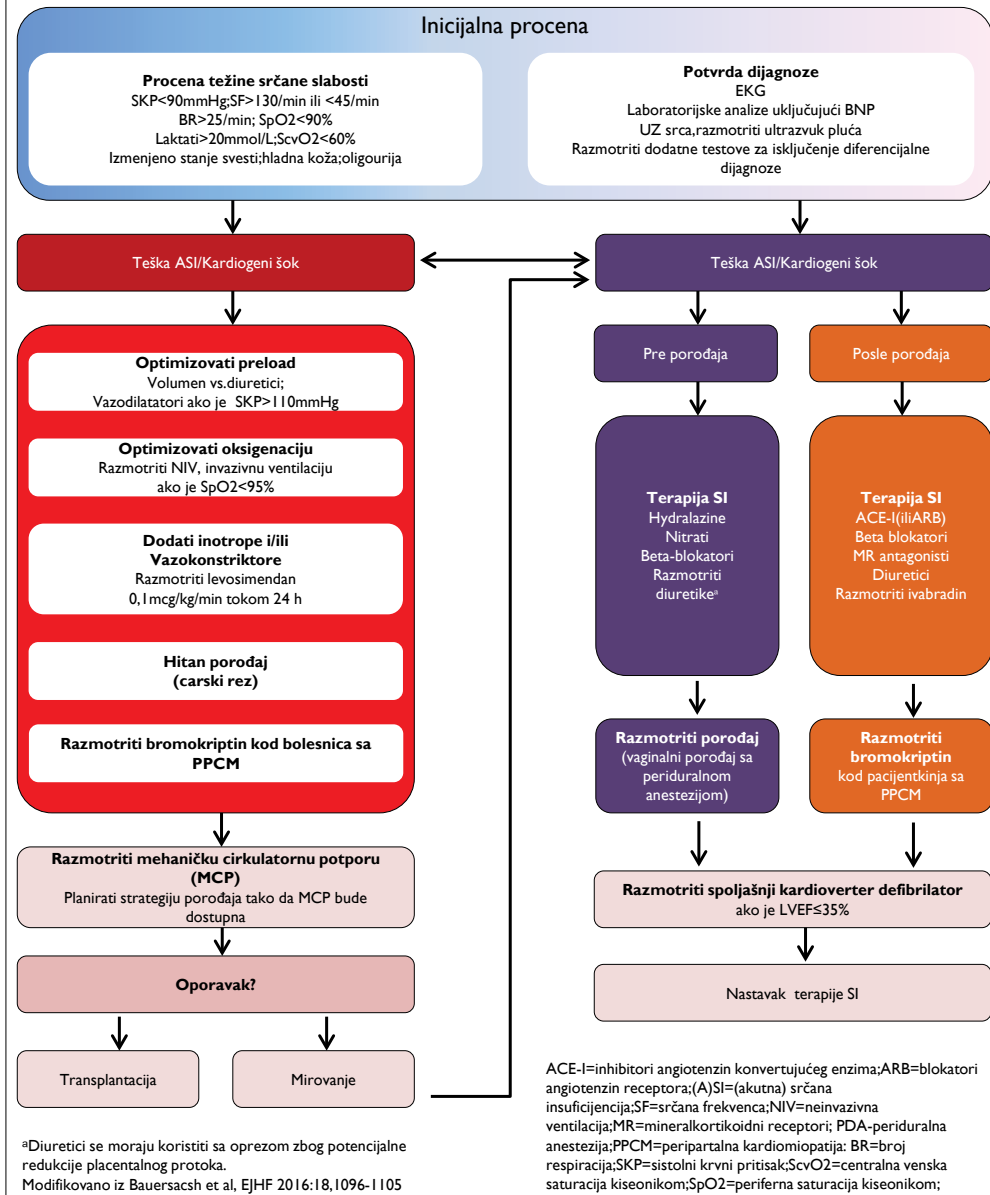
Slika 3 Algoritam lečenja akutne srčane insuficijencije (ASI) tokom trudnoće



Primer predhodno pripremljenog interdisciplinarnog protokola(modifikovano iz Bauersachs et al,EJHF 2016)

Lečenje kardiomiopatija i srčane slabosti		
Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Antikoagulansi se preporučuju kod pacijentkinja sa intrakardijalnim trombom detektovanim vizualizacionim tehnikama ili dokazanim sistemskim embolizacijama.	I	A
Preporučuje se lečenje žena sa SI tokom trudnoće prema aktuelnim vodičima za SI bolesnica koje nisu u drugom stanju, uz poštovanje kontraindikacija za pojedine lekove u trudnoći (vidi Tabelu 7).	I	B
Preporučuje se informisanje žena sa HFrEF o riziku od pogoršanja osnovne bolesti tokom gestacije i peripartalnog perioda.	I	C
Antikoagulantna terapija sa LMWH ili antagonistima vitamina K se preporučuje prema stadijumu trudnoće kod pacijentkinja sa atrijalnom fibrilacijom.	I	C
Preporučuje se nastavak lečenja β-blokatorima kod HFrEF kod žena koje su ih koristile pre trudnoće ili ih oprezno uvesti, ako postoji klinička indikacija.	I	C
Kod pacijentkinja sa PPCM i DCM preporučuje se savetovanje o riziku od recidiva tokom sledeće trudnoće kod svih slučajeva, pa čak i u slučaju oporavka funkcije LK.	I	C
Brza dijagnoza i odluka o lečenju je najvažnija za sve trudnice sa akutnom SI, potrebno je napraviti predviđen algoritam zbrinjavanja i interdisciplinarni tim.	Ila	C
Pacijentkinje sa kardiogenim šokom/zavisne od inotropa, rano transportovati u ustanovu sa dostupnom mehaničkom cirkulatornom potporom.	Ila	C
Lečenje bromokriptinom sprovesti zajedno sa profilaktičkom (ili terapijskom) antikoagulantnom terapijom (vidi Poglavlje 12).	Ila	C
Zbog visokih metaboličkih zahteva kod laktacije i dojenja treba razmotriti prestanak laktacije kod pacijentkinja sa teškom SI.	Iib	B
Kod pacijentkinja sa PPCM razmotriti primenu bromokriptina radi zaustavljanja laktacije i poboljšanja oporavka funkcije LK.	Iib	B
Kod žena sa PPCM i DCM ne preporučuje se buduća trudnoća ukoliko se EF LK ne normalizuje.	III	C
Hipertrofična kardiomiopatija (HCM)		
Kod pacijentkinja sa HCM preporučuje se ista stratifikacija rizika, kao da nisu trudne.	I	C
Preporučuje se nastavak upotrebe β-blokatora kod pacijentkinja sa HCM ukoliko su korišćeni i pre trudnoće.	I	C
Kod bolesnica sa HCM treba uvesti β-blokatore kod žena koje razviju simptome zbog opstrukcije izlaznog trakta ili aritmija tokom trudnoće.	Ila	C
Kod HCM treba razmotriti kardioverziju kod perzistentne atrijalne fibrilacije.	Ila	C

DCM = dilatativna kardiomiopatija; HCM = hipertrofična kardiomiopatija; SI = srčana slabost; HFrEF = srčana slabost sa smanjenom ejekcionom frakcijom; LMWH = niskomolekularni heparini; LK = leva komora; EFLK = ejekciona frakcija leve komore; PPCM peripartalna kardiomiopatija, ^aKlasa preporuka – ^bNivo dokaza

Slika 4 Lečenje akutne srčane insuficijencije (ASI) tokom/nakon trudnoće

simptoma kod 29%). Fetalni mortalitet kod spontanog abortusa (15%), terapijskog abortusa (5%), ili mrtvorodenje (2%) je uporediv sa opštom populacijom.

Kardioverziju treba razmotriti kod perzistentne AF koja se loše toleriše. Terapijska antikoagulantna terapija se preporučuje kod paroksizmalnih ili perzistentnih aritmija. Pacijentkinje sa prethodnom ili porodičnom anamnezom o iznenadnoj smrti zahtevaju stroge kontrole i praćenje.

Porođaj

Slučajevi sa niskim rizikom mogu imati spontan i vaginalni porođaj. Carski rez treba razmotriti kod pacijentkinja sa teškom opstrukcijom izvodnog trakta LK, prevremenim porođajem dok su na OAK ili kod teške SI.

9. Aritmije

Atrijalna fibrilacija (AF), atrijalni flater i paroksizmalna supraventrikularna tahikardija (PSVT) AF (27/100 000) i paroksizmalna supra-

plantacija implantabilnog kardioverter defibrilatora (ICD) kod pacijentkinja sa novo dijagnostifikovanom PPCM ili DCM se ne preporučuje, zbog velike mogućnosti za oporavak funkcije LK tokom optimalne terapije za SI. Transplantacija srca preporučuje se pacijentkinjama gde nije moguća ili nije poželjna mehanička cirkulatorna porpora.

Porođaj i dojenje

Kod stabilne kongestivne SI preporučuje se vaginalni porođaj uz spinalnu/epiduralnu analgeziju. Urgentni porođaj carskim rezom treba razmotriti kod žena sa uznapredovalom SI i hemodinamskom nestabilnošću. Epiduralna anestezija može biti metoda izbora. Kod SI sa sniženom EF (HFrEF), dojenje se ne preporučuje kod težih slučajeva (npr. NYHA III/IV).

Hipertrofična kardiomiopatija

Žene sa HKM obično dobro tolerišu trudnoću (maternalni mortalitet 0,5%, komplikacije ili pogoršanje

ventrikularna tahikardija (PSVT) su izuzev ekstrasistola najčešće aritmije. AF je udružena sa povišenim rizikom od mortaliteta. Kod pacijentkinja sa anamnezom o bilo kojoj simptomatskoj supraventrikularnoj ili ventrikularnoj aritmiji, pre trudnoće treba razmotriti katetersku ablaciju.

Trudnice sa PSVT imaju gore akušerske i fetalne ishode, sa višim prilagođenim ORs (1,54 – 3,52) za težak morbiditet majke, porođaj carskim rezom, nisku telesnu težinu na rođenju, prevremeni porođaj, fetalni stres i fetalne abnormalnosti, u poređenju sa onima bez PSVT.

Preporuke za brzo prekidanje PSVT su prikazane u sledećim tabelama. Intravenska primena adenoza se preporučuje kao lek prvog izbora za akutnu konverziju PSVT. Za prevenciju PSVT, lekovi prvog izbora su β-blokatori (izuzev atenolola) ili verapamil, osim kod pacijentkinja sa Wolf-Parkinson-White (WPW) sindromom.

Električna kardioverzija se preporučuje kada god AF uzrokuje hemodinamsku nestabilnost ili značajan rizik za majku ili plod. Kardioverziji načelno treba da prethodi

Tabela 6. Preporučeni nivo nadzora u vreme porođaja kod žena sa aritmijama

Rizik od aritmija sa hemodinamskom ugroženošću pri porođaju		Nivo nadzora ^a	Klasa ^b	Nivo ^c
Nizak rizik	PSVT, AF, idiopatska VT, LQTS niskog rizika, WPW sy	1	I	C
Srednji rizik	Nestabilna SVT, VT, oni sa implantiranim ICD, VT i strukturne bolesti srca, Brugada sy. Umereni rizik: LQTS, kateholaminergička polimorfna VT.	2	I	C
Visok rizik za aritmije opasne po život	Nestabilna VT sa strukturnom bolešću srca/ urođenom srčanom bolešću, nestabilnom VT/TdP kod visoko rizičnih LQTS pacijenata, sy kratkog QT, visoko rizična polimorfna kateholaminergička ventrikularna tahikardija	3	I	C
Opis planiranih akcija	Nivo nadzora			
	Nizak 1	Srednji 2	Visok 3	
Konsultovati kardiologa.	X			
Konsultovati multidisciplinarni tim koji obuhvata aritmologa iz specijalizovanog centra.		X		
Mesto i način porođaja po savetu akušera.	X	X		
Preporučuje se carski rez.			X	
Monitoring srčanog ritma.		(X)	X	
Intravenska linija.		X	X	
Arterijska linija.			X	
Priprema za intravensku primenu adenoza.		X		
Priprema za intravensku primenu β-blokatora.		x	x	
Priprema za intravensku primenu izabranih antiaritmijских lekova.			x	
Spoljašnji kardioverter defibrilator dostupan.		x	x	
Porođaj u grudnoj operacionoj sali.				
Priprema za postoperativni premeštaj u jedinicu kardiološke intenzivne nege ako je neophodno.			x	

AF = atrijalna fibrilacija; ICD = implantabilni kardioverter defibrilator; LQTS = sindrom produženog QT intervala; PSVT = paroksizmalna supraventrikularna tahikardija; SVT=supraventrikularna tahikardija; TdP = komorska tahikardija tipa torzade; VT = ventrikularna tahikardija; WPW = Wolf-Parkinson-White; ^aStratifikacija rizika u skladu sa publikovanim Vodičima za određene bolesti, ^bKlasa preporuka-^cNivo dokaza, Ova tabela je nastala na osnovu konsenzusa eksperata

antikoagulantna terapija (vidi ispod). Intravenski β-blokatori se preporučuju za kontrolu frekvence.

Ventrikularna tahikardija

ISS je prepoznata kao povišeni faktor rizika u trudnoći. Nasledne aritmogene poremećaje treba uvek proveravati odgovarajućim dijagnostičkim testovima tokom ili nakon trudnoće. Žene sa urođenim LQTS su pod značajnim rizikom od srčanih događaja tokom postpartalnog perioda. Izbor profilaktičkog antiaritmijского leka povezan je sa prisustvom strukturnog oboljenja srca i funkcije LK.

Preporučuje se implantacija ICD-a u slučaju pojave indikacija tokom trudnoće. Neselektivne β-blokatore treba nastaviti kroz celu trudnoću i postpartalni period (najmanje 40 nedelja nakon porođaja) kod pacijentkinja sa kongenitalnim LQTS i onima sa kateholaminergičkim polimorfnim VT.

Bradikardije

Bradikardije i poremećaji sprovođenja najčešće imaju povoljan ishod u odsustvu prethodne srčane bolesti.

Disfunkcije sinusnog čvora

Retko uzrok sinusne bradikardije može biti povezan sa sindromom hipotenzije u uspravnom položaju u trudnoći. Simptomatsku bradikardiju treba zbrinuti promenom položaja majke u poziciju levog lateralnog

dekubitusa. Ako simptomi perzistiraju, privremeni pejsmejker može biti neophodan.

Atrioventrikularni blok

Izolovani kongenitalni kompletni srčani blok kod majke ima povoljan ishod tokom trudnoće, posebno ako je ritam izmicanja sa uskim QRS kompleksom.

Intervencije

Električna kardioverzija

Kardioverzija deluje bezbedno u svim fazama trudnoće jer ne ugrožava fetalnu cirkulaciju, dok rizik za indukciju fetalnih aritmija ili izazivanje prevremenog porođaja deluje nizak. Srčanu frekvencu fetusa treba rutinski kontrolisati nakon kardioverzije.

Kateterska ablacija

Katetersku ablaciju treba odložiti ukoliko je moguće do drugog trimestra trudnoće i izvoditi u centrima sa iskustvom, uz upotrebu ne fluoroskopskog elektroanatomskog mapiranja i kateterskog navigacionog sistema.

Implantabilni kardioverter defibrilator i pejsing

Implantaciju ICD-a treba razmotriti pre trudnoće kod pacijenata sa visoko rizičnim faktorima za ISS. Lečenje ICD-om tokom trudnoće ne povećava rizik od glavnih komplikacija povezanih sa upotrebom ICD-a i preporučuje

Lečenje aritmija		
Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Akutno lečenje (intravenska primena lekova) SVT i AF		
Vagalni manevar, a ako ne uspe preporučuje se adenozin za akutnu konverziju PSVT.	I	C
Preporučuje se neposredna elektrokardioverzija za bilo koju tahikardiju sa hemodinamskom nestabilnošću i za AF sa preeksitacijom.	I	C
Treba razmotriti primenu β_1 -selektivnih blokatora za akutnu konverziju PSVT.	IIa	C
Za zaustavljanje atrijalnog flatara i AF kod stabilnih pacijenata sa strukturno normalnim srcem, može se razmotriti primena ibutilida ili flekainida.	IIb	C
Dugoročno lečenje (oralna primena lekova) kod SVT i AF		
Preporučuje se primena β_1 -selektivnih blokatora ili verapamila ^d za prevenciju SVT kod pacijenata bez preeksitacije u EKG-u u miru.	I	C
Flekainid ^e ili propafenon se preporučuju za prevenciju SVT kod pacijenata sa WPW sindromom.	I	C
Dugoročno lečenje (oralna primena lekova) SVT i AF.		
Za kontrolu frekvence u AT i AF preporučuju se selektivni β -blokatori.	I	C
Treba razmotriti primenu flekainida ^e , propafenona ^e ili sotalola ^f radi prevencije SVT, AT i AF ako se ne uspe sa blokatorima AV čvora.	IIa	C
Treba razmotriti primenu digoksina i verapamila za kontrolu frekvence u AT ili AF ako se ne uspe sa β -blokatorima.	IIa	C
Treba razmotriti primenu kateterske ablacije u centrima sa iskustvom pomoću elektroanatomskih sistema u slučaju SVT rezistentne na lekove koja se loše tolerišu.	IIa	C
Akutno zbrinjavanje (intravenskom primenom lekova) komorskih tahiaritmija		
Neposredna električna kardioverzija se preporučuje za trajne (sustained) VT, nestabilne i stabilne.	I	C
Za akutnu konverziju trajne, hemodinamski stabilne, monomorfne VT (npr. idiopatske VT) treba razmotriti primenu β -blokatora, sotalola ^f , flekainida, prokainamida ^e ili "overdrive" ventrikularnim pejsingom.	IIa	C
Dugotrajno lečenje (oralnom primenom lekova) komorskih tahiaritmija		
ICD (poželjno jednokomorski) se preporučuje pre trudnoće, ako postoji indikacija. Ako se indikacije pojave tokom trudnoće, preporučuje se implantacija ICD-a pomoću ehokardiografskog navođenja ili mapinga, posebno ako je plod stariji od 8 gestacione nedelje.	I	C
β -blokatori se preporučuju tokom trudnoće i postpartalno kod pacijenata sa sindromom produženog QT ili kateholaminergičkom polimorfnom ventrikularnom tahikardijom.	I	C
β -blokatori ili verapamil ^{d,e} se preporučuju za prevenciju idiopatske dugotrajne VT ako je udružena sa teškim simptomima ili hemodinamskom nestabilnošću.	I	C
Kod idiopatske dugotrajne VT treba razmotriti primenu sotalola ^f ili flekainida ^e u prevenciji ako se ne uspe sa drugim lekovima.	IIa	C
Kateterska ablacija sa elektroanatomskim mapping sistemom u centrima sa iskustvom može se razmotriti kod dugotrajne i na lekove rezistentne, loše tolerisane VT ako ne postoje druge alternative.	IIb	C

AF=atrijalna fibrilacija; AT=atrijalna tahikardija; AV=atrioventrikularni; ECG=elektrokardiografija; ICD=implantabilni kardioverter defibrilator; PSVT=paroksizmalna supraventrikularna tahikardija; SVT=supraventrikularna tahikardija; TdP=VT tipa torzade, torsade de pointes; VT=ventrikularna tahikardija; WPW:Wolf-Parkinson-White

^aKlasa preporuka-^cNivo dokaza. ^dKardioverziji AF i atrijalnog flatara generalno treba da prethodi antikoagulacija (vidi ispod)³⁰⁶. ^eBlokatore AV čvora ne treba koristiti kod pacijenata sa preeksitacijom na EKG-u u miru, kao ni kod AF sa preeksitacijom. ^fFlekainid i propafenon treba kombinovati sa blokatorima AV čvora kod određenih atrijalnih tahikardija, ali strukturne bolesti srca, smanjena funkcija leve komore i blok grane se moraju isključiti. ^{III} klasa antiaritmika po Vaughan Williams klasifikaciji ne treba koristiti kod pacijenata sa produženim QTc.

se u slučaju postojanja indikacije. Implantacija, za ICD poželjno jednokomorska, može se bezbedno izvesti, posebno ako je plod stariji od 8 nedelje gestacije. Ehokardiografsko navođenje ili elektroanatomsko mapiranje može biti od pomoći.

10. Hipertenzivni poremećaji

Hipertenzivni poremećaji u trudnoći predstavljaju najčešću medicinsku komplikaciju koja je zastupljena kod 5-10% trudnica širom sveta.

10.1 Dijagnoza i procena rizika

Treba ponavljati merenja KP, poželjno u dve odvojene prilike, sedeći (ili ležeći na levom boku tokom kontrakcija)

sa odgovarajućom veličinom manžetne u visini srca i koristeći V Korotkoff-ljev ton za dijastolni KP (DKP). Dijagnoza hipertenzije postavljena pomoću ambulatornog monitoringa KP (AMKP) je superiorna u poređenju sa rutinskim merenjima KP u odnosu na predikciju ishoda trudnoće. Tokom trudnoće isključivo se savetuje upotreba aparata za merenje KP prethodno proverenih kroz dokazane protokole. Osnovne laboratorijske pretrage uključuju analizu urina, krvnu sliku, hematokrit, enzime jetre, serumski kreatinin, vrednost mokraćne kiseline. Kod svih trudnica treba proceniti postojanje postojanje proteinurije u ranoj trudnoći u cilju otkrivanja postojeće bubrežne bolesti, a u drugoj polovini trudnoće radi otkrivanja preeklampsije.

10.2 Definicija i klasifikacija hipertenzije u trudnoći

Definicija hipertenzije u trudnoći zasniva se na vrednostima KP izmerenih u ordinaciji ili u bolnici (sistolni KP [SKP] ≥ 140 mmHg i/ili dijastolni KP [DKP] ≥ 90 mmHg), a razlikujemo umereno (140-159/90-109 mmHg) i teško povišen KP ($\geq 160/110$ mmHg).

Hipertenzija u trudnoći nije jedinstveni entitet, već obuhvata:

- Preegzistirajuću hipertenziju: prethodi trudnoći ili se javlja pre 20 nedelje gestacije. Najčešće perzistira posle 42 postpartalnog dana i može biti udružena sa proteinurijom.
- Gestaciona hipertenzija: nastaje posle 20 nedelje gestacije i obično se povlači do 42 postpartalnog dana.
- Preeklampsija: gestaciona hipertenzija sa značajnom proteinurijom ($>0,3$ g/24h ili ≥ 30 mg/mmol albumin/kreatinin odnos). Češće nastaje u toku prve trudnoće, u višestrukim trudnoćama, hidatidnoj moli, u antifosfolipidnom sindromu ili u postojećoj hipertenziji, renalnim obolenjima i dijabetesu. Jedini lek je porođaj.
- Postojeća hipertenzija plus stečena gestaciona hipertenzija sa proteinurijom.
- Predporođajna (antenatalna) neklasifikovana hipertenzija.

10.3 Prevencija hipertenzije i preeklampsije

Žene sa visokim ili srednjim rizikom od preeklampsije se savetuju da uzimaju 100-150 mg aspirina od 12. do 36-37. nedelje.

Lečenje hipertenzije u trudnoći

Lečenje hipertenzije u trudnoći zavisi od krvnog pritiska, gestacionog stadijuma i prisustva faktora rizika vezanih za majku i fetus. Većina žena sa postojećom hipertenzijom i normalnom bubrežnom funkcijom ima blagu hipertenziju (140-159/90-109 mmHg) i spadaju u nisko-rizičnu grupu za razvoj kardiovaskularnih komplikacija. Neke su u mogućnosti da prestanu sa lečenjem u prvoj polovini trudnoće zbog fiziološkog pada krvnog pritiska.

Nedostaju podaci o lečenju hipertenzije u trudnoći koji su bazirani na dokazima. Razmatrajući korisnost lečenja u studiji "Control of Hypertension in Pregnancy Study" (CHIPS), stroga u odnosu na manje strogu kontrolu hipertenzije u trudnoći je dovedena u vezu sa manje ozbiljnom hipertenzijom kod majke, ali bez razlike u nepovoljnim perinatalnim ishodima i celokupnim ozbiljnim komplikacijama kod majke.

Nefarmakološko lečenje

Nefarmakološke mere lečenja hipertenzije za vreme trudnoće u randomizovanim studijama ishrane i načina života, imaju ograničenu ulogu i ukazuju na minimalne efekte u odnosu na ishod trudnoće. Može se nastaviti sa regularnim vežbanjem ali sa oprezom i gojazne zene (≥ 30 kg/m²) se savetuju da izbegavaju dodatak telesnoj težini $>6,8$ kg.

Farmakološko lečenje hipertenzije u trudnoći

Iako je cilj tretmana da se smanji rizik po majku, mora se izvršiti selekcija tako da izabrani lekovi bude efektivni i sigurni za fetus.

Lečenje teške hipertenzije

Ne postoji dogovorena definicija teške hipertenzije, vrednosti se rangiraju između 160 i 180 mmHg/110 mmHg. Ova radna grupa preporučuje da se kod trudnica sistolni krvni pritisak ≥ 170 mmHg ili dijastolni krvni pritisak ≥ 110 mmHg smatra hitnim stanjem uz indikovanu hospitalizaciju. Izbor i način primene antihipertenziva zavise od očekivanog termina za porođaj. ACE inhibitori, AT blokatori i direktni renin inhibitori su strogo kontraindikovani (poglavlje 12). Farmakološki tretman bi trebalo početi intravenskom primenom labetalola, oralno metyldopa ili nifedipin; intravenski Hydralazine vise nije lek izbora. Ipak Hydralazine se još uvek često koristi kada ostali se ostali lekovi pokažu kao ne efikasni. Može se uzeti u obzir i intravenski Urapidil. Natrium nitropruside bi se koristio isključivo kao poslednja opcija. Lek izbora u slučaju kada bi preeklampsija bila povezana sa pulmonalnim edemom bi bio nitroglycerin (glyceril trinitrate).

Lečenje blage do umerene hipertenzije

Uprokos nedostataka dokaza, Evropske preporuke savetuju uvođenje medikamentne terapije svim ženama sa stalno povišenim KP $\geq 150/95$ mmHg, kod žene sa gestacionom hipertenzijom (sa ili bez proteinurije) kada su vrednosti KP $>140/90$ mmHg; kod žena sa već postojećom hipertenzijom kod kojih se dodatno razvila i gestaciona hipertenzija i hipertenzijom sa subklinički oštećenim organima ili simptomima u bilo kom periodu tokom trudnoće.

Metyldopa, β -blokatori (najviše podataka dostupno za Labetalol) i kalcijum antagonisti (najviše podataka dostupno za Nifedipine) su lekovi izbora. β -blokatori su manje efikasni od kalcijum antagonista i mogu dovesti do fetalne bradikardije, zaostajanje u rastu ploda i hipoglikemiju. Žene sa postojećom hipertenzijom mogu nastaviti postojeću antihipertenzivnu terapiju osim ako nisu koristile ACE inhibitore, AT blokatore i direktne renin inhibitore, koji su kontraindikovani zbog neželjenih fetalnih i neonatalnih posledic. Terapiju diureticima je najbolje izbegavati osim u slučaju oligurije kada se može koristiti niska doza Furosemda. Za prevenciju eklampsije i terapiju napada predlaže se intravenski Magnezijum Sulfat.

Porođaj, dojenje i prognoza posle trudnoće

Porođaj je indikovano u slučaju preeklampsije praćene poremećajem vida ili kod bolesti hemostaze kao i u 37. nedelji kod asimptomatičnih žena. Dojenje ne povećava krvni pritisak.

Postpartalna hipertenzija je uobičajena u prvoj nedelji. Metyldopu treba izbegavati zbog rizika pojave postpartalne depresije.

Žene koje su imale hipertenziju u prvoj trudnoći izložene su povećanom riziku u narednoj trudnoći. Što je raniji početak hipertenzije u prvoj trudnoći, to je veći

Lečenje Hipertenzije		
Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Kod žena sa visokim ili umerenim rizikom od preeklampsije preporučuje se niska doza aspirina (100-150 mg dnevno) od 12. do 36-37. nedelje.	I	A
Kod žena sa gestacionom hipertenzijom; kod žena sa već postojećom hipertenzijom kod kojih se dodatno razvila i gestaciona hipertenzija ili hipertenzijom sa subklinički oštećenim organima ili simptomima preporučuje se medikamentozno lečenje kada sistolni pritisak >140 mmHg ili dijastolni pritisak >90 mmHg. U ostalim slučajevima, preporučuje se lečenje lekovima ako je sistolini pritisak ≥150 mmHg ili dijastolni pritisak ≥95 mmHg.	I	C
Sistolni pritisak ≥170 mmHg ili dijastolni pritisak ≥110 mmHg kod trudnica se smatra hitnim stanjem uz indikovanu hospitalizaciju.	I	C
Methyldopa, labetalol i kalcijum antagonisti se preporučuju za lečenje hipertenzije u trudnoći.	I	B (methyldopa) C (labetalol, calcium antagonist)
Kod žena sa gestacionom hipertenzijom ili blagom preeklampsijom preporučuje se porođaj u 37. nedelji.	I	B
Preporučuje se ubrzati porođaj kod preeklampsije i u slučaju nepovoljnih okolnosti kao što su vizuelni poremećaji ili hemostatska oboljenja.	I	C
Kod preeklampsije povezane sa plućnim edemom preporučuje se davanje Nitroglicerina kroz intravensku infuziju.	I	C
U slučaju teške hipertenzije, preporučuje se lečenje intravenski labetalolom i oralno metil dopom ili nifedipinom.	I	C
Savetuje se ograničenje porasta telesne težine na <6.8kg kod prethodno gojaznih žena.	IIa	C
ACE inhibitori, AT blokatori ili direktni renin inhibitori se ne preporučuju.	III	C

ACE= Angiotenzin konvertujući enzim; AT=angiotenzin blokator receptora; KP= krvni pritisak; DKP=dijastolni krvni pritisak; SDB=sistolni krvni pritisak; a -preporučena klasa; b-nivo dokaza

rizik od pojave ponovne hipertenzije u narednoj trudnoći. Žene koje su razvile gestacionu hipertenziju ili preeklampsiju imaju povećan rizik od hipertenzije, moždanog udara i ishemijskih srčanih oboljenja kasnije u životu. Modifikacije načina života su primarno indikovane da bi se izbegle komplikacije u narednim trudnoćama, kao i materalni kardiovaskularni rizik u budućnosti. Shodno svemu iznešenom, preporučuju se redovne posete lekaru opšte prakse radi provere krvnog pritiska i metaboličkih faktora.

11. Venska tromboembolijska oboljenja tokom trudnoće i puerperiuma

Venska tromboembolija, koja obuhvata plućnu emboliju (PE) i duboko vensku trombozu (DTV), predstavlja značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta u trudnoći. Rizik od VTE je najveći neposredno u postpartalnom periodu sa učestalošću od oko 0,5%. Kod žena sa predhodnom VTE, stopa ponovne VTE iznosi 7,6% bez obzira na upotrebu antikoagulantne terapije LMWH (niskomolekularnog heparina).

Stratifikacija rizika za venski tromboembolizam povezan sa trudnoćom

Sve žene bi trebale da podlegnu dokumentovanoj proceni faktora rizika za VTE pre ili za vreme rane trudnoće. Na osnovu toga žene mogu biti klasifikovane kao visoko, srednje ili nisko rizične za obolevanje od VTE a shodno tome se i primenjuju preventivne mere. Predhodne rekurentne VTE bez identifikovanog uzroka i predhodne VTE bez identifikovanog uzroka ili VTE

povezane sa estrogenom- smatraju se visoko rizičnim faktorima.

Prevenција venskog tromboembolizma

LMWH (niskomolekularni heparin) je postao lek izbora za prevenciju i lečenje VTE kod trudnica. Početna doza LMWH za trombofilakse bi trebala da se izračuna na osnovu telesne težine na prvoj kontroli ginekologa antenatalno. Trudnice sa visokim rizikom za VTE bi trebali da dobiju profilaksu enoxaparin od 0.5 IU/kg telesne težine jednom dnevno ili drugi LMWH u ekvivalentnim dozama, shodno lokalnoj praksi. Kod morbidno gojaznih žena adekvatnije je doziranje na osnovu težine, umesto fiksne doze u cilju dostizanja adekvatnih anti-Xa koncentracija.

Lečenje akutnog venskog tromboembolizma

Plućna embolija

Visok indeks sumnje je važan za postavljanje dijagnoze, sve trudnice sa znacima i simptomima sugestibilnim za VTE bi trebalo da budu hitno i objektivno testirane, kao i da prime terapijsku dozu antikoagulantne terapije do uspostavljanja dijagnoze. Nivoi D-dimera fiziološki rastu tokom svakog semestra. Stoga povišen D-dimer za vreme trudnoće ne ukazuje obavezno na VTE, dok su normalne vrednosti D-dimera zabeležene kod trudnica sa VTE, što ukazuje da vizuelizacija ostaje jedini dijagnostički test izbora za vreme trudnoće.

LMWH: Kod sumnje na DVT ili PE, terapijski LMWH bi se trebao primenjivati dok se dijagnoza ne isključi

Prevenција i lečenje venske tromboembolije		
Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
LMWH se preporučuje za prevenciju i lečenje VTE kod trudnica.	I	B
Kod žena sa visokim rizikom preporučuje se profilaktička doza LMWH u odnosu na telesnu težinu (npr. enoxaparin 0.5mg/kg jednom dnevno).	I	B
Dokumentovana procena faktora rizika za VTE se preporučuje svim ženama pre i na samom početku trudnoće.	I	C
Preporučuje se da se terapijska doza LMWH bazira na telesnoj težini.	I	C
Trombolitici se za lečenje pacijenata sa plućnom embolijom preporučuju samo u slučaju teške hipotenzije ili šoka.	I	C
Visoko rizičnim ženama se preporučuje se da se LMWH zameni sa UFH bar 36 sati pre porođaja i da se pretane sa UFH infuzijom 4-6 sati pre očekivanog porođaja. aPTT bi trebao biti normalan pre regionalne anestezije.	I	C
Kod nisko rizičnih žena koje su na terapiji LMWH, preporučuje se izvođenje carskog reza ili indukcija 24 sata nakon poslednje doze LMWH.	I	C
Kod žena nakon in vitro oplodnje komplikovanoj sa OHSS tromboprofilaksa terapijom LMWH se preporučuje u prvom trimestru trudnoće.	I	C
Kod žena sa antenatalnom antikoagulantnom terapijom trebalo bi razmotriti aktivno vođenje treće faze porođaja sa oksitocinom.	Ila	C
U slučaju da je rezultat kompresivnog ultra zvuka negativan, trebalo bi razmotriti upotrebu magentne rezonance za dijagnostikovanje pelvične tromboze pre upotrebe kompjuterizovane pulmonalne angiografije ili ventilacionog perfuzionog skena.	Ila	C
Kod žena pod terapijom LMWH, planirani porođaj bi trebalo azmatrati oko 39. nedelje trudnoće da bi se izbegao rizik od spontanog porođaja za vreme punog antikoagulacionog dejstva (LMWH se samo delimično poništava sa protaminom).	Ila	C
Direktni oralni antikoagulansi se ne preporučuju u trudnoći.	III	C

aPTT= aktivirano delimično tromboplastinsko vreme; LMWH = nisko molekularni heparin; OHSS= sindrom hiperstimulacije jajnika; UFH= nefrankcionisani heparin; VTE= venska tromboembolija

Korišćenje lekova za vreme trudnoće		
Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Pre farmakološkog lečenja trudnica preporučuje se provera Tabele 7 i podataka o kliničkoj bezbednosti.	I	C
U nedostaku podataka o kliničkoj bezbednosti preporučuje se provera elektronske tabele podataka (www.safefetus.com) radi provere prekliničkih podataka.	I	C
U slučaju nedostaka podataka o bezbednosti ljudi, odluku je potrebno bazirati na osnovu efikasnosti i bezbednosti individualnog leka, dostupnih podataka o istraživanjima na životinjama i odluku treba doneti uz saglasnost pacijenta.	Ila	C
Ne preporučuje se donošenje odluka bazirano na prethodnoj FDA kategorizaciji.	III	C

FDA=Food and Drug Administration (Agencija za hranu i lekove), ^aKlasa; ^bNivo dokaza

objektivnim testovima. Preporučena terapijska doza se računa u odnosu na početnu telesnu težinu u trudnoći, sa ciljanim anti-Xa vrednostima nakon maksimuma od 4-6 časova vrhunac od 0.6-1.2 IU/kg.

UFH (nefrakcionirani heparin) -prirodni heparin: Standardno UFH se koristi za akutno lečenje masivne plućne embolije.

Tromboliza: Trombolitike bi trebalo koristiti samo kod pacijenata sa teškom hipotenzijom ili šokom.

Fondaparinux: Fondaparinux (7.5mg jednom dnevno kod žena sa normalnom telesnom težinom) se razmatra u slučaju alergijskih ili neželjenih reakcija na LMWH.

Postpartalno lečenje:

Kod pacijentkinja sa nedavnom PE, trebalo bi ponoviti prepartalnu terapiju Heparinom 6 sati nakon vaginalnog porođaja i 12 sati posle carskog reza, i ako nije došlo do značajnog krvarenja, nastaviti sa preklapanjem VKA najmanje u toku narednih 5 dana.

VKA mogu biti uvedeni u terapiju već 2 dana nakon porođaja i nastaviti sa lečenjem VKA tokom najmanje 3 meseca ili 6 meseci ukoliko se PE javila kasno u trudnoći. INR bi trebao biti između 2 i 3 i potrebno je redovne kontrole, idealno svake 1-2 nedelje.

Akutna duboka venska tromboza

Oticanje nogu je česta pojava u trudnoći, koja često uzrokuje sumnju na DVT. Obzirom da se DVT uglavnom javlja na levoj strani u >85% slučajeva, veće oticanje na levoj nozi je uvek sumnjivije. Tri kliničke varijable – promene na levoj nozi, >2 cm razlike u obimu listova i prvi trimestar trudnoće - dozvoljavaju 100% negativnu prediktivnu vrednost ukoliko je i ultrazvuk nogu bio negativan.

Kompresivni ultra zvuk je dijagnostička procedura izbora u slučaju sumnje na DVT u trudnoći sa visokom osetljivošću i proksimalnom DVT. U akutnoj DVT, lečenje terapijskim dozama LMWH u odnosu na telesnu težinu,

treba biti sprovedeno dva puta dnevno (kao i kod plućnog tromboembлизма).

Lekovi za vreme trudnoće i dojenja

Još uvek ne postoje jedinstvene preporuke za lečenje trudnica. U hitnim stanjima, lekovi koji nisu odobreni od strane internacionalnih agencija za korišćenje tokom trudnoće i dojenja, ne bi trebalo isključiti za majku. Mora se proceniti odnos između rizika od upotrebe leka i mogućih korisnih efekata terapije.

Klasifikacija američke administracije za hranu i lekove (FDA)

30. juna 2015g. FDA je promenila predhodno korišćeni klasifikacioni sistem za savetovanje trudnica i dojilja, kojima je potrebna terapija lekovima. Prethodne

od A do X kategorije su zamenjene sa "PLLR - Pregnancy and Lactation Labelling Rule", koje obezbeđuju detaljan sažetak o rizicima i informacije o životinjskim i kliničkim podacima. PLLR je odmah važio za sve lekove koji se izdaju na recept posle 30. juna 2015. i prethodne FDA kategorizacije za sve ostale lekove se moraju ukinuti do 29. juna 2018. Ipak, prethodne FDA kategorije će biti prisutne u literaturi dosta duže od toga i obzirom na to Tabela 7 (bezbednost lekova i podaci) pružaju informacije iz oba sistema.

Predhodna kategorizacija se sastojala od kategorije A (najbezbednija) preko kategorije D (dokazan rizik po ljudski fetus) do X (poznata opasnost-ne uzimati!)

Tabela 7: Podaci o bezbednosti lekova su dostupni u punom tekstu ESC uputstva za kardiovaskularne bolesti za vreme trudnoće na: www.escardio.org/guidelines.



Paravano®

rosuvastatin

film tablete 5 mg; 10 mg; 20 mg

Brzo i efikasno do cilja



INDIKACIJE:

Liječenje hiperholesterolemije

Početna doza: 5-10 mg jednom dnevno
Maksimalna doza: 40 mg jednom dnevno

Prevenција kardiovaskularnih događaja

20 mg jednom dnevno

- **efikasan u terapiji hiperholesterolemije i prevencije KV događaja**
- **kada je potreban snažan i pouzdan efekat na LDL kolesterol**
 - ▶ prosječan procenat smanjenja LDL holesterola preko 40% već sa dozom od 5 mg
 - ▶ najveći procenat prosječnog smanjenja LDL holesterola među statinima
- **kada je potrebno efikasno povećanje HDL holesterola**
 - ▶ najveći procenat povećanja HDL holesterola u svim doznim segmentima
 - ▶ efikasniji od ostalih statina u nižim terapijskim dozama
- **za više pacijenata sa dostignutim ciljnim vrijednostima lipida**
- **za primarnu prevenciju (kod pacijenata sa visokim rizikom značajno smanjuje broj velikih KV događaja: infarkt miokarda, moždani udar i KV smrt)**
- **u visokoj dozi (40 mg) kod pacijenata sa uznapredovalom koronarnom bolešću dovodi do značajne regresije ateroskleroze**



Xarelto®.

Zaštita skrojena po mjeri Vaših kardiovaskularnih pacijenata¹



NVAF, prevencija moždanog udara kod odraslih pacijenata s ne-valvularnom fibrilacijom atrija i jednim ili više faktora rizika



Xarelto® 15 mg film tableta,
Xarelto® 20 mg film tableta

▼ Ovaj lijek je predmet dodatnog praćenja/nadzora. Ovo će omogućiti da se nove bezbjednosne informacije o lijeku pribave u što kraćem vremenu. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo predmetnog lijeka. **Sastav:** Xarelto 15 mg: Svaka film tableta sadrži 15 mg rivaroksabana. Svaka film tableta sadrži 24,13 mg laktaze (u obliku monohidrata). Xarelto 20 mg: Svaka film tableta sadrži 20 mg rivaroksabana. Svaka film tableta sadrži 21,76 mg laktaze (u obliku monohidrata). **Indikacije:** Prevencija infarkta i sistemske embolije kod odraslih pacijenata sa ne-valvularnom fibrilacijom atrija, sa jednim ili više faktora rizika, kao što su kongestivno zatajenje srca, hipertenzija, starost ≥ 75 godina, diabetes mellitus, raniji infarkt ili prolazni ishemijski atak. Tretman duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE), te prevencija rekurentne DVT i PE kod odraslih osoba. **Kontraindikacije:** Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koji pomoćni sastojak; Aktivna klinički značajna krvarenja; Lezija ili stanje ukoliko se smatra da je značajan rizik za veliko krvarenje. Ovo može uključivati trenutnu ili nedavnu gastrointestinalnu ulceraciju, prisustvo malignih neoplazmi sa povećanim rizikom od krvarenja, nedavnu ozljedu mozga ili kičmene moždine, nedavni hirurški zahvat na mozgu, kičmenoj moždini ili oku, nedavno intrakranijalno krvarenje, ukoliko se zna ili se sumnja na varikozitete jednjaka, arteriovenske malformacije, vaskularne aneurizme ili velike intraspinalne ili intracerebralne vaskularne abnormalnosti, istovremeno liječenje sa nekim drugim antikoagulantima, npr. nefrakcioniranim heparinom (UFH), niskomolekularnim heparinima (enoksaparinom, dalteparinom, itd.), derivatima heparina (fondaparinuxom, itd.), oralnim antikoagulantima (varfarinom, dabigatran eteksilatom, apiksabanom, itd.) osim u specifičnim uslovima kada se mijenja antikoagulska terapija ili kada je nefrakcionirani heparin (UFH) primijenjen u dozama potrebnim za održavanje otvorenog centralnog venskog ili arterijskog katetera; Bolest jetre povezana sa koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja uključujući pacijente sa cirozom sa Child Pugh B i C; Trudnoća i dojenje. **Doziranje:** Prevencija infarkta i sistemske embolije: Preporučena doza je 20 mg jednom dnevno, što je također i preporučena maksimalna doza. **Tretman DVT, tretman PE i prevencija rekurentne DVT i PE:** Preporučena doza za početno liječenje akutne DVT ili PE je 15 mg dva puta dnevno tokom prve tri sedmice, nakon čega slijedi 20 mg jednom dnevno za nastavak liječenja i prevencije rekurentne DVT i PE. Kada je indicirana produžena prevencija rekurentne DVT i PE (nakon završetka najmanje 6 mjeseci terapije za DVT ili PE) preporučena doza je 10 mg jednom dnevno. Kod pacijenata kod kojih se rizik od rekurentne DVT ili PE smatra velikim, kao što su oni sa komplikovanim komorbiditetima ili kod kojih je rekurentna DVT ili PE nastala tokom produžene prevencije sa lijekom Xarelto u dozi od 10 mg jednom dnevno, potrebno je razmotriti lijek Xarelto u dozi od 20 mg jednom dnevno. **Pacijenti koji se podvrgavaju kardioverziji:** Liječenje sa lijekom Xarelto se može započeti ili nastaviti kod pacijenata kod kojih može biti potrebna kardioverzija. Za kardioverziju vodenu transeksofagelnim ehokardiogramom (TEE) kod pacijenata koji prethodno nisu liječeni sa antikoagulantima, liječenje sa lijekom Xarelto treba započeti najmanje 4 sata prije kardioverzije kako bi se osiguralo odgovarajuća antikoagulacija. Za sve pacijente, prije kardioverzije mora se zatražiti potvrda da je pacijent uzimao lijek Xarelto kako mu je bilo propisano. Prilikom odluke o započinjanju i trajanju liječenja moraju se uzeti u obzir preporuke iz važeće smjernice za antikoagulacijsko liječenje kod pacijenata koji se podvrgavaju kardioverziji. **Pacijenti sa ne-valvularnom fibrilacijom atrija koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI, eng. percutaneous coronary intervention) sa postavljanjem stenta:** Postoji ograničeno iskustvo sa smanjenom dozom lijeka Xarelto 15 mg jednom dnevno (ili lijeka Xarelto 10 mg jednom dnevno za pacijente sa umjerenim oštećenjem funkcije bubrega [Klirrens kreatinina 30 – 49 ml/min]), dodatno uz P2Y12 inhibitor tokom najviše 12 mjeseci kod pacijenata sa ne-valvularnom fibrilacijom atrija kojima je potrebna oralna antikoagulacija i koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji sa postavljanjem stenta. **Nacin primjene:** Za oralnu primjenu. Tablete lijeka Xarelto treba uzeti sa hranom. Način primjene koji ne mogu progutati cijele tablete, tableta lijeka Xarelto se može zdrobiti i pomiješati sa vodom ili kašom od jabuke neposredno prije primjene i primijeniti oralno. Nakon primjene zdrobljenih film tableta lijeka Xarelto 15 mg ili 20 mg, za dozu treba odmah uslijediti enteralna prehrana. **Posebna upozorenja i mjere opreza:** Preporučuje se kliničko praćenje u skladu sa praksom antikoagulacije tokom perioda liječenja. **Rizik od krvarenja:** Kao i sa drugim antikoagulantima, pacijenti koji uzimaju lijek Xarelto se moraju pažljivo pratiti na znakove krvarenja. Preporučuje se da se koristi sa oprezom u stanjima sa povećanim rizikom od krvarenja. Primjena lijeka Xarelto se mora prekinuti ukoliko se pojavi teško krvarenje. U kliničkim ispitivanjima, krvarenja iz sluznice (tj. epistaksa, krvarenje desni, gastrointestinalna i genitourinarna krvarenja, uključujući abnormalno vaginalno ili povećano menstrualno krvarenje) i anemija su zabilježeni češće tokom dugotrajnog liječenja sa rivaroksabanom u poređenju sa liječenjem sa antagonistima vitamina K (VKA). Stoga, pored odgovarajućeg kliničkog praćenja, laboratorijsko određivanje hemoglobina/hematokrita može biti od značaja za otkrivanje okultnog krvarenja i određivanje kliničkog značaja vidljivog krvarenja, ukoliko se procijeni potrebnim. Nekoliko podgrupa pacijenata imaju povećani rizik od krvarenja. Ovi pacijenti se moraju pažljivo pratiti na znakove i simptome komplikacija krvarenja i anemije nakon početka liječenja. Pri svakom neobjašnjivom padu hemoglobina ili krvnog pritiska mora se potražiti mjesto krvarenja. Prema liječenje sa rivaroksabanom ne zahtijeva rutinsko praćenje izloženosti, mjerenje koncentracije rivaroksabana sa kalibriranim kvantitativnim anti-faktor Xa testom može biti korisno u izuzetnim situacijama u kojima poznavanje izloženosti rivaroksabanu može pomoći kao informacija u kliničkim odlukama, npr. pri prediziranju i hitnom hirurškom zahvatu. **Oštećenje funkcije bubrega:** Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (Klirrens kreatinina < 30 ml/min) koncentracije rivaroksabana u plazmi mogu biti značajno povećane (1,6 puta u prosjeku), što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Lijek Xarelto je potrebno koristiti sa oprezom kod pacijenata sa klirensom kreatinina 15–29 ml/min. Ne preporučuje se primjena kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 15 ml/min. Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega koji istovremeno uzimaju druge lijekove koji povećavaju koncentracije rivaroksabana u plazmi, lijek Xarelto je potrebno koristiti sa oprezom. **Interakcija sa drugim lijekovima:** Primjena lijeka Xarelto se ne preporučuje kod pacijenata koji istovremeno sistemski uzimaju azolne antimikotike (kao što su ketokonazol, itraconazol, vorikonazol i posakonazol) ili inhibitori HIV proteaze (npr. ritonavir). Ove aktivne supstance su jaki inhibitori oba enzima CYP3A4 i P-gp i stoga mogu povećati koncentracije rivaroksabana u plazmi do klinički značajnog stepena (2,6 puta u prosjeku), što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Potrebno je obratiti pažnju ukoliko se pacijenti istovremeno liječe sa lijekovima koji utiču na hemostazu, kao što su nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIDs), acetylsalicilna kiselina i inhibitori agregacije trombocita ili selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRIs) i inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRIs). Za pacijente koji imaju rizik od ulcerozne gastrointestinalne bolesti može se razmotriti odgovarajuće profilaktičko liječenje. **Drugi faktori rizika od krvarenja:** Kao i sa drugim antitromboticima, rivaroksaban se ne preporučuje kod pacijenata sa povećanim rizikom od krvarenja kao što su: kongenitalni ili stečeni poremećaji krvarenja; teška arterijska hipertenzija koja nije kontrolisana; druga gastrointestinalna bolest bez aktivnih ulceracija, koja potencijalno može dovesti do komplikacija sa krvarenjem (npr. upalna bolest crijeva, ezofagitis, gastritis i gastroezofagealna refleksna bolest); vaskularna retinopatija; bronhiektazije ili anamneza plućnog krvarenja. **Pacijenti sa višestakim valvulama:** Sigurnost i učinkovitost lijeka Xarelto nisu ispitivani kod pacijenata sa višestakim srčanim valvulama; stoga, nema podataka koji podržavaju da lijek Xarelto pruža odgovarajuću antikoagulaciju kod ove populacije pacijenata. Liječenje sa lijekom Xarelto se ne preporučuje kod ovih pacijenata. **Pacijenti sa ne-valvularnom fibrilacijom atrija koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI) sa postavljanjem stenta:** Klinički podaci su dostupni iz intervencijskog ispitivanja sa primarnim ciljem procjene sigurnosti kod pacijenata sa ne-valvularnom fibrilacijom atrija koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji sa postavljanjem stenta. Podaci o učinkovitosti kod ove populacije su ograničeni. Nisu dostupni podaci za takve pacijente sa historijom moždanog udara/transzornog ishemijskog udara. **Hemodinamski nestabilni pacijenti sa plućnom embolijom ili pacijenti koji zahtijevaju trombolizu ili plućnu embolizaciju:** Lijek Xarelto se ne preporučuje kao alternativa nefrakcioniranom heparinu kod pacijenata sa plućnom embolijom koji su hemodinamski nestabilni ili mogu primati trombolizu ili plućnu embolizaciju, pošto sigurnost i učinkovitost lijeka Xarelto nisu utvrđeni u ovim kliničkim situacijama. **Spinalne/epiduralne anestezije ili punkcije:** Prilikom izvođenja neuroksijske anestezije (spinalne/epiduralne anestezije) ili spinalne/epiduralne punkcije, pacijenti koji su liječeni sa antitrombotičkim agensima za prevenciju tromboembolijskih komplikacija izloženi su riziku od razvoja epiduralnog ili spinalnog hematoma, koji može rezultirati dugotrajnom ili trajnom paralizom. Rizik od ovih događaja se

može povećati postoperativnim korištenjem trajnih epiduralnih katetara ili istovremenom primjenom lijekova koji utiču na hemostazu. Rizik se također može povećati traumatskom ili ponovljenom epiduralnom ili spinalnom punkcijom. Pacijenti se moraju učestalo pratiti na znakove i simptome neurološkog oštećenja (npr. utrnulost ili slabost u nogama, disfunkcija crijeva ili mokraćnog mjehura). Ukoliko se primijeti neurološki poremećaj, potrebna je hitna dijagnostička obrada i liječenje. Prije neuroksijske anestezije i razmotriti farmakokinetički potencijalni rizik u odnosu na rizik kod pacijenata koji primaju antikoagulanse ili kod pacijenata koji će primati antikoagulanse za tromboprofilaksu. Nema kliničkog iskustva sa primjenom 15 mg rivaroksabana u ovakvim situacijama. Kako bi se smanjio mogući rizik od krvarenja povezan sa istovremenom primjenom rivaroksabana i neuroksijske anestezije (spinalne/epiduralne anestezije) ili spinalne punkcije, potrebno je razmotriti farmakokinetički profil rivaroksabana. Postavljanje ili uklanjanje epiduralnog katetera ili lumbalna punkcija najbolje se provode kada je antikoagulansi učinak rivaroksabana procijenjen kao nizak. Međutim, tačno vrijeme potrebno za postizanje dovoljno niskog antikoagulantskog učinka kod svakog pacijenta nije poznato. Za uklanjanje epiduralnog katetera i na temelju općih farmakokinetičkih karakteristika mora proći najmanje dvostruko poluvrijeme, odnosno najmanje 18 sati kod mladih pacijenata i 26 sati kod starijih pacijenata od posljednje primjene rivaroksabana (vidjeti poglavlje 5.2). Nakon uklanjanja katetera, najmanje 6 sati mora proći prije primjene slijedeće doze rivaroksabana. Ukoliko se dogodi traumatska punkcija, primjena rivaroksabana se mora odozložiti za 24 sata. **Preporuke za doziranje prije i nakon invazivnih postupaka i hirurških intervencija:** Ukoliko je potreban invazivni postupak ili hirurška intervencija, lijek Xarelto 15 mg ili 20 mg se mora prestat uzimati najmanje 24 sata prije intervencije, ukoliko je moguće i na temelju kliničke procjene lekara. Ukoliko se postupak ne može odozložiti, mora se procijeniti povećani rizik od krvarenja u odnosu na hitnost intervencije. Lijek Xarelto se mora što prije ponovo početi uzimati nakon invazivnog postupka ili hirurške intervencije, pod uslovom da to dozvoljava klinička situacija i da je uspostavljena odgovarajuća hemostaza prema ocjeni nadležnog lekara. **Starija populacija:** S povećanjem dobi može se povećati rizik od krvarenja. **Dermatološke reakcije:** Ozbiljne kožne reakcije, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom/toksiksku epiduralnu nekrozu i DRESS sindrom, zabilježene su tokom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet u vezi sa primjenom rivaroksabana. Izgleda da su pacijenti u najvećem riziku od ovih reakcija na početku terapije: do početka reakcije u većini slučajeva dolazi unutar prvih sedmica liječenja. Primjena rivaroksabana se treba prekinuti pri prvom pojavu teških znakova kožnog osipa (npr. osipa koji se šire, intenzivna je ili je praćena stvaranjem mjehurića) ili bilo kojeg drugog znaka proesjetljivosti u vezi sa lezijama sluznice. **Informacije o pomoćnim supstancama:** Lijek Xarelto sadrži laktazu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošanja galaktoze, nedostatkom "lapp laktaze" ili glukozo-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek. **Neželjeni efekti:** Česti neželjeni efekti: anemija, vrtoglavica, glavobolja, krvarenje u oku (uključujući krvarenje u konjunktivu), hipotenzija, hematom, epistaksa, hemoptiza, gingivalno krvarenje, krvarenje u gastrointestinalnom traktu (uključujući rektalno krvarenje), gastrointestinalni i abdominalni bol, dispneja, nauzeja, konstipacija, dijareja, povraćanje, povećane transaminaze, pruritus (uključujući manje teške slučajeve generaliziranog pruritusa), osip, ekhimoz, kožno i potkožno krvarenje u ekstremitetima, krvarenje u urogenitalni trakt (uključujući hematuriju i menoragiju), oštećenje funkcije bubrega (uključujući povećani kreatinin u krvi, povećanu urinu u krvi, vodu, periferni edem, smanjena opšta snaga i energija (uključujući umor i asteniju), postproceduralno krvarenje (uključujući postoperativnu anemiju i krvarenje iz rane), kontuzija, sekrecija iz rane. **Manje česti neželjeni efekti:** trombocitoza (uključujući povećani broj trombocita), trombocitopenija, alergijska reakcija, alergijski dermatitis, angioedem i alergijski edem, cerebralno i intrakranijalno krvarenje, sinkopa, tahikardija, suha usta, oštećenje funkcije jetre, povećani bilirubin, povećana alkalna fosfataza, u krvi, povećani GGT, urtikarija, hematoza, loše osjećanje (uključujući malaksalost), povećani LDH, povećana linaza, povećana amilaza. **Način izdavanja lijeka:** Lijek se izdaje na ljekarski recept. **Nosilac dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet:** Bayer d.o.o., Trg solidarnosti 2a, Sarajevo. **Broj i datum rješenja o dozvoli za stavljanje gotovog lijeka u promet:** Xarelto 15 mg: 04-07-3-2-7287/16 od 23.3.2017.; Xarelto 20 mg: 04-07-3-2-7288/16 od 23.3.2017.

Reference:
1. Xarelto® (rivaroxaban). SmPC odobren od ALMBIH

PP-XAR-BA-0030-1
14 Mar 2019



BAYER d.o.o.
Trg solidarnosti 2a • 71 000 Sarajevo • Bosna i Hercegovina
Tel.: +387 33 941 600 • Fax: +387 33 941 620 / 788 840
www.bayer.com