

Άρθρο Ανασκόπησης

Απόφραξη Προσθετικών Καρδιακών Βαλβίδων, Παθολόγεια, Διάγνωση και Θεραπεία

ΙΩΑΝΝΗΣ ΜΠΑΡΜΠΕΤΣΕΑΣ, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΛΑΜΠΡΟΠΟΥΛΟΣ, ΜΑΡΙΑ ΜΠΟΝΟΥ, ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΣ ΣΤΕΦΑΝΑΔΗΣ

Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Αθηνών

Λέξεις ευρετηρίου:
**Προσθετικές
 βαλβίδες,
 θρόμβωση,
 θρομβολυτική
 θεραπεία.**

Ημερ. παραλαβής
 εργασίας:
 10 Ιουλίου 2009
 Ημερ. αποδοχής:
 5 Οκτωβρίου 2009

Διεύθυνση
 Επικοινωνίας:
 Κωνσταντίνος Μ.
 Λαμπρόπουλος

Δομοκού 4 και
 Κορύνθου, Γλυφάδα,
 166 74 Αθήνα, Ελλάδα
 e-mail:
konlampropoulos@yahoog.gr

Από το 1950 έως σήμερα έχει χρησιμοποιηθεί μια μεγάλη ποικιλία τύπων προσθετικών καρδιακών βαλβίδων. Η τελειοποίηση των σχεδίων και η πρόοδος των τεχνικών έχουν βελτιώσει εντυπωσιακά την πρόγνωση των ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργική αντικατάσταση των καρδιακών τους βαλβίδων.

Η θρόμβωση είναι μια γνωστή και αναγνωρίσιμη επιπλοκή των προσθετικών καρδιακών βαλβίδων και συνδέεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Ο κίνδυνος θρόμβωσης παρά την επαρκή από του στόματος αντιπηκτική αγωγή έχει υπολογιστεί μεταξύ 1% και 4% ετησίως. Η ύπαρξη θρόμβου σε ασυμπτωματικές μη-αποφραγμένες προσθετικές βαλβίδες είναι μεγαλύτερη.¹⁻⁸

Οι πιθανοί κίνδυνοι περιλαμβάνουν την απόφραξη ή την ανεπάρκεια των βαλβίδων, ανάλογα με τη θέση των δίσκων, καθώς επίσης και την περιφερική εμβολή. Σε επιλεγμένες σειρές ασθενών η επανεγχείριση έχει ποσοστό θνησιμότητας από 10% ως 15% το οποίο διπλασιάζεται ή τριπλασιάζεται στους σοβαρά άρρωστους ασθενείς.^{9,10} Το 1971, Luluaga και συνεργάτες ήταν οι πρώτοι που εφαρμόσαν επιτυχώς θρομβολυτική θεραπεία με στρεπτοκινάση σε αποφραγμένη τριγλώχινα βαλβίδα.¹¹ Τρία έτη αργότερα, οι Baille και συνεργάτες περιέγραψαν τη χρήση της θρομβόλυσης σε

αποφραγμένη αορτική βαλβίδα.¹² Έχει αναφερθεί ότι η θρομβόλυση των αποφραγμένων βαλβίδων στις αριστερές καρδιακές κοιλότητες, έχει ένα γενικό αρχικό ποσοστό επιτυχίας 82%. Οι αναφερόμενες επιπλοκές είναι η θρομβοεμβολή 12%, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο 5% με 10%, ο θάνατος 6%, η σημαντική αιμορραγία 5% και η επαναθρόμβωση 11%.^{1,5-11} Πρέπει να σημειωθεί ότι οι τύποι των βαλβίδων που περιλαμβάνονται στις μισές από τις αναφερθείσες περιπτώσεις είναι παλαιότεροι (σφαιρικό κλωβός ή μονός δίσκος) και περισσότερο θρομβογόνοι.

Κύριοι τύποι των προσθετικών καρδιακών βαλβίδων

Οι διαθέσιμες σήμερα προσθετικές καρδιακές βαλβίδες μπορούν να διαιρεθούν σε δύο μεγάλες κατηγορίες: μηχανικές και βιοπροσθετικές.

Μηχανικές βαλβίδες¹³

Ένα στοιχείο που χρησιμοποιείται συχνά κατά την περιγραφή των προσθετικών βαλβίδων αναφέρεται στο ύψος από τη βάση της πρόθεσης προς την κορυφή των βραχιόνων στήριξης, έτσι οι προσθετικές βαλβίδες μπορούν να διακριθούν σε υψηλού και χαμηλού προφίλ. Οι ασθενείς με μηχανικές βαλβίδες είναι επιρρε-

πείς σε επιπλοκές όπως θρόμβωση και αιμορραγία λόγω της λήψης αντιπηκτικών. Αν και αυτός ο κίνδυνος εμφανίζεται χαμηλός κατά περίπου 0,03% σε 5,7% ετησίως, αφορά ουσιαστικά ολόκληρη τη διάρκεια ζωής του ασθενή.¹⁴⁻¹⁶ Οι μηχανικές βαλβίδες έχουν επίσης έναν ισόβιο κίνδυνο ενδοκαρδίτιδας περίπου 0,4% ετησίως.

Βαλβίδες υψηλού προφίλ

Βαλβίδες σφαίρας-κλωβού:

Αυτές οι βαλβίδες ήταν οι πρώτες μηχανικές βαλβίδες που χρησιμοποιήθηκαν. Η Starr-Edwards σχεδιάστηκε το 1960. Είναι η βαλβίδα με την πιο μακροχρόνια ιστορία και την πιο εκτενή παρακολούθηση. Αποτελείται από ένα μεταλλικό κλωβό και μια σφαίρα από σιλικόνη περιβαλλόμενη από ένα κυκλικό δακτύλιο συρραφής. Κατά τη διάρκεια των ετών αυτή η βαλβίδα έχει τροποποιηθεί για να βελτιώσει προβλήματα, όπως την θρόμβωση, τον θόρυβο και την αιμόλυση. Η αιμόλυση πλέον είναι σχετικά ασήμαντη ελλείψει περιβαλβιδικής διαρροής. Η στάση του αίματος πίσω από τη σφαίρα προδιαθέτει σε θρομβοεμβολικά επεισόδια.

Βαλβίδες κλωβού-δίσκου:

Αν και όλες αυτές οι βαλβίδες έχουν σταματήσει να χρησιμοποιούνται, μερικές είναι ακόμα λειτουργικές περισσότερο από 20 έτη μετά από την αρχική εμφύτευση τους. Οι βαλβίδες κλωβού-δίσκου περιλαμβάνουν την Cooley-Cutter, την Cross-Jones, την Starr-Edwards (6500 σειρές), την Kay-Suzuki κ.λπ.

Βαλβίδες χαμηλού προφίλ

Οι βαλβίδες χαμηλού προφίλ έχουν αυξημένη λειτουργική επιφάνεια βελτιώνοντας με αυτόν τον τρόπο την αιμοδυναμική τους. Οι περισσότερες από αυτές τις βαλβίδες αποτελούνται από πυρολυτικό άνθρακα για τη μείωση της θρόμβωσης και την αύξηση του χρόνου καλής λειτουργίας τους.

Δισκοειδείς βαλβίδες με ένα δίσκο ή βαλβίδες ανακλινόμενου δίσκου:

Ο κυκλικός δίσκος αυτών των βαλβίδων είναι συνδεδεμένος με τον κυκλικό δακτύλιο συρραφής μέσω ενός κεντρικού μηχανισμού στήριξης/βραχίωνων. Η γωνία ανοίγματος είναι χαρακτηριστικά 60-70°. Αυτές οι

βαλβίδες έχουν ένα μεγάλο (70% της ροής) και ένα μικρότερο άνοιγμα. Στην ανοικτή θέση, υπάρχει βαθμός στάσης του αίματος πίσω από τη βαλβίδα επειδή η γωνία ανοίγματος είναι λιγότερο από 90°. Ένα ποσό διαβαλβιδικής ανεπάρκειας υπάρχει λόγω της κατασκευής τους ώστε να περιορίζεται το πρόβλημα της στασιμότητας της ροής γύρω από την πρόθεση, η οποία θα μπορούσε να οδηγήσει στη θρόμβωση.

Η βαλβίδα *Medronic Hall Valve* αποτελείται από έναν δίσκο, τον δακτύλιο συρραφής και ένα σχήματος S βραχίονα στήριξης πάνω στον οποίο κινείται ο δίσκος.

Η *Bjork-Shiley* βαλβίδα αποσύρθηκε από την αγορά λόγω προβλημάτων που σχετίζονταν με θραύση του εξωτερικού βραχίονα στήριξης και εμβολής του δίσκου. Η *OmniScience* βαλβίδα διαφέρει στον σχεδιασμό της και έχει έναν κυρτό περιστρεφόμενο δίσκο.

Δισκοειδείς βαλβίδες με δύο ημιδίσκους

Οι δισκοειδείς βαλβίδες με δύο ημιδίσκους έχουν το πλεονέκτημα της μικρότερης απόφραξης επειδή η ροή είναι κεντρική μέσω τριών στομιών και έχουν τη χαμηλότερη κλίση πίεσης συγκριτικά με τους άλλους τύπους, ειδικά στα μικρά μεγέθη. Έχουν επίσης την μέγιστη ανεπάρκεια (10%), οφειλόμενη εν μέρει στο ασύγχρονο κλείσιμο των δίσκων και στην ύπαρξη μεγάλης περιφέρειας σύγκλεισης. Τα πλεονεκτήματα των προσθετικών βαλβίδων με δύο ημιδίσκους συγκριτικά με τις βαλβίδες με ένα δίσκο περιλαμβάνουν μικρότερη στάση αίματος και μια μεγαλύτερη και συμμετρική κεντρική περιοχή ροής. Οι βαλβίδες με δύο ημιδίσκους κατέχουν περίπου 90% της αγοράς των μηχανικών βαλβίδων.

St Jude Βαλβίδα

Η βαλβίδα St Jude αποτελεί την πρωτότυπη βαλβίδα αναφοράς (gold standard) έναντι των άλλων μηχανικών προθέσεων. Αποτελείται από δύο ημικυκλικούς ημιδίσκους, περιβάλλεται από δακτύλιο συρραφής και έναν μηχανισμό χωρίς στηρικτικούς βραχίονες. Οι ημιδίσκοι ανοίγουν σε 85°, δημιουργώντας δύο μεγάλα πλευρικά ημικυκλικά ανοίγματα και ένα μικρότερο κεντρικό ορθογώνιο άνοιγμα. Εξαιτίας της μεγάλης γωνίας ανοίγματος, η λειτουργική επιφάνεια των βαλβίδων αυτών προσεγγίζει πολύ την επιφάνεια του δακτυλίου συρραφής.

Η Carbomedics βαλβίδα

Η βαλβίδα Carbomedics αναπτύχθηκε μετά από τη βαλβίδα του St Jude. Αν και δομικά είναι διαφορετική από την St Jude βαλβίδα έχει τα ίδια υπερηχοκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά.

Άλλες μηχανικές προθέσεις ημιδίσκων

Περιλαμβάνει τη βαλβίδα Edwards Duromedics (που αποσύρονται λόγω περιπτώσεων θραύσης των δίσκων), την βαλβίδα Medtronic Parallel (που αποσύρθηκε λόγω υψηλής συχνότητας θρομβοεμβολικών επεισοδίων) και τη βαλβίδα ON-X, η οποία κατασκευάστηκε το 1996.

Βιοπροσθετικές βαλβίδες

Οι σημερινές βιοπροσθετικές βαλβίδες αποτελούνται από βιολογικό υλικό και περιλαμβάνουν τις βαλβίδες ομοιομοσχευμάτων, τις χοίρειες αορτικές βαλβίδες και τις βαλβίδες αποτελούμενες από περικάρδιο βοός.^{17,18} Αυτές οι βαλβίδες είναι κατάλληλες για τους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγία, τις γυναίκες που προγραμματίζουν να κάνουν παιδιά και εκείνους που δεν μπορούν να παρακολουθούν τα επίπεδα της αντιπηκτικής θεραπευτικής αγωγής. Δυστυχώς, οι βιοπροσθετικές βαλβίδες έχουν περιορισμένη διάρκεια, λόγω του προοδευτικού εκφυλισμού και της ασβέστωσης, που οδηγεί σε στένωση ή στην ρήξη των γλωχίνων και σε ανεπάρκεια. Οι βιοπροσθετικές βαλβίδες στην θέση της μιτροειδούς έχουν το υψηλότερο ποσοστό αστοχίας από ότι στην θέση της αορτικής βαλβίδας.

Βαλβίδες ομοιομοσχευμάτων

Τα ομοιομοσχεύματα είναι οι ανθρώπινες πτωματικές βαλβίδες είτε με στηρίγματα είτε χωρίς. Τα ομοιομοσχεύματα με στηρίγματα στην θέση της μιτροειδούς δεν έχουν αποδειχθεί πολύ επιτυχή παρουσιάζοντας υψηλή συχνότητα αποτυχίας μέσα σε 5 έτη λόγω της πάχυνσης των γλωχίνων, της ασβέστωσης και της ανάπτυξης βαλβιδικής ανεπάρκειας. Τα ομοιομοσχεύματα χωρίς στηρίγματα στην θέση της αορτικής βαλβίδας είναι μια ελκυστική εναλλακτική λύση για τους νεότερους ασθενείς και τους ασθενείς με ενδοκαρδίτιδα. Το μέγεθος περιορίζει τη διαθεσιμότητα του τύπου της βαλβίδας επειδή ο δακτύλιος του ασθενή πρέπει να ταιριάζει με αυτού του ομοιο-

μοσχεύματος, επίσης πρόβλημα είναι ο επαρκής αριθμός δοτών.

Η διαδικασία Ross είναι μια διπλή διαδικασία αντικατάστασης βαλβίδων στην οποία η πνευμονική βαλβίδα του ασθενή τοποθετείται στην αορτική θέση ως αυτομόσχευμα και η πνευμονική βαλβίδα αντικαθίσταται ακολούθως με βιοπροσθετική. Εφαρμόζεται σε νέους και σε παιδιά που αναπτύσσονται επειδή το αυτομόσχευμα μπορεί να συνεχίσει να αυξάνεται παράλληλα με το καρδιαγγειακό δέντρο.

Χοίρειες βαλβίδες με στηρίγματα

Αυτές οι βαλβίδες αποτελούνται από μια συντηρημένη χοίρεια αορτική βαλβίδα με στηρίγματα και το δακτύλιο συρραφής. Οι γλωχίνες είναι πιο δύσκαμπτες από εκείνες ενός ομοιομοσχεύματος, επειδή ο ιστός δεν είναι βιώσιμος, με συνέπεια το άνοιγμα της βαλβίδας να είναι ελλιπές σε χαμηλές συνθήκες ροής. Το μεγαλύτερο μειονέκτημα αυτών των βαλβίδων είναι ο περιορισμός στο χρόνο καλής λειτουργίας τους. Η Carpentier-Edwards είναι η πιο συχνά εμφυτευμένη βιολογική βαλβίδα, ενώ η χοίρεια βαλβίδα Hancock, είναι επίσης σε τωρινή χρήση.

Βαλβίδες από περικάρδιο βοός

Τα πλεονεκτήματα σε σχέση με τις χοίρειες βαλβίδες περιλαμβάνουν το απεριόριστο μέγεθος και την εύκολη τροποποίηση των τύπων των βαλβίδων, επειδή κατασκευάζονται εξ' ολοκλήρου στο εργαστήριο. Ο εκφυλισμός αυτών των βαλβίδων είναι το σημαντικότερο μειονέκτημα. Η βαλβίδα Carpentier-Edwards Perimount είναι περικαρδιακή βιοπροσθετική βαλβίδα σε τωρινή χρήση με ένα παρόμοιο προφίλ διάρκειας όπως η χοίρεια βαλβίδα.

Χοίρειες βαλβίδες χωρίς στηρίγματα

Οι βαλβίδες αυτές αναπτύχθηκαν σε μια προσπάθεια να παρασχεθεί μια μεγαλύτερη λειτουργική επιφάνεια ανοίγματος σε σχέση με τις μηχανικές και τις αορτικές προθέσεις με στηρίγματα που είναι σχετικά στενωτικές. Αυτές οι βαλβίδες προέρχονται από χοίρεια αορτική ρίζα και στερούνται δακτύλιο συρραφής όπως επίσης και στηρίγματα. Έχουν ένα ενιαίο στρώμα από πολυεστέρα που καλύπτει την εξωτερική βάση της βαλβίδας.

Απόφραξη προσθετικών βαλβίδων

Παθογένεια

Σύμφωνα με την τριάδα του Virchow, οι προδιαθεσικοί παράγοντες για το σχηματισμό θρόμβων μπορούν να διαιρεθούν σε ενδοθηλιακούς, αιμοδυναμικούς και αιμοστατικούς.¹⁹

Η παθογένεια του σχηματισμού ενδοκαρδιακού θρόμβου με ή χωρίς την εμφύτευση του προσθετικού υλικού είναι σύνθετη.²⁰ Είναι συχνά το άμεσο αποτέλεσμα της θρομβογένεσης της επιφάνειας ειδικά της μηχανικής πρόθεσης, της ανεπαρκούς αντιπηκτικής αγωγής, της αλλαγμένης ροής αίματος από την πρόθεση, της γεωμετρίας και λειτουργίας του αριστερού κόλπου, συμπεριλαμβανομένης της κολπικής μαρμαρυγής με την απώλεια της κολπικής συστολής, αλλά και άλλες αιτίες υπερπηκτικότητας δεν θα πρέπει να αποκλειστούν.^{21,22} Αν και η θρόμβωση προσθετικής βαλβίδας (ΘΠΒ) μπορεί να παρουσιαστεί οξεία με φρέσκο θρόμβο, συχνότερα η απόφραξη είναι υποξεία ή χρόνια φαινόμενο. Οι θρόμβοι χαρακτηρίζονται από διαμόρφωση διαφορετικών στρωμάτων, με μεταβλητούς βαθμούς οργάνωσης. Ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι χειρουργικές μελέτες οι οποίες έχουν υπογραμμίσει την ύπαρξη σε αρκετές περιπτώσεις ινώδους ιστού (rappus) που δημιουργεί απόφραξη και που συνδέεται επίσης με κίνδυνο θρόμβωσης. Προκαλούμενος από μια υπερβολική ουλώδη απάντηση, ο σχηματισμός ινώδους ιστού παρατηρείται συνήθως στην περιοχή της συρραφής και μπορεί να αναπτυχθεί και στις δύο πλευρές της πρόθεσης, με δημιουργία ποικίλου βαθμού απόφραξης.²³ Μια άλλη, όχι ασυνήθης, αιτία απόφραξης είναι οι εκβλαστήσεις από ενδοκαρδίτιδα των προσθετικών βαλβίδων.

Διάγνωση

Η New York Heart Association (NYHA) έχει ταξινομήσει τη ΘΠΒ στις λειτουργικές κατηγορίες I έως IV. I ή II είναι οι μη-αποφραγμένες μορφές, συνήθως αποτελούν τυχαία υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα σε ασθενείς με σημεία εγκεφαλικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων ή περιφερικού αρτηριακού εμβολισμού. Εκείνοι που ταξινομούνται κατά NYHA στις λειτουργικές κατηγορίες III ή IV αντιστοιχούν στις αποφραγμένες μορφές με σημαντική αιμοδυναμική επιβάρυνση, μερικές φορές συμπεριλαμβανομένης της καρδιογενούς καταπληξίας, που συνδέεται συχνά με εγκεφαλικό ή περιφερικό εμβολισμό.^{24,25}

Κλινική παρουσίαση

Ένας υψηλός βαθμός κλινικής υποψίας απαιτείται για να εντοπιστεί η ΘΠΒ. Το κλινικό ιστορικό και η καρδιακή ακρόαση με το στηθοσκόπιο είναι συχνά καθοριστικές. Η κλινική παρουσίαση της ΘΠΒ είναι ποικίλη, εξαρτάται συχνά από την παρουσία ή την απουσία απόφραξης. Η μερική απόφραξη μπορεί να παρουσιαστεί με άτυπη μορφή δύσπνοιας ή συστηματική εμβολή και σπάνια με πυρετό. Η παρουσία πυρετού, απαιτεί την διενέργεια διαγνωστικών εξετάσεων αίματος, ώστε να αποκλεισθεί η λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα. Τα βιολογικά τεστ παρουσιάζουν φυσιολογικούς φλεγμονώδεις δείκτες και υποθεραπευτικό προφίλ αντιπηκτικής αγωγής. Οι συγκεντρώσεις d-dimers μπορούν να αυξηθούν. Όταν υπάρχει υποψία ΘΠΒ, μια αρχική προσεκτική φυσική εξέταση πρέπει να προηγηθεί, με ιδιαίτερη προσοχή στη μείωση ή την εξαφάνιση των προσθετικών ήχων και την εμφάνιση ενός νέου φυσήματος ανεπάρκειας ή στένωσης.²⁶ Στις βαλβίδες με δύο ημιδίσκους οι "κανονικοί" προσθετικοί ήχοι των βαλβίδων, μπορεί να είναι ακουστοί εάν υπάρχει ακινητοποίηση του ενός ημιδίσκου.

Ακτινοσκόπηση

Δεδομένου ότι όλες οι εμπορικά διαθέσιμες μηχανικές προσθετικές βαλβίδες από τη δεκαετία του '80 είναι ακτινοσκοπικές, η ακτινοσκόπηση είναι σημαντική για την διαγνωστική αξιολόγηση της πιθανής ΘΠΒ. Η έγχυση σκιαγραφικού μπορεί να βοηθήσει στην ανίχνευση της μειωμένης κίνησης των προσθετικών δίσκων όταν αυτοί είναι αδιαφανείς στις ακτίνες,²⁷ όπως παραλλαγές γωνιών ανοίγματος και κλεισίματος. Εντούτοις, αυτή η τεχνική δεν θα είναι χρήσιμη στον προσδιορισμό μη-αποφρακτικής ΘΠΒ ή τη διαφοροποίηση του ινώδους ιστού από τον θρόμβο. Ως εκ τούτου, οι πρόσθετες διαγνωστικές διαδικασίες είναι συχνά απαραίτητες.²⁸ Η ακτινοσκόπηση αποτελεί μια ιδιαίτερα χρήσιμη εξέταση για τις προσθετικές βαλβίδες στην αορτική θέση όπου το διοισοφάγιο υπερηχογράφημα μπορεί να παρουσιάζει δυσκολίες στην απεικόνιση της κίνησης του ή των δίσκου (ων).

Διαθωρακικό υπερηχογράφημα (ΔΘΗ)

Είναι το ευρύτετα χρησιμοποιούμενο διαγνωστικό εργαλείο στους ασθενείς με πιθανή ΘΠΒ.²⁹ Πρέπει να εκτελείται μια τυποποιημένη πλήρης εξέταση, με

ιδιαίτερη προσοχή στην διαβαλβιδική ροή, την κλίση πίεσης, και την επισκόπηση της προσθετικής βαλβίδας.³⁰ Χρησιμοποιώντας το έγχρωμο Doppler μπορεί να παρατηρηθεί μια ανώμαλη διαβαλβιδική ροή ή κεντρική ανεπάρκεια, που δείχνει το ανώμαλο κλείσιμο των βαλβίδων. Οι κλίσεις πίεσης διαβαλβιδικά και η λειτουργική επιφάνεια των προσθετικών βαλβίδων καθορίζονται με το συνδυασμό του συνεχούς Doppler. Άμεσα σημεία ΘΠΒ είναι η ανώμαλη κίνηση του μηχανισμού σύγκλεισης της βαλβίδας ή η απεικόνιση παραβαλβιδικού θρόμβου.

Για τις προθέσεις στην θέση της μιτροειδούς, μια μέση κλίση πίεσης $< 8 \text{ mmHg}$ και μια λειτουργική επιφάνεια $> 1,3 \text{ cm}^2$ είναι ενδεικτικές κανονικής λειτουργίας και για τις προθέσεις στην θέση της αορτικής βαλβίδας μια μέση κλίση πίεσης $< 45 \text{ mm Hg}$ και δείκτης ταχυτήτων Doppler (Doppler velocity index) $> 0,27$. Πάντοτε όμως πρέπει να συνεκτιμάται το μέγεθος και ο τύπος της προσθετικής βαλβίδας.

Στην περίπτωση μικρού μεγέθους αορτικών προθέσεων η διάγνωση μπορεί να είναι δύσκολη και οι κλίσεις πίεσης να αυξάνονται.³¹ Σε αυτούς τους ασθενείς, τα ακόλουθα κριτήρια υποστηρίζουν τη διάγνωση ΘΠΒ: ένας δείκτης ταχυτήτων Doppler $< 0,27$, μια λειτουργική επιφάνεια $< 0,75 \text{ cm}^2$, βαλβιδική αντίσταση $> 280 \text{ dynes.s.cm}^{-5}$ και ανώμαλη κινητικότητα των δίσκων στην ακτινοσκόπηση.³² Στους ασθενείς με προθέσεις στην θέση της μιτροειδούς, εκτός από την αύξηση της μέσης κλίσης πίεσης, ο συνδυασμός των ακόλουθων δεικτών από το ΔΘΗ έχει προταθεί ως παράμετρος διαλογής της απόφραξης των προσθετικών βαλβίδων: μέγιστη ταχύτητα $E > 1,9 \text{ m/s}$, ολοκλήρωμα ταχυτήτων ροής (VTI μιτροειδούς/VTI αορτικό annulus) $> 2,2$, και χρόνος υποδιπλασιασμού της πίεσης $> 130 \text{ ms}$.^{33,34} Για να αποφευχθούν λάθη, είναι χρήσιμο να υπολογίζονται οι κλίσεις πίεσης και η λειτουργική επιφάνεια της προσθετικής βαλβίδας σε κάθε ασθενή στην πρώιμη μεταχειριστική περίοδο ώστε να είναι δυνατές μελλοντικές συγκρίσεις. Η κατάλληλη ερμηνεία των διαβαλβιδικών κλίσεων πιέσεων και της επιφάνειας των βαλβίδων απαιτεί επίσης τη σύγκριση με τους τυποποιημένους πίνακες αναφοράς, διαθέσιμους για κάθε τύπο και μέγεθος προθέσεων. Οι περιορισμοί της ΔΘΗ περιλαμβάνουν την κακή ποιότητα του ακουστικού παραθύρου, την ακουστική σκιά πίσω από την πρόθεση, ειδικά στη θέση της μιτροειδούς και τριγλώχινας και τη μη-αποφρακτική ΘΠΒ. Στις περιπτώσεις με χαμηλή καρδιακή παροχή, οι διαβαλβιδικές κλίσεις πίεσης μπορούν να είναι μέ-

σα σε φυσιολογικά όρια παρά την ύπαρξη σημαντικής απόφραξης των προσθετικών βαλβίδων. Τελικά εάν η κλινική υποψία παραμένει, η έρευνα πρέπει να ολοκληρωθεί με μια διεισδυτική ηχοκαρδιογραφική μελέτη.

Διοισοφάγειο Υπερηχογράφημα (ΔΟΗ)

Το ΔΟΗ μπορεί να παρέχει ακριβέστερες εικόνες από το ΔΘΗ και όταν διατίθεται, είναι το καλύτερο διαγνωστικό εργαλείο για να καθορίσει τον μηχανισμό απόφραξης, όπως την ύπαρξη του θρόμβου, ειδικά στη θέση της μιτροειδούς αλλά παρουσιάζει ορισμένες δυσκολίες στην αορτική θέση. Η μερική απόφραξη του βαλβιδικού δίσκου από θρόμβο μπορεί εύκολα να ανιχνευθεί από το ΔΟΗ δεδομένου ότι τον κρατά συνήθως σε ημι-ανοικτή θέση, αφήνοντας μια έκκεντρη επικοινωνία ανοικτή στην συστολή και την διαστολή. Στις περισσότερες περιπτώσεις, μια ηχογενής μάζα παρατηρείται στην επιφάνεια των προσθετικών βαλβίδων στο σημείο της στένωσης.³⁵

Οι θρόμβοι πρέπει να διαφοροποιηθούν από τον ινώδες ιστό (rannus). Ο ινώδης ιστός εντοπίζεται συνήθως στο δακτύλιο της βαλβίδας. Ο σχηματισμός ινώδους ιστού είναι συχνότερος στις αορτικές απ' ό,τι στις μιτροειδικές προθέσεις. Όταν παρατηρείται στις μιτροειδικές προσθετικές βαλβίδες, συχνότερα εμφανίζεται στην ενδοκολπική πλευρά της πρόθεσης. Χαρακτηριστικά παρουσιάζεται ως ακίνητη μικρή μάζα. Ο ινώδης ιστός συναντάται συχνότερα στους ασθενείς με φυσιολογικό αντιπηκτικό προφίλ και με υποξεία ή χρόνια συμπτώματα. Το ΔΟΗ μπορεί επίσης να βοηθήσει στη διαφοροποίηση θρόμβων από ινώδες ιστό ως μηχανισμό της προσθετικής απόφραξης.²⁴ Η απεικόνιση μιας μάζας είναι σχεδόν ο κανόνας στη θρόμβωση, αλλά απεικονίζεται μόνο σε 70% των αποφράξεων που προκαλούνται από ινώδη ιστό επειδή ο θρόμβος είναι συνήθως μεγαλύτερος από τον ινώδη ιστό. Η ηχογένεια της μάζας είναι επίσης σημαντική: έχει μια μαλακή εμφάνιση στη θρόμβωση, ενώ εμφανίζεται ως μια έντονα ηχογενής μάζα στην περίπτωση του ινώδους ιστού. Στη μιτροειδική προσθετική θρόμβωση η μάζα επεκτείνεται συχνά εκτός της βαλβίδας προς τον αριστερό κόλπο, αυτό είναι σπάνιο στην απόφραξη που προκαλείται από τον ινώδη ιστό.³⁶ Οι περιορισμοί του ΔΟΗ περιλαμβάνουν: οι αορτικές προθέσεις είναι δυσκολότερο να αξιολογηθούν από τις μιτροειδικές προθέσεις, και η κοιλιακή πλευρά μιας μιτροειδούς πρόθεσης είναι δυσκολότερο να

αξιολογηθεί από την κολπική πλευρά. Είναι επίσης σημαντικό να διαφοροποιηθούν μικροί θρόμβοι από νηματίδια ινικής (strands) ή ράμματα.

Θεραπεία

Μόλις επιβεβαιωθεί η διάγνωση της ΘΠΒ, διάφορες θεραπευτικές στρατηγικές μπορούν να εξεταστούν: χειρουργική επέμβαση, ινωδόλυση, θεραπεία με ηπαρίνη, ή βελτιστοποίηση της αντιπηκτικής και της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας. Η θεραπεία μπορεί να διαφοροποιηθεί ανάλογα με την παρουσία απόφραξης και τη θέση των προθέσεων. Ο τύπος της πρόθεσης δεν έχει ιδιαίτερες θεραπευτικές επιπτώσεις, δεδομένου ότι η επιλογή μεταξύ της χειρουργικής επέμβασης και της φαρμακευτικής αντιμετώπισης θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τα ίδια δεδομένα, δηλαδή την θέση των προθέσεων, το μέγεθος του θρόμβου και κλινική κατάσταση.²⁶ Η εισαγωγή του ΔΟΗ μας έχει επιτρέψει να καθορίσουμε καλύτερα τη βέλτιστη θεραπευτική στρατηγική για την μη-αποφρακτική ΘΠΒ.³⁷⁻³⁹ Για τις αποφρακτικές αριστερών κοιλοτήτων ΘΠΒ, η παρουσία ενός μεγάλου θρόμβου είναι υπέρ χειρουργικής επέμβασης, διότι η ινωδόλυση εγκυμονεί κίνδυνο εμβολής. Η διεθνής μελέτη PRO-TEE προσδιόρισε το ιστορικό προηγούμενου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και την ύπαρξη θρόμβου μεγέθους > 0,8 cm² ως τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για επιπλοκές από την θρομβολυτική θεραπεία.⁴⁰

Σε περιπτώσεις μη-αποφρακτικής ΘΠΒ, η προτιμότερη θεραπεία είναι συνήθως η φαρμακευτική, εκτός αν ο θρόμβος είναι μεγάλος ή ιδιαίτερα κινητός.

Χειρουργική Θεραπεία

Η παραδοσιακή θεραπεία εκλογής για τη ΘΠΒ είναι η επείγουσα χειρουργική επέμβαση, ανάλογα με την κλινική κατάσταση του ασθενή. Η αντικατάσταση της πρόθεσης είναι η ευρύτερα χρησιμοποιημένη προσέγγιση αλλά σε μερικές περιπτώσεις η απλή αφαίρεση του θρόμβου, σε μια καλώς λειτουργούσα πρόθεση μπορεί να είναι προτιμητέα.⁴¹ Το ποσοστό θνησιμότητας της χειρουργικής αυτής επέμβασης μπορεί να είναι πολύ υψηλό έως 69%, ανάλογα με το λειτουργικό στάδιο της κατηγορίας κατά NYHA.^{15,42} Αυτό έχει ενισχύσει την ανάπτυξη των εναλλακτικών θεραπευτικών προσεγγίσεων, όπως της θρομβόλυσης που είναι υποσχόμενη θεραπεία. Δεν υπάρχει καμία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή σύγκρισης έκβασης της χειρουργικής

επέμβασης και της θρομβόλυσης σε ΘΠΒ. Σε μια μικρή μελέτη που συνέκρινε τη χειρουργική επέμβαση και την θρομβόλυση σε 28 ασθενείς, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η θρομβόλυση ήταν αποτελεσματική σε επιλεγμένες περιπτώσεις.⁴³ Σε μια άλλη μικρή μελέτη αναφέρεται ότι 14 ασθενείς αντιμετώπιστηκαν χειρουργικά με 5 θανάτους και 19 ασθενείς με θρομβόλυση, οι οποίοι όλοι επέζησαν εντός νοσοκομείου, και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η θνησιμότητα μειώθηκε με την θρομβολυτική θεραπεία.⁴⁴

Για τις μη αποφρακτικές αριστερών κοιλοτήτων ΘΠΒ η διαχείριση των ασθενών μπορεί να γίνει σύμφωνα με το μέγεθος του θρόμβου:²⁶ α) για μεγάλους (> 5mm) μη-αποφρακτικούς θρόμβους, η χειρουργική επέμβαση μπορεί να υποδειχθεί σε περιπτώσεις αποτυχίας της φαρμακευτικής θεραπείας με την κλασική ηπαρίνη και ιδιαίτερα όταν υπάρχει παρουσία μεγάλου, κινητού και μισχωτού θρόμβου, β) για μικρούς (< 5mm) μη-αποφρακτικούς θρόμβους, η φαρμακευτική θεραπεία προτιμάται.⁴⁵

Για αποφρακτικές ΘΠΒ σύμφωνα με τις οδηγίες των Αμερικανικών Καρδιολογικών Εταιρειών, η χειρουργική επέμβαση⁴⁶ είναι η προτιμότερη θεραπεία για τις ΘΠΒ των αριστερών κοιλοτήτων (κατηγορία IIa). Η ινωδόλυση (κατηγορία IIb) μπορεί να γίνεται στους ασθενείς με κακή λειτουργική κατηγορία κατά NYHA (NYHA III ή IV), όταν υπάρχει υψηλός χειρουργικός κίνδυνος ή αντενδείξεις στη χειρουργική επέμβαση. Μπορεί επίσης να εφαρμοστεί στους ασθενείς με καλή λειτουργική κατηγορία κατά NYHA (NYHA I ή II) και μικρό θρόμβο, στην τελευταία υποομάδα των ασθενών έχει θέση και η ενδοφλέβια χορήγηση ηπαρίνης.

Η απόφραξη της τριγλώχινας ή μιας πνευμονικής πρόθεσης θεωρείται συνήθως ένδειξη για ινωδόλυση (κατηγορία IIa).⁴⁷⁻⁵⁰

Η θνησιμότητα της επανεγχείρησης σύμφωνα με μια σειρά ήταν 4% για τους ασθενείς με NYHA κατηγορίας I, II και III, φθάνοντας σε 17,5% στους ασθενείς με NYHA κατηγορίας IV.⁴⁷⁻⁵⁰

Θρομβολυτική Θεραπεία

Η ινωδόλυση έχει εισαχθεί ως θεραπευτική εναλλακτική λύση από την δεκαετία του '70. Επίσης έχει γίνει η καθιερωμένη πρώτη επιλογή θεραπείας για την θρόμβωση των προσθετικών βαλβίδων στην θέση της τριγλώχινας.⁵¹ Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση 200 περιπτώσεων ΘΠΒ αριστερών κοιλοτήτων που έλαβαν θεραπεία με θρομβόλυση, διαπιστώθηκε ότι

η ινωδόλυση είναι αποτελεσματική σε 82% των περιπτώσεων, με ποσοστό θνησιμότητας 10%, ένα ποσοστό 12,5% συστηματικών εμβόλων, 5% αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και 5% αιμορραγιών. Αυτό το υψηλό ποσοστό επιπλοκών έχει κατατάξει τη ινωδόλυση στη δεύτερη γραμμή θεραπειών, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, διατηρώντας τη κυρίως για τους ασθενείς με αντενδείξεις για χειρουργική επέμβαση, όπως η προχωρημένη ηλικία, η σοβαρή δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας ή οι πολλαπλές προηγούμενες επεμβάσεις.

Στην μελέτη PRO-TEE⁴⁰ εξετάστηκε ο κίνδυνος επιπλοκών στους ασθενείς με ΘΠΒ από την θρομβολυτική θεραπεία. Σε 107 ασθενείς, η θρομβόλυση ήταν αποτελεσματική σε 85% και το ποσοστό επιπλοκών ήταν 17,8%.

Επιφάνεια θρόμβου μεγαλύτερη από 0,8 cm² όπως υπολογίστηκε από το ΔΟΗ και ιστορικό προηγούμενου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου εμβολικών επιπλοκών. Επιφάνεια θρόμβου μικρότερη από 0,8 cm² συνδεόταν με έναν χαμηλό κίνδυνο επιπλοκών από τη θρομβόλυση, ανεξάρτητα από τη λειτουργική κατηγορία κατά NYHA.⁴⁰

Μια μετανάλυση που συμπεριέλαβε 515 περιπτώσεις ανέφερε ένα αρχικό ποσοστό επιτυχίας 84%, θνησιμότητα 5%, αιμορραγικές επιπλοκές 3% και συστηματική εμβολή 9%.⁵²

Άλλες δημοσιεύσεις αναφέρουν ποσοστά επιτυχίας μεταξύ 91% και 100% για την θρομβόλυση σε μη-αποφρακτική ΘΠΒ με ελάχιστες επιπλοκές και καμία θνησιμότητα, κάνοντας την θρομβόλυση να εμφανίζεται όπως μια πιθανή πρώτη θεραπεία σε μη αποφρακτικές ΘΠΒ.⁵³⁻⁵⁵

Οι απόλυτες αντενδείξεις στη χρήση των θρομβολυτικών φαρμάκων είναι: Αιμορραγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, ενεργός εσωτερική αιμορραγία, ιστορικό αιμορραγικού αγγειακού επεισοδίου, όγκος εγκεφάλου ή πρόσφατος τραυματισμός εγκεφάλου, αρτηριακή πίεση πάνω από 200/120 mmHg.

Οι σχετικές αντενδείξεις στη χρήση των θρομβολυτικών φαρμάκων είναι: Πρόσφατη γαστρεντερική αιμορραγία (τις πρώτες 10 ημέρες), πρόσφατη διάτρηση ενός μη συμπιεζόμενου αγγείου (τις πρώτες 10 ημέρες), πρόσφατο μη-αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό (τους πρώτους 2 μήνες), λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα, ανεξέλεγκτη σοβαρή αρτηριακή υπέρταση, μεγάλος θρόμβος στον αριστερό κόλπο ή στην προσθετική βαλβίδα, πρόσφατο τραύμα ή σημαντική χειρουργική επέμβαση (τις πρώτες 2 εβδομάδες), εγκυμοσύνη.

Οι συνηθέστεροι χρησιμοποιούμενοι θρομβολυτικοί παράγοντες είναι η στρεπτοκινάση (SK), η ουροκινάση (UK) και ο rt-PA όπου έχει επίσης χρησιμοποιηθεί με επιτυχία.

Δεν υπάρχουν μελέτες που να συγκρίνουν τους θρομβολυτικούς αυτούς παράγοντες μεταξύ τους σε ΘΠΒ. Η επιλογή του θρομβολυτικού παράγοντα εξαρτάται από το κόστος και συνήθως από την εμπειρία με τη χρήση των συγκεκριμένων παραγόντων. Η SK είναι ευρύτερα χρησιμοποιημένη και έχει τις χαμηλότερες αιμορραγικές επιπλοκές από την UK και το rt-PA. Το γρηγορότερο χρόνο ώστε να επιτευχθεί η μέγιστη φαρμακολογική επίδραση έχει το rt-PA.

Υπάρχουν διάφορα σχήματα για τις αρχικές δόσεις εφάπαξ και τις δόσεις συντήρησης. Τα πιο συχνά χρησιμοποιημένα είναι:

α) SK, αρχική δόση 250000 U σε 3 λεπτά, δόση συντήρησης 100000U/h, και μέγιστη διάρκεια 72 ώρες.

β) UK, αρχική δόση 4500 U/Kg εφάπαξ, δόση συντήρησης 4500U/Kg/h, μέγιστη διάρκεια 24 με 48 ώρες.

γ) rt-PA, αρχική δόση 15mg σε 5 λεπτά, έγχυση δόσης συντήρησης 95mg (σε 90 λεπτά).

Η διάρκεια της θρομβολυτικής θεραπείας εξαρτάται από την κλινική πορεία και την εξαφάνιση του θρόμβου όπως απεικονίζεται με το ΔΟΗ.

Η θρομβολυτική έγχυση μπορεί επίσης να διακοπεί όταν οι κλίσεις πίεσης και η βαλβιδική επιφάνεια γίνουν φυσιολογικές ή όταν χρησιμοποιείται η SK μετά από ένα μέγιστο 72 ωρών, ακόμη και χωρίς επίτευξη της πλήρους αιμοδυναμικής αποκατάστασης των βαλβίδων.⁵¹ Η θρομβολυτική θεραπεία πρέπει να τερματιστεί εάν δεν υπάρχει καμία αιμοδυναμική βελτίωση μέσα 24 ώρες. Χειρουργική επέμβαση μπορεί να πραγματοποιηθεί 24 ώρες μετά από τη διακοπή της θρομβόλυσης ή 2 ώρες αφότου έχει αναστραφεί η ινωδολυτική δραστηριότητα με τους αναστολείς πρωτεάσεων.⁵¹

Οι σημαντικότερες επιπλοκές της θρομβολυτικής θεραπείας είναι θρομβοεμβολικά επεισόδια και αιμορραγία. Θρομβοεμβολή είναι συχνότερη στις προθέσεις αριστερών κοιλοτήτων, με μια επίπτωση σε διάφορες μελέτες μεταξύ 9% και 20%.⁵¹⁻⁵³ Τα εμβολικά επεισόδια εμφανίζονται με δύο μορφές: περιφερικός εμβολισμός, για τον οποίο η θρομβολυτική και αντιθρομβωτική θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί με στόχο τη λύση του περιφερικού εμβόλου και εγκεφαλική εμβολή. Η εγκεφαλική εμβολή που συνδέεται με την θρομβολυτική θεραπεία έχει μια επί-

πτωση μεταξύ 3% και 10%^{51-53,56} και είναι ακόμα συχνότερη παρουσία κολπικής μαρμαρυγής.⁵⁶ Η θρομβολυτική θεραπεία είναι αποτελεσματική στις πρώτες 3 ώρες μετά από ένα ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Αιμορραγικές επιπλοκές διαιρούνται σε μικρές, που δεν διακινδυνεύεται η ζωή του ασθενή και εύκολα μπορεί να ελεγχθούν, όπως αυτές που αναπτύσσονται επί διάτρησης αγγείων και μεγάλες, ενδεχόμενα απειλητικές για την ζωή των ασθενών, όπως οπισθο-περιτοναϊκές, πνευμονικές, γαστρεντερικές, ενδοκρανιακές αιμορραγίες, οι οποίες έχουν μια επίπτωση μεταξύ 3% και 14%.^{51,52,57}

Αντιπηκτική Θεραπεία

Κατά τη διάρκεια της θρομβολυτικής θεραπείας, δεν είναι απαραίτητη η αναστροφή της δράσης των αντιπηκτικών φαρμάκων που λάμβανε προηγουμένως ο ασθενής. Στο τέλος της θρομβολυτικής θεραπείας μια συνεχής έγχυση μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης είναι χρήσιμη και πρέπει να αρχίσει όταν, το επίπεδο ινωδογόνου είναι πιο υψηλό από 0,5 g/l. Η συνηθισμένη αρχική δόση της ηπαρίνης είναι 1000 U/h.⁴³ Συγχρόνως, η από του στόματος αντιπηκτική θεραπεία πρέπει να ξαναρχίσει και να συνδυαστεί με την ηπαρίνη έως ότου επιτυγχάνεται ένα βέλτιστο INR. Η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή πρέπει να ρυθμιστεί για να διατηρήσει ένα INR μεταξύ 2,5 και 3,5 και είναι χρήσιμο να προστεθεί μια καθημερινή δόση της ασπιρίνης μεταξύ 75 και 100 mg.^{51,58} Υψηλότερη δόση δεν συστήνεται, δεδομένου ότι μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, που υπερβαίνει τον κίνδυνο εμβολής. Η συνέχιση και η αυστηρή ρύθμιση της από του στόματος αντιπηκτικής θεραπείας καθώς και μηνιαίο υπερηχογράφημα για τους πρώτους 6 μήνες και, κατόπιν, κάθε έξι μήνες είναι απαραίτητα.⁵¹

Συμπεράσματα

Η ΘΠΒ είναι μια σοβαρή επιπλοκή της βαλβιδικής αντικατάστασης και συνδέεται με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Η ινωδολύση έχει καλή αποτελεσματικότητα για μικρούς θρόμβους που έχουν εμφανιστεί πρόσφατα. Το ΔΟΗ είναι δυνατόν να αναγνωρίζει τις ομάδες χαμηλού κινδύνου για θρομβόλυση ανεξάρτητα από τη βαρύτητα των συμπτωμάτων, και έχει απόλυτη ένδειξη στη διά-

γνωση και παρακολούθηση της προόδου της θρομβολυτικής θεραπείας των ΘΠΒ.

Βιβλιογραφία

1. Edmunds LH Jr. Thromboembolic complications of current cardiac valvular prostheses. *Ann Thorac Surg.* 1982; 34: 96-106.
2. Kontos GJ, Schaff HV, Orszulak TA, Puga FJ, Pluth JR, Danielson GK. Thrombotic obstruction of disc valves: clinical recognition and surgical management. *Ann Thorac Surg.* 1989; 48: 60-65.
3. Thorburn CW, Morgan JJ, Shanahan MX, Chang VP. Long-term results of tricuspid valve replacement and the problem of prosthetic valve thrombosis. *Am J Cardiol.* 1983; 51: 1128-1132.
4. Deviri E, Sareli P, Wisenbaugh T, Cronje SL. Obstruction of mechanical heart prostheses: clinical aspects and surgical management. *J Am Coll Cardiol.* 1991; 17: 646-650.
5. Akins CW. Results with mechanical cardiac valvular prostheses. *Ann Thorac Surg.* 1995; 60: 1836-1844.
6. Alvarez AL, Juffe A, Jose RJ, Babin F, Burgos R, Figuera D. Thrombectomy: surgical treatment of the thrombosed Bjork-Shiley prosthesis. Report of seven cases and review of the literature. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1982; 84: 906-910.
7. Husebye DG, Pluth JR, Piehler JM, et al. Reoperation on prosthetic heart valves: an analysis of risk factors in 552 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983; 86: 543-552.
8. Lengyel M. Management of prosthetic valve thrombosis. *J Heart Valve Dis.* 2004; 13: 329-334.
9. Vitale N, Renzulli A, Agozzino L, et al. Obstruction of mechanical mitral prostheses: analysis of pathologic findings. *Ann Thorac Surg.* 1997; 63: 1101-1116.
10. Deviri E, Sareli P, Wisenbaugh T, Cronje SL. Obstruction of mechanical heart valve prostheses: clinical aspects and surgical management. *J Am Coll Cardiol.* 1991; 17: 646-650.
11. Luluaga IT, Carrera D, D'Oliviera J, et al. Successful thrombolytic therapy after acute tricuspid valve obstruction (letter). *Lancet* 1971; 1: 1067-1068.
12. Baille Y, Choffel J, Sicard MP, et al. Traitement thrombolytique des thromboses de prothese valvulaire (letter). *Nouv Presse Med* 1974; 3: 1233.
13. Puvimanasinghe JP, Steyeberg EW, Takkenberg JJ, et al. Prognosis after aortic valve replacement with a bioprosthesis: predictions based on meta-analysis and microsimulation. *Circulation.* 2001; 103: 1535-1541.
14. Remedi JP, Baron O, Roussel C, et al. Isolated mitral valve replacement with St. Jude medical prosthesis: long-term results: a follow-up of 19 years. *Circulation.* 2001; 103: 1542-1545.
15. Deviri E, Sareli P, Wisenbaugh T, et al. Obstruction of mechanical heart valve prostheses: clinical aspects and surgical management. *J Am Coll Cardiol.* 1991; 17: 646-650.
16. Ahmad Kamal Aslam, Ahmad Faraz Aslam, Balendu C. Vasavada, et al. Prosthetic heart valves: Types and echocardiographic evaluation. *Inter. J. of Cardiology.* 2007; 122: 99-110.
17. Ross DN. Homograft replacement of the aortic valve. *Lancet* 1962; 2: 487.
18. Barrat-Boyes BG. Homograft aortic valve replacement in aortic incompetence and stenosis. *Thorax.* 1964; 19: 131-135.

19. Gencbay M, Turan F, Degertekin M, et al. High prevalence of hypercoagulable states in patient with recurred thrombosis of mechanical heart valves. *J Heart Valve Dis* 1998; 7: 601-609.
20. Horstkotte D, Burchkardt D. Prosthetic valve thrombosis. *J Heart Valve Dis*. 1995; 4: 141-153.
21. Taljaard JJ, Doubell AF. Prosthetic valve obstruction at Tygerberg Hospital between January 1991 and February 2001. *Cardiovasc J South Afr*. 2003; 14: 182-188.
22. Piper C, Horstkotte D. State of the Art Anticoagulation Management. *J Heart Valve Dis*. 13: S76-S80.
23. Barbetseas J, Nagueh SF, Pitsavos C, et al. Differentiating thrombus from pannus formation in obstructed mechanical prosthetic valves: an evaluation of clinical transthoracic and TEE parameters. *Ann Coll Cardiol*. 1998; 32: 1410-1417.
24. Silber H, Khan SS, Matloff JM, et al. The St. Jude valve: thrombolysis as the first line of therapy for cardiac valve thrombosis. *Circulation* 1993; 87: 30-37.
25. Reddy NK, Padmanabhan TNC, Singh S, et al. Thrombolysis in left-sided prosthetic valve occlusion: immediate and follow-up results. *Ann Thorac Surg* 1994;58:462-71.
26. Roudaut R, Serri K, Lafitte S. Thrombosis of prosthetic hearts valves: diagnosis and therapeutic considerations. *Heart*. 2007; 93: 137-142.
27. Czer LS, Weiss M, Bateman TM. Fibrinolytic therapy of St. Jude valve thrombosis under guidance of digital cinefluoroscopy. *J Am Coll Cardiol*. 1985; 5: 1244-1249.
28. Montosi P, De Bernardi F, Muratori M, et al. Role of cinefluoroscopy, transthoracic, and transesophageal echocardiography in patients with suspected prosthetic heart valve thrombosis. *Am J Cardiol* 2000; 85:58-64.
29. Barbetseas J, Zoghbi WA. Evaluation of prosthetic valve function and associated complications. *Cardiol Clin*. 1998 (Aug); 16: 505-530.
30. Habib G, Cornen A, Mesana T, et al. Diagnosis of prosthetic heart valve thrombosis, the respective value of transthoracic and transoesophageal echocardiography. *Eur Heart J*. 1993; 14: 447-455.
31. Pibarot P, Dumesnil JG. Hemodynamic and clinical impact of prosthesis-patient mismatch in the aortic valve position and its prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36: 1131-1141.
32. Saad RM, Barbetseas J, Olmos L, et al. Application of the continuity equation and valve resistance to the evaluation of St Jude Medical prosthetic aortic valve dysfunction. *Am J Cardiol*. 1997; 80: 1239-1242.
33. Olmos L, Salazar G, Barbetseas J, Quinones MA, Zoghbi WA. Usefulness of transthoracic echocardiography in detecting significant prosthetic mitral valve regurgitation. *Am J Cardiol*. 1999; 83: 199-205.
34. Fernandes V, Olmos L, Nagueh SF, et al. Peak early diastolic velocity rather than pressure half-time is the best index of mechanical prosthetic mitral valve function. *Am J Cardiol*. 2002; 89: 704-710.
35. Dzavik V, Cohen G, Chan KL. Role of transoesophageal echocardiography in the diagnosis and management of prosthetic valve thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 1991; 18: 1829-1833.
36. Caseres-Loriga FM, Perez-Lopez H, Santos-Gracia J, et al. Prosthetic heart valve thrombosis: pathogenesis, diagnosis and management. *Int J Cardiol*. 2006; 110: 1-6.
37. Laplace G, Lafitte S, Labeque JN, et al. Clinical significance of the early thrombosis after prosthetic mitral valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1283-90.
38. Iung B, Cormier B, Dadez E, et al. Small abnormal echoes after mitral valve replacement with bileaflet mechanical prostheses: predisposing factors and effect on thromboembolism. *J Heart Valve Dis*. 1993; 2: 259-266.
39. Laffort P, Roudaut R, Roques X, et al. Early and long-term (one-year) effects of the association of aspirin and oral anti-coagulant on thrombi and morbidity after replacement of the mitral valve with the St.Jude medical prosthesis. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35: 739-746.
40. Tong AT, Roudaut R, Ozkan M, et al. Transesophageal echocardiography improves risk assessment of thrombolysis of prosthetic valve thrombosis: results of the international PRO-TEE registry. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 77-84.
41. Aoyagy S, Fukunaga S, Suzuki S, et al. Obstruction of mechanical valve prostheses: clinical diagnosis and surgical or nonsurgical treatment. *Surg Today*. 1996; 26: 400-406.
42. Martinell J, Jimenez A, Rabago G, et al. Mechanical cardiac valve thrombosis: is thrombectomy justified? *Circulation* 1991; 84(Suppl III): 70-75.
43. Vitale N, Renzulli A, Cerasuolo F, et al. Prosthetic valve obstruction: thrombolysis versus operation. *Ann Thorac Surg*. 1994; 57: 365-370.
44. Azpitarte J, Sanchez-Ramos J, Urda T, et al. Thrombosis valvular protesica: cual es la terapia inicial mas apropiada? *Rev Esp Cardiol*. 2001; 54: 1367-1376.
45. Barbetseas J, Tsiachris D, Chrysohoou C, Brilli S, Bonou M, Stefanadis C. Paraprothetic leak unmasked by combined enaxaparin/warfarin therapy for thrombosed mitral valve. *Echocardiography*. 2009; 26: 1105-1116.
46. Bonow RO, Carabello B, DeLean AC Jr, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart diseases: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 1998; 98: 1949-1984.
47. Sharina Y, Sagie A, Jarther R, et al. Thrombosis of the bileaflet tricuspid valve prosthesis: clinical spectrum and the role of nonsurgical treatment. *Am Heart J*. 1999; 137: 721-725.
48. Roudaut R, Lafitte S, Roudaut MF, et al. Fibrinolysis of mechanical prosthesis valve thrombosis: a single-center study of 127 cases. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41: 653-658.
49. Roudaut R, Roques X, Lafitte S, et al. Surgery for prosthetic valve obstruction. A single center study of 136 patients. *Eur L Cardiothorac Surg*. 2003; 24: 868-872.
50. Alpert JS. The thrombosed prosthetic valve. Current recommendations based on evidence from the literature. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 659-660.
51. Lengyel M, Fuster V, Keltai M, et al. Guidelines for management of left sided prosthetic valve thrombosis: a role for thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30: 1521-1526.
52. Lopez H, Caceres FM, Morlans K, et al. Thrombolytic therapy with recombinant streptokinase for prosthetic valve thrombosis *J Card Surg*. 2002; 17: 387-393.
53. Shapira Y, Herz I, Vaturi M, et al. Thrombolysis is an effective and safe therapy in stuck bileaflet mitral valves in the absence of high risk thrombi. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35: 1874-1880.
54. Lengyel M, Vandor L. The role of thrombolysis in the management of left-sided prosthetic valve thrombosis: a study of

- 85 cases diagnosed by transesophageal echocardiography. *J Heart Valve Dis.* 2001; 10: 636-649.
55. Azzano O, French P, Robin J, et al. Traitement thrombolytique par rt-PA d'une thrombose de prothese valvulaire tricuspide chez une femme enceinte. *Arch Mal Cœur.* 1995; 88: 267-270.
56. Gupta D, Kothari SS, Bahl VK, et al. Thrombolytic therapy for prosthetic valve thrombosis: short- and long-term results. *Am Heart J.* 2000; 140: 906-916.
57. Koca V, Bozat T, Saricamis C, et al. The use of transoesophageal echocardiography guidance of thrombolytic therapy in prosthetic mitral valve thrombosis. *J Heart Valve Dis* 2000; 9: 374-378.
58. Vongpatanasin W, Hillis D, Lange RA. Prosthetic heart valve. *N Engl J Med.* 1996; 335: 407-416.