

СИСТЕМНА ФИБРИНОЛИЗА ПРИ ТРОМБОЗА НА МЕХАНИЧНА КЛАПНА ПРОТЕЗА – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ И ОБЗОР НА ЛИТЕРАТУРАТА

Е. Димитрова, И. Байрактарова, Д. Кючуков, В. Костова, Е. Трендафилова
МБАЛ „Национална кардиологична болница“ – София

SYSTEMIC THROMBOLYSIS FOR MECHANICAL PROSTHETIC VALVE THROMBOSIS – CASE REPORT AND REVIEW OF LITERATURE

E. Dimitrova, I. Bayraktarova, D. Kyuchukov, V. Kostova, E. Trendafilova
National Heart Hospital – Sofia, Bulgaria

Резюме. Тромбозата на клапна протеза е едно от потенциално животозастрашаващите усложнения при клапнопротезирани пациенти. То се среща най-често при наличие на механична протеза и субтерапевтична или липсваща антикоагулация. Освен оптимизиране на антикоагулантната терапия в съображение влизат спешно хирургично лечение и тромболитична терапия, като и двете са свързани с висок риск за усложнения и смъртност. Представяме пациент с доказана тромбоза на механична митрална протеза. На базата на индивидуалните му характеристики и публикуваните препоръки взехме решение за системна фибринолиза с тъканен плазминогенен активатор по много бавен нискодозов протокол. Отчетохме добър ефект при липса на хеморагични и емболични усложнения.

Ключови думи: протезна клапна тромбоза, хирургично лечение, тромболиза/фибринолиза

Адрес за кореспонденция: доц. д-р Елена Димитрова, дм, Клиника по кардиология, МБАЛ „Национална кардиологична болница“, ул. „Коньо-вица“ № 65, 1309 София, e-mail: elena.sv@gmail.com

Abstract. Prosthetic valve thrombosis is one of the life-threatening complications in patients with prosthetic heart valves. It is more common in mechanical prosthetic valves in the setting of inadequate or missing anticoagulation. Besides optimization of anticoagulation urgent surgery or thrombolytic therapy should be considered but both are associated with an increased risk for complications and mortality. We report a case of a patient with imaging data for mechanical prosthetic mitral valve thrombosis. Considering the individual patient's characteristics and the published guidelines we decided to perform systemic thrombolysis with ultra-slow low-dose infusion of tissue-type plasminogen activator. The therapy was successful without any bleeding or thromboembolic complications.

Key words: prosthentic valve thrombosis, surgical treatment, thrombolysis/fibrinolytic therapy

Address for correspondence: Assoc. Prof. Elena Dimitrova, Clinic of Cardiology, National Heart Hospital, 65 Konyovtza Str., BG – 1309 Sofia, e-mail: elena.sv@gmail.com

ВЪВЕДЕНИЕ

Тромбозата на механична клапна протеза е едно от най-сериозните усложнения при пациенти с имплантирани клапни протези и може да има потенциално животозастрашаващи последици, поради

INTRODUCTION

Prosthetic valve thrombosis represents one of the most serious complications in patients with implanted mechanical valve prostheses and can have potentially life-threatening consequences, thus requiring urgent

което изисква спешна медицинска намеса. Освен оптимизиране на антикоагулацията, особено при наличие на тромбоемболизъм и/или персистиране на голям тромб, в съображение стандартно влиза спешно хирургично лечение. Когато обаче такова не е достъпно или е с прекалено висок риск, трябва да се обмисли провеждане на системна фибринолиза (тромболиза), която може да бъде ефикасна и безопасна алтернатива при добре подбрани пациенти.

Клиничен случай

Представяме мъж на 40 години с установен в детска възраст вроден сърдечен порок – подклапна аортна стеноза. След първоначален отказ от оперативно лечение, то е осъществено на 17-годишна възраст в обем екстирпация на подклапната аортна стеноза с частична миотомия-миектомия по Morrow. По епикритични данни от Детска кардиологична клиника на НКБ особеното в случая е близкото разположение на фиброзата под аортната клапа с постепенно обхващане на аортните платна без съществена прогресия на леката до умерена аортна инсуфициенция и формиране на фибромускулен вал. Предоперативно е отчетено нарастване на стенолитичния градиент от 60 до над 120 mm Hg, съпроводено с прогресия на оплакванията от лесна умора и задух. Интраоперативно изцяло е премахната фиброзата от дясното коронарно и некоронарното платно, както и частично по лявото коронарно платно, като е оставен малък участък в мястото на континуитета с митралната клапа, премахната е фиброзата по предното митрално платно и камерния септум. Постоперативно е с ЕКГ данни за пълен ляв бедрен блок и ехографски данни за стенолитичен градиент в изходния тракт на лявата камера до 60 mm Hg от остатъчен мускулен вал без фиброза и нискостепенна към умерена аортна и митрална инсуфициенция при нормална подвижност на клапните платна. При последващото динамично ехографско проследяване се установява прогресия на аортната и митралната инсуфициенция до високостепенни и значима подклапна аортна стеноза, поради което на 30-годишна възраст е осъществена реоперация в обем аортно клапно протезиране с механична протеза ATS N20, пластика на левокамерния изходен тракт и митрално клапно протезиране с механична протеза Orbis N29.

Повод за настоящата хоспитализация са оплаквания с давност около 1 месец от лесна умора и задух при по-малки от обичайните физически усилия и установени при амбулаторна трансторакална ехокардиография (ТТЕ) повишени градиенти през механичната митрална протеза до 31,9 mm Hg пиков и 20,7 mm Hg среден градиент, като не се изобразяват

medical intervention. In addition to optimizing anti-coagulation, especially in the presence of thrombo-embolism and/or persistence of a large thrombus, emergency surgical treatment is typically considered. However, when this is not available or the risk is too high, systemic fibrinolysis (thrombolysis) should be considered, which can be an effective and safe alternative in well-selected patients.

CLINICAL CASE

We present the case of a 40-year-old man with congenital heart disease diagnosed in childhood – subvalvular aortic stenosis. After an initial refusal of surgical treatment, it was performed at the age of 17 years with extirpation of subvalvular aortic stenosis and partial myotomy-myectomy a modo Morrow. According to epicritic data from the Children's Cardiology Clinic of the National heart hospital – Sofa, of note in this case was the close location of the fibrosis under the aortic valve with extension towards the aortic valve leaflets without significant progression of the mild to moderate aortic insufficiency, but with a formation of a fibromuscular shaft. Preoperatively an increase in the stenotic gradient from 60 to over 120 mmHg was reported, accompanied by a progression of complaints of easy fatigue and shortness of breath. Intraoperatively, the fibrosis was completely removed from the right coronary and non-coronary leaflets, as well as partially along the left coronary leaflet, leaving a small section in the location of the aortomitral continuity. The fibrosis was also removed along the anterior mitral leaflet and the ventricular septum. Postoperatively, he had ECG evidence of complete left bundle branch block and sonographic evidence of a stenotic gradient in the left ventricular outflow tract up to 60 mmHg from a residual muscular shaft without fibrosis and low-to-moderate aortic and mitral regurgitation with normal valve leaflet mobility. During the subsequent dynamic echographic follow-up, progression of the aortic and mitral insufficiency to high-grade was detected, as well as presence of significant subvalvular aortic stenosis. That is why at the age of 30 reoperation was performed with the implantation of mechanical aortic valve prosthesis ATS N20 and mechanical mitral valve prosthesis Orbis N29, as well as plasty of the left ventricular outflow tract.

The reason for the current hospitalization were complaints of easy fatigue and shortness of breath with mild exertion of one month duration, as well as increased gradients through the mechanical mitral prosthesis up to 31.9 mmHg peak and 20.7 mm Hg mean found during ambulatory transthoracic echocar-

ясно двете пластинки и входящият транспротезен кръвоток е с единичен джет, насочен атипично към левокамерния септум. Механичната аортна протеза се изобразява с малък парапротезен джет в пара-септалната зона. При насочено разпитване пациентът съобщава, че редовно е провеждал изследване на международното нормализирано съотношение (INR) в местна лаборатория, като последните регистрирани стойности са били в диапазона 2,0-2,5. Отрича промяна в придружаващите медикаменти и начина на живот, както и наличие на интеркурентни заболявания. Последната амбулаторна терапия на пациента включва аценокумарол по схема (всеки ден по 1/2 таблетка), тораземид 5 mg веднъж седмично, метопролол сукцинат 50 mg сутрин и 25 mg вечер, розувастатин/ezetимиб 10/10 mg.

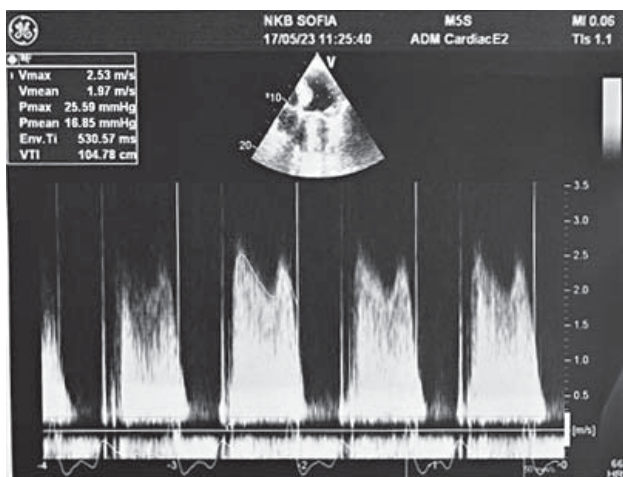
При приемането пациентът е в леко увредено общо състояние, лежи на висока възглавница, с лека тахипнея в покой. Хабитусът му е нормостеничен – ръст 170 cm, тегло 80 kg (BMI 27,68 kg/m²). Двустранно се установява чисто везикуларно дишане без хрипове. На Боткин-Ерб се аускултира слаб диастолен шум, чуват се протезни тонове. Липсват шиен венозен застой, хепатомегалия и периферни отоци. Налице са симетрични периферни артериални пулсации на достъпните за палпация места. Лабораторните изследвания при приемането са в референтни граници, INR е 3,67. На фиг. 1 са представени измерените трансторакално силно повишени градиенти през митралната клапна протеза при приемането (пиков 25,59/среден 16,85 mm Hg). Проведена е и трансезофагеална ехокардиография (ТЕЕ), която обективизира наличие на тромб с размери 21/17 mm, ограничаващ подвижността на латералната пластинка. Тромбът е прикрепен за ринга от левопредсърдната страна на протезата, медиалната пластинка е с нормална подвижност и няма тромбоза в лявото предсърдие и лявата аурикула (фиг. 2). Флуороскопията обективизира нарушена подвижност на латералната пластинка на митралната протеза при стабилна позиция на протезния ринг.

Пациентът е обсъден от heart team като принципно показан за оперативно лечение при наличие на необструктивна клапна тромбоза с голям тромб (> 10 mm), съгласно препоръките за поведение при клапни заболявания на European Society of Cardiology [1]. Поради повишен периперативен риск, свързан с необходимостта от трета поредна операция, и категоричен отказ от страна на пациента при липса на противопоказания и нисък хеморагичен риск се взе решение за провеждане на системна фибринолиза. Използвахме тъканен плазминогенен активатор (t-PA) алтеплаза, при-

diography (TEE), with prosthetic leaflets not clearly visualized and the inflowing transprosthetic blood flow visualized atypically as a single jet directed toward the left ventricular septum. The mechanical aortic prosthesis was imaged with a small paraprosthetic jet in the paraseptal area. Upon questioning, the patient reported regular international normalized ratio (INR) testing at the local laboratory, with the most recently reported values being in the range of 2.0-2.5. He denied changes in accompanying medications and lifestyle, as well as any intercurrent diseases. The patient's last outpatient therapy included acenocoumarol according to the schedule (1/2 tablet every day), torasemide 5 mg once a week, metoprolol succinate 50 mg in the morning and 25 mg in the evening, rosuvastatin/ezetimibe 10/10 mg.

On admission the patient was in a slightly impaired general condition, comfortable on a high pillow, with mild tachypnea at rest. He was normosthenic – height 170 cm, weight 80 kg (BMI 27.68 kg/m²). Bilaterally, clear vesicular breathing without wheezing was heard. There was a weak diastolic murmur on Botkin-Erb, with audible if slightly muted prosthetic tones. Cervical venous stasis, hepatomegaly and peripheral edema were absent, with normal symmetrical peripheral arterial pulsations in all the accessible places. Laboratory tests on admission were within reference limits, INR was 3.67. Figure 1 shows the measured transthoracic elevated gradients across the prosthetic mitral valve on admission (peak 25.59/mean 16.85 mm Hg). A transesophageal echocardiography (TEE) was also performed, which showed the presence of a thrombus measuring 21/17 mm, limiting the mobility of the lateral mitral prosthesis leaflet. The thrombus was attached to the ring on the left atrial side of the prosthesis, the medial leaflet had normal mobility, and there was no thrombosis in the left atrium and left auricle (Figure 2). Fluoroscopy visualized impaired mobility of the lateral leaflet of the mitral prosthesis with a stable position of the prosthetic ring.

The patient was discussed by the heart team as indicated for surgical treatment in the presence of non-obstructive valvular thrombosis with a large thrombus (> 10 mm), according to the European Society of Cardiology's guidelines for the management of valvular heart disease [1]. Due to increased perioperative risk associated with the need for a third operation, and categorical refusal by the patient, in the absence of contraindications and low hemorrhagic risk, it was decided to perform systemic fibrinolysis. We used tissue plasminogen activator (t-PA) alteplase administered as

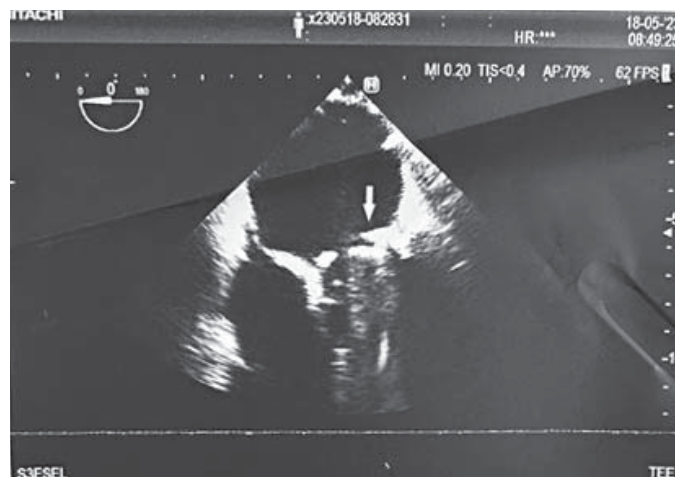


Фиг. 1. Измерени трансторакално градиенти през митралната клапна протеза при приемането

Fig. 1. Transthoracic gradients across the prosthetic mitral valve on admission

ложен като интермитентна инфузия на 25 mg за 25 часа – много бавен нискодозов (ultra-slow low-dose) протокол. Ефектът по отношение на тромбозата беше оценяван с ЕхоКГ (ТТЕ и ТЕЕ) на 24-тия час след инфузията и при незадоволителен ефект беше прилагана следваща доза фибринолитик. Поради съображения за безопасност хепарин беше прилаган в периодите без фибринолитик при прицелни стойности на активираното парциално тромбoplastиново време (арТТ) 1,5-2,5 пъти над контролата. Приложихме 6 дози през 25 часа (общо 150 mg алтеплаза) без изява на хеморагични и тромбоемболични усложнения и без съществена динамика в проследяваните лабораторни показатели вкл. хемоглобин, показатели на хемостазата и фибриноген. В същото време отчетохме значим спад на транспротезните градиенти, значима редукция на размерите на тромба и възстановена подвижност на пластинките (табл. 1, фиг. 3 и 4). Пациентът беше изписан на 17-ия ден в добро общо състояние, без прояви на сърдечна недостатъчност, на терапия с аценокумарол с прицелни стойности на INR $\geq 3,5$ в комбинация с ниска доза аспирин.

При проследяването на третия месец ТТЕ и ТЕЕ обективизираха липса на тромбоза на митралната протеза, градиенти през протезата пиков 17/среден 7 mmHg, ефективна площ 2,1 cm², нормална подвижност на пластинките при неубедително намаляване на ъгъла на отваряне на медиалната пластинка в единични позиции (фиг. 5). Аортната протеза е с минимална парапротезна регургитация и нормална функция.



Фиг. 2. Тромб, ограничаващ подвижността на латералната пластинка

Fig. 2. Thrombus limiting the mobility of the lateral mitral prosthesis leaflet

an intermittent infusion of 25 mg over 25 hours – an ultra-slow low-dose protocol. The thrombolytic effect was assessed by echocardiography (TTE and TEE) at 24 hours post-infusion, and a further dose of the fibrinolytic agent was given if the effect was unsatisfactory. For safety reasons, heparin was administered in the fibrinolytic-free periods with target activated partial thromboplastin time (aPT) values of 1.5-2.5 times the control. We applied 6 doses in 25 hours (150 mg alteplase in total) without occurrence of any hemorrhagic and thromboembolic complications and without significant dynamics in the monitored laboratory parameters including hemoglobin, indicators of hemostasis and fibrinogen. At the same time, we observed a significant drop in transprosthetic gradients, a significant reduction in thrombus size, and restored prosthetic leaflet mobility (Table 1, Figure 3 and 4). The patient was discharged on day 17 in good general condition, without evidence of heart failure on acenocoumarol therapy with target INR values ≥ 3.5 in combination with low-dose aspirin.

At the three months follow-up, TTEchoCG and TEEchoCG demonstrated no thrombosis of the mitral prosthesis, transprosthetic gradients of peak 17/mean 7 mm Hg, effective area 2.1 cm², normal leaflet mobility with inconclusive reduction in medial leaflet opening angle in single positions (Figure 5). The aortic prosthesis had minimal paraprosthetic regurgitation and normal function.

Таблица 1. Ефект от тромболизата върху проследяваните показатели (ТТЕ и ТЕЕ)

Table 1. Effect of thrombolysis on the monitored indicators (TTechoCG and TEechoCG)

	Изходно (при приемането) Baseline (on admission)	След 50 mg t-PA After 50 mg t-PA	След 100 mg t-PA After 100 mg t-PA	След 150 mg t-PA (преди изписването) After 150 mg t-PA (before discharge)
Транспротезни градиенти – пиков/среден Transprosthetic gradients - peak/mean	25,59/16,85 mm Hg	16,1/7,9 mm Hg	13/8,7 mm Hg	11,2/8,5 mm Hg
Тромбоза	Тромб 21/17 mm, прикрепен за ринга от левопредсърдната страна	Тромб 7/7 mm, фиксиран към ринга, който се движи в основата на латералната пластинка	Тромботично наслявяване на ринга 3,9/4,6 mm в областта на латералната пластинка и излизаща от него подвижна тромботична маса 4,4/2,2 mm, пролабираща над отвората на латералната пластинка	Няма тромботична маса върху ринга, от латералната зона на ринга на педикул тромб с размери 2/1,6 mm
Thrombosis	21/17 mm thrombus attached to the ring on the left atrial side	7/7 mm thrombus fixed to the ring traveling at the base of the lateral prosthetic leaflet	Thrombotic encrustation of the ring 3.9/4.6 mm in the region of the lateral prosthetic leaflet and ensuing from it mobile thrombotic mass 4.4/2.2 mm, prolapsing above the opening of the lateral prosthetic leaflet	No thrombotic mass on the ring, from the lateral zone of the ring thrombus of dimensions 2/1.6 mm
Подвижност на пластинките	Ограничена подвижност на латералната пластинка	Подвижна латерална пластинка	Напълно подвижна латерална пластинка	Напълно подвижна латерална пластинка
Mobility of the prosthetic leaflets	Limited mobility of the lateral leaflet	Mobile lateral leaflet	Fully mobile lateral leaflet	Fully mobile lateral leaflet



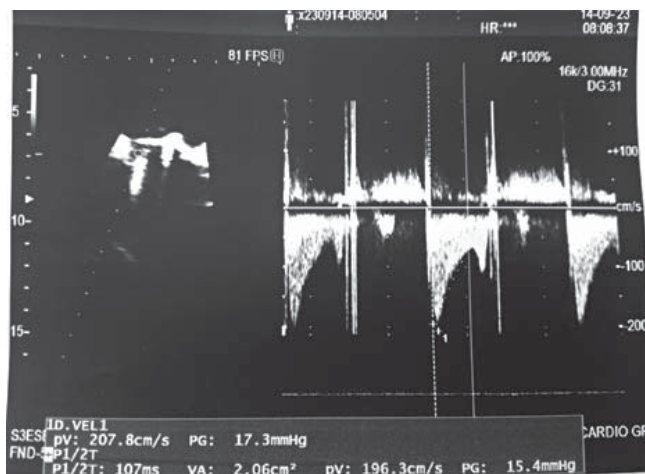
Фиг. 3. Тромботично наслявяване на ринга 3,9/4,6 mm в областта на латералната пластинка (след 100 mg t-PA)

Fig. 3. Thrombotic encrustation of the ring 3.9/4.6 mm in the region of the lateral prosthetic leaflet (after 100 mg t-PA)



Фиг. 4. Няма тромботична маса върху ринга, от латералната зона на ринга на педикул тромб с размери 2/1,6 mm (след 150 mg t-PA, преди изписването)

Fig. 4. No thrombotic mass on the ring, from the lateral zone of the ring thrombus of dimensions 2/1.6 mm (after 150 mg t-PA, before discharge)



Фиг. 5. Измерени трансезофагеално градиенти през митралната протеза на третия месец

Fig. 5. Transesophageal gradients across the prosthetic mitral valve at 3-month follow-up

ОБСЪЖДАНЕ

При пациенти, показани за клапно протезиране, изборът между механична и биологична протеза се прави на базата на множество фактори, сред които очаквана преживяемост, начин на живот, хеморагичен и тромбоемболичен риск, потенциална необходимост за хирургична или транскатетърна повторна интервенция и не на последно място информиран избор на пациента. Най-общо биологичните клапни протези следва да бъдат предпочитани при по-кратка очаквана преживяемост, при коморбидности, които в бъдеще могат да изискват допълнителни хирургични процедури, когато поддържането на терапевтична антикоагулация е малко вероятно и при повишен риск за хеморагични усложнения. В случаите на реоперация поради тромбоза на механична клапна протеза на фона на терапевтична дългосрочна антикоагулация също се препоръчва имплантация на биопротеза. Механичните клапни протези изискват доживотна антикоагулация с витамин К-антагонист (ВКА), дозиран според стойностите на международното нормализирано съотношение (INR). Прицелните стойности на INR зависят от тромбогенността на протезата, както и от различни допълнителни фактори, свързани с пациента (табл. 2). Добавяне на ниска доза аспирин (75-100 mg) към ВКА при пациенти с механични протези трябва да се има предвид при тромбоемболизъм въпреки терапевтичен INR и може да се има предвид при съпътстващо атеросклеротично заболяване и нисък хеморагичен риск [1]. На базата на наличните доказателства към момента директните орални антикоагуланти (ДОАК) нямат място при пациенти с механични клапни протези [2]. Биологичните клапни протези след 3-тия месец от операцията не изискват рутинна антикоагулация при липса на други индикации. През първите 3 месеца при митрална или трикуспидална биопротеза трябва да се вземат предвид ВКА, а при аортна би-

DISCUSSION

In patients indicated for valve replacement, the choice between mechanical and biological prosthesis is made based on multiple factors, including expected survival, lifestyle, hemorrhagic and thromboembolic risk, potential need for surgical or transcatheter reintervention, and last but not least, informed patient choice. In general, biologic valve prostheses should be preferred in case of shorter expected survival, comorbidities that may require additional surgical procedures in the future, increased risk for hemorrhagic complications and when maintenance of therapeutic anticoagulation is unlikely. In cases of reoperation due to thrombosis of a mechanical valve prosthesis despite therapeutic long-term anticoagulation, implantation of a bioprosthesis is also recommended. Mechanical valve prostheses require lifelong anticoagulation with a vitamin K antagonist (VKA) dosed according to international normalized ratio (INR) values. Target INR values depend on the thrombogenicity of the prosthesis as well as various additional patient-related factors (Table 2). Addition of low-dose aspirin (75-100 mg) to VKA in patients with mechanical prostheses should be considered for thromboembolism despite therapeutic INR and may be considered for concomitant atherosclerotic disease and low bleeding risk [1]. Based on the currently available evidence, direct oral anticoagulants (DOACs) have no place in patients with mechanical valve prostheses [2]. Biological valve prostheses after the 3rd month of surgery do not require routine anticoagulation in the absence of other indications. During the first 3 months, VKA should be considered for mitral or tricuspid bioprosthesis, and VKA

Таблица 2. Прицелни стойности на INR при налична механична клапна протеза [1]

Table 2. INR target values for available mechanical valve prosthesis [1]

Тромбогенност на протезата Prosthetic thrombogenicity	Фактори, свързани с пациента ^a // Patient factors ^a	
	Без рискови фактори // No risk factors	≥ 1 рисков фактор // ≥ 1 risk factors
Ниска ^b / Low ^b	2,5	3,0
Умерена ^c // Moderate ^c	3,0	3,5
Висока ^d // High ^d	3,5	4,0

^aпротеза на митрална или трикуспидална позиция, преживян тромбоемболизъм, предсърдно мъждене, митрална стеноза от всякаква степен, левокамерна ФИ < 35%; // prosthesis in mitral or tricuspid position, past thromboembolism, atrial fibrillation, mitral stenosis of any degree, left ventricular EF < 35%;

^bCarbomedics, Medtronic Hall, ATS, Medtronic Open-Pivot, St Jude Medical, Sorin Bicarbon; // Carbomedics, Medtronic Hall, ATS, Medtronic Open-Pivot, St Jude Medical, Sorin Bicarbon;

^cдруги клапи с две пластинки и с недостатъчно данни; // other bileaflet valves with insufficient data;

^dLillehei-Kaster, Omniscience, Starr-Edwards („топка в клетка“), Bjork-Shiley и други клапи с наклонящ се диск // Lillehei-Kaster, Omniscience, Starr-Edwards („ball in cage“), Bjork-Shiley and other tilting disc valves

опротеза – ВКА или аспирин. При наличие на друга индикация за антикоагулант след 3-тия месец, като например предсърдно мъждене, препоръките дават предимство на ДОАК [1].

Тромбозата на клапна протеза е едно от най-сериозните възможни усложнения след клапно протезиране и се среща най-често при наличие на механична протеза и субтерапевтична или липсваща антикоагулация. Макар да се среща рядко в развитите страни, в развиващите се страни честотата е значително по-висока – по данни от Индия до 6,1% в рамките на първите 6 месеца след аортно или митрално клапно протезиране [7]. На базата на данни от рандомизирано клинично проучване Karthikeyan et al. установяват, че годишно около 10% от пациентите с механична клапна протеза имат епизод на клапна тромбоза [8]. По-голяма честота на тромбоза на механична протеза се среща при някои специфични видове клапи, в първите 3 месеца след клапно протезиране, както и при протези на митрална и трикуспидална позиция в сравнение с аортна позиция [14]. Описани са и случаи на тромбоза на биологична клапна протеза след хирургия или транскатетърна интервенция [3]. Обструктивна клапна тромбоза трябва да се подозира винаги при новопоявила се диспнея или тромбоемболизъм при пациенти с клапна протеза [1]. Развитието на симптомите може да бъде остро, включително с изява на хемодинамична нестабилност и белодробен едем. От физикалния преглед обичайно се установява стенотичен шум или приглушени протезни тонове [14]. Диагнозата трябва да бъде потвърдена с ехокардиография (трансторакална и трансезофагеална), флуороскопия или сърдечна компютърна томография, ако е лесно достъпна [1, 4]. Ехокардиографски протезна тромбоза се диагностицира при наличие на повише-

or aspirin for aortic bioprosthesis. In the presence of another indication for an anticoagulant after the 3rd month, such as atrial fibrillation, recommendations favour DOAC [1].

Prosthetic valve thrombosis is one of the most serious possible complications after valve replacement and occurs most frequently in the presence of a mechanical prosthesis and subtherapeutic or absent anticoagulation. Although it is rare in developed countries, in developing countries the frequency is significantly higher – according to data from India, up to 6.1% within the first 6 months after aortic or mitral valve replacement [7]. Based on data from a randomized clinical trial, Karthikeyan et al. found that annually about 10% of patients with a mechanical valve prosthesis have an episode of valve thrombosis [8]. A higher incidence of mechanical prosthetic thrombosis occurs in some specific types of valves, in the first 3 months after valve replacement, and in prostheses in the mitral and tricuspid position compared to the aortic position [14]. Cases of thrombosis of a biological valve prosthesis after surgery or transcatheter intervention have also been described [3]. Obstructive valve thrombosis should always be suspected in new-onset dyspnea or thromboembolism in patients with a prosthetic valve [1]. The development of symptoms can be acute, including the appearance of hemodynamic instability and pulmonary edema. Physical examination usually reveals a stenotic murmur or muffled prosthetic tones [14]. The diagnosis should be confirmed by echocardiography (transthoracic and transesophageal), fluoroscopy, or cardiac computed tomography if readily available [1, 4]. Echocardiographically, prosthetic thrombosis

ни транспротезни скорости или градиенти заедно с намалена подвижност на пластинките, подвижни мобилни структури, съответстващи на тромбоза, или и двете. Обструкция на протеза обикновено се дефинира като увеличение на средния трансклапен градиент > 50% (или увеличение > 10 mm Hg през аортна протеза) спрямо изходното след отхвърляне на други причини като различни високодебитни състояния [14]. Различаването на тромбоза от панус е определящо за последващите терапевтични решения [1]. Пациентите с тромбоза на клапна протеза имат висок риск за смърт и инсулт по време на индексната хоспитализация [9]. Освен това, дори след успешна тромболитична терапия до една трета от пациентите могат отново да развият тромбоза в бъдеще, което мултиплицира риска за смърт и инсулт [10, 11].

Лечението при тромбоза на механична клапна протеза е високорисково независимо от избрания подход. В същото време поради липсата на достатъчно проспективни данни и данни от рандомизирани контролирани проучвания оптималната терапевтична стратегия остава неясна и има съществени различия в публикуваните препоръки [7]. Някои от тях разглеждат фибринолизата като първа линия, а хирургията като алтернатива в случай на противопоказания или неуспех на терапията [12]. Според препоръките на European Society of Cardiology (ESC) от 2021 г. при обективизирана обструктивна тромбоза и нестабилна хемодинамика първи избор е спешното хирургично лечение, ако то е достъпно и липсват противопоказания. При невъзможност за осъществяване на хирургично лечение или висок оперативен риск лечение на избор е фибринолизата, като тя трябва да се има предвид и при тромбоза на протеза в десните сърдечни кухини. Във всички случаи оптимизирането на антикоагулацията е задължително, като златен стандарт е приложението на нефракциониран хепарин със или без ниска доза аспирин. При необструктивна тромбоза на механична клапна протеза лечението зависи от наличието на тромбоемболични усложнения и размера на тромба. Хирургичното лечение трябва да се обмисли при наличие на голяма (> 10 mm) необструктивна тромбоза на протезата, усложнена с емболизъм или персистираща въпреки оптимизирана антикоагулация. При висок риск за хирургия в съображение влиза провеждане на фибринолиза. При изчезване или намаляване на размерите на тромба, както и при персистиране на тромба, но без белези за тромбоемболизъм на фона на оптимизирана антикоагулатна терапия се препоръчва консервативно поведение с динамично проследяване [1]. В препоръките на American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) от 2020 г. при пациенти с доказана обструктивна тромбоза на аортна или мит-

is diagnosed in the presence of elevated transprosthetic velocities or gradients along with decreased platelet mobility, mobile structures consistent with thrombosis, or both. Prosthesis obstruction is generally defined as an increase in mean transvalvular gradient > 50% (or an increase > 10 mm Hg across an aortic prosthesis) from baseline after ruling out other causes such as various high-flow states [14]. Distinguishing thrombosis from pannus is decisive for subsequent therapeutic decisions [1]. Patients with prosthetic valve thrombosis have a high risk of death and stroke during the index hospitalization [9]. Furthermore, even after successful thrombolytic therapy, up to one-third of patients may develop thrombosis again in the future, which multiplies the risk of death and stroke [10, 11].

Treatment for mechanical valve prosthetic thrombosis is high-risk regardless of the approach chosen. At the same time, due to the lack of sufficient prospective data and data from randomized controlled trials, the optimal therapeutic strategy remains unclear and there are substantial differences in published recommendations [7]. Some of them consider fibrinolysis as the first line therapy and surgery as an alternative in case of contraindications or failure of therapy [12]. According to the recommendations of the European Society of Cardiology (ESC) from 2021, in case of objectified obstructive thrombosis and unstable hemodynamics, the first choice is emergency surgical treatment, if it is available and there are no contraindications. In case of impossibility of surgical treatment or high operative risk, the treatment of choice is fibrinolysis, which should also be considered in case of thrombosis of a prosthesis in the right heart cavities. In all cases, optimization of anticoagulation is mandatory, with the gold standard being the administration of unfractionated heparin with or without low-dose aspirin. In non-obstructive thrombosis of a mechanical valve prosthesis, treatment depends on the presence of thromboembolic complications and the size of the thrombus. Surgical treatment should be considered in the presence of large (> 10 mm) non-obstructive prosthesis thrombosis complicated by embolism or persistent despite optimized anticoagulation. In cases considered high risk for surgery, fibrinolysis is considered. When the thrombus disappears or decreases in size, as well as when the thrombus persists, but without signs of thromboembolism on the background of optimized anticoagulant therapy, conservative behavior with dynamic monitoring is recommended [1]. The 2020 American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) guidelines recommend immediate fibrinolytic therapy as a slow low-dose infusion

рална механична протеза се препоръчва незабавна фибринолитична терапия като бавна нискодозна инфузия или спешно хирургично лечение с еднакво ниво на препоръката за двете възможности (клас I, ниво на доказателственост B). Решението се взема от сърдечен тим, включващ кардиолог, кардиохирург и анестезиолог, на базата на съвкупност от клинични фактори, опит и експертиза на центъра, както и информиран избор на пациента. Някои от факторите, които трябва да се вземат предвид при избора на терапевтичен подход са представени в таблица 3 [14]. Макар и рядко, в практиката се среща и тромбоза на хирургично или транскатетърно имплантирана биологична клапна протеза. В тези случаи лечение на първи избор е антикоагулацията с ВКА или нефракциониран хепарин. Тъй като тромбозата на биологична протеза се асоциира с рецидиви и ранна протезна дегенерация, в тези случаи трябва да се обмисли доживотна антикоагулация, но при значимо увеличен хеморагичен риск [5, 6].

Хирургичното лечение при тромбоза на клапна протеза стандартно включва репротезиране и само в избрани случаи може да се направи изолирана

or urgent surgical treatment in patients with proven obstructive thrombosis of an aortic or mitral mechanical prosthesis at the same level of recommendation for both scenarios (class I, level of evidence B). The decision is made by a heart team including a cardiologist, cardiac surgeon, and anesthesiologist, based on a combination of clinical factors, center experience and expertise, and informed patient choice. Some of the factors to consider when choosing a therapeutic approach are presented in Table 3 [14]. Although rare, thrombosis of a surgically or transcatheterally implanted biological valve prosthesis also occurs in practice. In these cases, the treatment of first choice is anticoagulation with VKA or unfractionated heparin. Because thrombosis of a biological prosthesis is associated with recurrences and early prosthetic degeneration, life-long anticoagulation should be considered in these cases, but at a significantly increased bleeding risk [5, 6].

Surgical treatment of prosthetic valve thrombosis typically involves reimplantation of a prosthetic valve, and only in selected cases can isolated thrombectomy

Таблица 3. Фактори в подкрепа на хирургично лечение и фибринолиза според препоръките на ACC/AHA [14]

Table 3. Factors supporting surgical treatment and fibrinolysis according to ACC/AHA recommendations [14]

Фактори в полза на хирургия	Фактори в полза на фибринолиза
Лесно достъпна хирургична експертиза	Липса на хирургична експертиза
Нисък хирургичен риск	Висок хирургичен риск
Противопоказания за фибринолиза	Липса на противопоказания за фибринолиза
Рекурентна клапна тромбоза	Първи епизод на клапна тромбоза
NYHA IV функционален клас	NYHA I, II, III функционален клас
Голям тромб (> 0,8 cm ²)	Малък тромб (≤ 0,8 cm ²)
Левопредсърдна тромбоза	Липса на левопредсърдна тромбоза
Придружаваща коронарна болест, изискваща реваскуларизация	Липса или несигнификантна коронарна болест
Друг клапен порок	Липса на друг клапен порок
Възможен панус	Видим тромб
Избор на пациента	Избор на пациента
Factors in favor of surgery	Factors in favor of fibrinolysis
Surgical expertise readily available	Lack of surgical expertise
Low surgical risk	High surgical risk
Contraindications for fibrinolysis	Absence of contraindications for fibrinolysis
Recurrent valve thrombosis	First episode of valve thrombosis
NYHA IV functional class	NYHA I, II, III functional class
Large thrombus (> 0.8 cm ²)	Small thrombus (≤ 0.8 cm ²)
Left atrial thrombosis	Absence of left atrial thrombosis
Concomitant coronary disease requiring revascularization	Absent or insignificant coronary disease
Other valvular defect	Absence of other valvular defect
Possible pannus	Visible thrombus
Patient Choice	Patient Choice

тромбектомия и/или премахване на панус [7]. Хирургията почти винаги води до възстановяване на нормалното функциониране на клапната протеза, като по литературни данни успехът ѝ достига 86,5% [7]. В същото време обаче периперативната смъртност остава висока – 18% с някои малки разлики между развитите държави и тези, в които ресурсите са ограничени [15, 16]. Смъртността в голяма степен се определя от някои изходни характеристики на пациента и очаквано е по-висока при висок функционален клас по NYHA, предоперативна бъбречна недостатъчност, по-дълго перфузионно време, необходимост от спешна или неотложна операция [16, 17]. При липсата на данни от големи рандомизирани проучвания препоръките се базират на малки обсервационни проучвания и метаанализи, сравняващи рисковете и ползите от двете интервенции. Голям метаанализ на Karthikeyan et al. включва 7 проучвания с 690 случая на левостранна клапна тромбоза, от които 446 са лекувани хирургично и 244 с фибринолитична терапия. Честотата на първичната крайна точка, дефинирана като пълно възстановяване на клапната функция, и смъртността не се различават съществено в двете групи – съответно 86,5 срещу 69,7% (OR 2,53, 95% CI 0,94-6,78, P = 0,066, I2 = 74%) и 13,5 срещу 9% (OR 1,95, 95% CI 0,63-5,98, P = 0,244, I2 = 59%). Сравнена с фибринолизата обаче спешната хирургия води до значимо по-ниска честота на тромбоемболизъм (1,6 срещу 16%, OR 0,10, 95% CI 0,04-0,24, P < 0,001, I2 = 0%), голямо кървене (1,4 срещу 5%; OR 0,27, 95% CI 0,08-0,98, P = 0,046, I2 = 0%) и рекурентна тромбоза на протезата (7,1 срещу 25,4%; OR 0,25, 95% CI 0,08-0,74, P = 0,013, I2 = 59%). Заключение на авторите е, че в опитни центрове вероятно спешното хирургично лечение следва да се предпочита пред фибринолиза, докато се изчакват резултати от рандомизирани контролирани проучвания [7]. Едно малко, но по-ново многоцентрово обсервационно проспективно проучване, включващо 158 пациенти с обструктивна протезна тромбоза, обаче дава предимство на тромболитичната терапия. В него началната стратегия е била хирургия при 47,5% и тромболиза при 52,5% от пациентите. Тромболитичната терапия е проведена като бавна (6 часа) и/или много бавна (25 часа) инфузия на ниска доза t-PA (25 mg), най-често като последователни инфузии. Успех в групата с фибринолиза е постигнат в 90,4% при средна доза на t-PA 59 mg (IQR 37,5-100 mg). Крайните точки са смъртност и усложнения в рамките на първите 3 месеца. Големите усложнения включват нова персистираща левокамерна дисфункция, голямо кървене, исхемичен или хеморагичен инсулт, ендокардит, тампонада, изискваща ревизия, сепсис, медиастинит, остро бъбречно

and/or pannus removal be performed [7]. Surgery almost always leads to restoration of the normal functioning of the valve prosthesis, and according to literature data, its success rate reaches 86.5% [7]. At the same time, however, perioperative mortality remains high at 18% with some small differences between developed and resource-limited countries [15, 16]. Mortality is largely determined by some patient baseline characteristics and is expected to be higher with high NYHA functional class, preoperative renal failure, longer perfusion time, need for emergency or emergent surgery [16, 17]. In the absence of data from large randomized trials, recommendations are based on small observational studies and meta-analyses comparing the risks and benefits of the two interventions. A large meta-analysis by Karthikeyan et al. included 7 studies with 690 cases of left-sided valve thrombosis, of which 446 were treated with surgery and 244 with fibrinolytic therapy. The incidence of the primary endpoint, defined as complete recovery of valve function, and mortality did not differ significantly between the two groups, 86.5 vs. 69.7%, respectively (OR 2.53, 95% CI 0.94-6.78, P = 0.066, I2 = 74%) and 13.5 vs. 9% (OR 1.95, 95% CI 0.63-5.98, P = 0.244, I2 = 59%). Compared with fibrinolysis, however, emergency surgery resulted in a significantly lower rate of thromboembolism (1.6 vs. 16%, OR 0.10, 95% CI 0.04-0.24, P < 0.001, I2 = 0%), major bleeding (1.4 vs 5%; OR 0.27, 95% CI 0.08-0.98, P = 0.046, I2 = 0%) and recurrent prosthesis thrombosis (7.1 vs 25.4%; OR 0.25, 95% CI 0.08-0.74, P = 0.013, I2 = 59%). The authors' conclusion is that, in experienced centers, urgent surgical treatment should probably be preferred over fibrinolysis pending the results of randomized controlled trials [7]. However, a small but more recent multicenter observational prospective study including 158 patients with obstructive prosthetic thrombosis favors thrombolytic therapy. In it, the initial strategy was surgery in 47.5% and thrombolysis in 52.5% of patients. Thrombolytic therapy was administered as a slow (6 h) and/or very slow (25 h) infusion of low-dose t-PA (25 mg), most often as sequential infusions. Success in the fibrinolysis group was achieved in 90.4% at a median t-PA dose of 59 mg (IQR 37.5-100 mg). End points were mortality and complications within the first 3 months. Major complications include new persistent left ventricular dysfunction, major bleeding, ischemic or hemorrhagic stroke, endocarditis, tamponade requiring revision, sepsis, mediastinitis, acute kidney injury requiring renal replacement therapy, catastrophic cardi-

увреждане, изискващо бъбречнозаместителна терапия, катастрофална сърдечна увреда, продължителна интубация, изискваща трахеостомия, коронарна или периферна емболия и тежка парапротезна регургитация. Малките усложнения включват пневмония, стернит, ранева инфекция, малко кръвене, транзиторна исхемична атака, постпроцедурна аритмия, наличие на левопредсърдна тромбоза, плеврален излив, изискващ дренаж и умерена парапротезна регургитация. Честотата на усложненията при хирургия и тромболиза се различава съществено и е съответно 38,7% срещу 8,4% за малките усложнения, 41,3% срещу 6% за големите усложнения и 18,7% срещу 2,4% за смъртността на 3-тия месец [18]. В литературата се срещат различни схеми за провеждане на тромболитична терапия, като разликите касаят дозата и скоростта на инфузията. Проучването TROIA е най-голямото, сравняващо различните терапевтични схеми, използвани в практиката, но то е едноцентрово, нерандомизирано и липсва хирургична група – при всички пациенти с тромбоза на клапна протеза е проведена тромболиза като първи избор, а хирургично лечение е приложено само при противопоказания за фибринолиза или неуспех. За периода 1993-2009 г. са включени 182 последователни пациенти с 220 случая на обструктивна клапна тромбоза или необструктивна тромбоза с анамнеза за скорошен тромбоемболизъм или диаметър на тромба ≥ 10 mm. Изключени са пациентите с противопоказания за тромболиза, с асимптомна необструктивна тромбоза без скорошен тромбоемболизъм и с диаметър на тромба < 10 mm, както и пациентите с клапна обструкция по типа на пациент-протезно несъответствие. В същия център сред пациентите, насочени за хирургично лечение, докладваната оперативна смъртност е 17%. Интересно е да се отбележи, че сред включените пациенти 79,8% са със субтерапевтичен INR при постъпването, а 41,4% са със силно влошен функционален капацитет, отговарящ на III-IV ФК по NYHA. Най-често срещаната клапа е St. Jude Medical, която е механична клапа с две пластинки, а най-честа е била тромбозата на митрална позиция. За успешна тромболиза при обструктивна тромбоза се приема наличие на доплер данни за резолюция на повишения градиент и редуцираната клапна площ, клинично подобрене и/или редукция $\geq 75\%$ в големия диаметър/площта на тромба при липса на големи усложнения, а при необструктивна – редукция $\geq 50\%$ в площта или дължината на тромба при липса на големи усложнения. Успех е постигнат общо при 83,2% от всички случаи, като няма значими разлики между отделните терапевтични схеми. По-малка давност на клапната хирургия и/или женски пол се асоциират с по-голяма вероятност за ус-

ac injury, prolonged intubation requiring tracheostomy, coronary or peripheral embolism and severe paraprosthetic regurgitation. Minor complications include pneumonia, sternitis, wound infection, minor bleeding, transient ischemic attack, postprocedural arrhythmia, presence of left atrial thrombosis, pleural effusion requiring drainage, and moderate paraprosthetic regurgitation. Complication rates for surgery and thrombolysis differed significantly and were 38.7% vs. 8.4% for minor complications, 41.3% vs. 6% for major complications, and 18.7% vs. 2.4% for 3-year mortality, respectively at three months [18]. In the literature, there are different regimens for conducting thrombolytic therapy, with differences regarding the dose and rate of infusion. The TROIA trial is the largest comparing the different therapeutic regimens used in practice, but it is single-center, non-randomized and lacks a surgical arm – all patients with prosthetic valve thrombosis received thrombolysis as first choice, and surgical treatment was applied only when contraindicated for fibrinolysis or failure. For the period 1993-2009, 182 consecutive patients with 220 cases of obstructive valve thrombosis or non-obstructive thrombosis with a history of recent thromboembolism or thrombus diameter ≥ 10 mm were included. Patients with contraindications for thrombolysis, with asymptomatic non-obstructive thrombosis without recent thromboembolism and with a thrombus diameter < 10 mm, as well as patients with valvular obstruction by type of patient-prosthetic mismatch were excluded. In the same center, among patients referred for surgical treatment, the reported operative mortality was 17%. It is interesting to note that among the included patients, 79.8% had a subtherapeutic INR on admission and 41.4% had severely impaired functional capacity corresponding to III-IV NYHA FC. The most common valve was the St. Jude Medical, which is a mechanical valve with two leaflets, and the most common was thrombosis in the mitral position. For successful thrombolysis in obstructive thrombosis, presence of Doppler data for resolution of the increased gradient and reduced valve area, clinical improvement and/or reduction $\geq 75\%$ in the large diameter/area of the thrombus in the absence of major complications, and in non-obstructive – reduction $\geq 50\%$ in the area or length of the thrombus in the absence of major complications. Success was achieved overall in 83.2% of all cases, with no significant differences between individual therapeutic regimens. A shorter history of valve surgery and/or female gender were associated with a greater likelihood

пешна тромболиза. При мултивариабилен анализ единствен независим предиктор за неуспех е по-голямата давност на клапната хирургия. Честотата на усложненията е най-ниска в група 5 (бавна нискодозна инфузия на t-PA) в сравнение с останалите групи, а между групите 1-4 не се установява значима разлика. Прави впечатление, че в група 5 не са регистрирани смъртни случаи. Авторите заключават, че бавната нискодозна инфузия на t-PA без болус осигурява ефективна и безопасна тромболиза при пациенти с протезна тромбоза. Сравнените терапевтични схеми и честотата на успех, усложнения и смъртност са представени в табл. 5 [19].

Дали удължаването на времето за инфузия на ниска доза t-PA (25 mg) на 25 часа вместо 6 часа (много бавна вместо бавна нискодозна инфузия) допълнително намалява риска за възникване на усложнения без да се губи ефективността дава отговор проучването PROMETEE. В него са включени 114 пациенти със 120 епизода на протезна тромбоза, като тя е била обструктивна при 64,2%. Успехът на тромболитичната терапия остава много висок – 90%, а общата честота на усложнения е едва 6,7% (3,3% нефатални големи, 2,5% малки и 0,8% смърт). Като предиктори за неуспех са идентифицирани по-висок функционален клас по NYHA, напречна площ на тромба, продължителност на субоптималната антикоагулация, по-малка изходна

of successful thrombolysis. On multivariable analysis, the only independent predictor of failure was greater duration of valve surgery. The incidence of complications was lowest in group 5 (slow low-dose t-PA infusion) compared to the other groups, and no significant difference was found between groups 1-4. It is noteworthy that no deaths were recorded in group 5. The authors concluded that slow low-dose infusion of t-PA without bolus provides effective and safe thrombolysis in patients with prosthetic thrombosis. The comparison of treatment regimens and rates of success, complications and mortality are presented in Table 5 [19].

Whether extending the infusion time of low-dose t-PA (25 mg) to 25 hours instead of 6 hours (very slow instead of slow low-dose infusion) further reduces the risk of complications without losing effectiveness was answered by the PROMETEE trial. It included 114 patients with 120 episodes of prosthetic thrombosis, which was obstructive in 64.2%. The success rate of thrombolytic therapy remains very high at 90% and the overall complication rate is only 6.7% (3.3% non-fatal major, 2.5% minor and 0.8% death). Higher NYHA functional class, thrombus cross-sectional area, duration of suboptimal anticoagulation, smaller outlet valve area, and presence

Таблица 5. Терапевтични схеми и честота на успех, усложнения и смъртност в проучването TROIA [19]

Table 5. Therapeutic regimens and rates of success, complications and mortality in the TROIA study [19]

Група	Терапевтична схема	Успех	Усложнения общо	Смъртност
Group	Therapeutic scheme	Success	Complications overall	Mortality
1	1 500 000 U стрептокиназа за 3 часа, повторение след 24 ч при нужда (максимална обща доза 3 000 000 U) 1,500,000 U streptokinase over 3 h, repeat after 24 h if needed (maximum total dose 3,000,000 U)	68,8%	37,5%	12,5%
2	1 500 000 U стрептокиназа за 24 ч, повторение след 24 ч при нужда (максимална обща доза 3 000 000 U) 1,500,000 U streptokinase for 24 h, repeat after 24 h if necessary (maximum total dose 3,000,000 U)	85,4%	24,4%	2,4%
3	10 mg t-PA болус + 90 mg за 5 ч, повторение след 24 ч при нужда (максимална обща доза 200 mg) 10 mg t-PA bolus + 90 mg over 5 h, repeat after 24 h if necessary (maximum total dose 200 mg)	75%	33,3%	16,7%
4	50 mg t-PA без болус за 6 ч, повторение след 24 ч при нужда до 3 дози (максимална обща доза 150 mg) 50 mg t-PA without bolus for 6 h, repeat after 24 h if needed up to 3 doses (maximum total dose 150 mg)	81,5%	29,6%	3,7%
5	25 mg t-PA без болус за 6 ч, повторение след 24 ч при нужда до 6 дози (максимална обща доза 150 mg) 25 mg t-PA without bolus over 6 h, repeat after 24 h if needed up to 6 doses (maximum total dose 150 mg)	85,5%	10,5%	0%

клапна площ и наличие на предсърдно мъждене. В мултивариабилния анализ единствен независим предиктор за успех на тромболизата остава функционалният клас. Предиктори за усложнения са наличието на предсърдно мъждене, по-висок функционален клас по NYHA и площ на тромба [20].

Независимо от препоръките обаче трябва да се има предвид, че практиката се определя от наличните ресурси, достъпа до различни терапии включително хирургично лечение, както и предпочитанията на лекарите и пациентите, което е една от причините тромболитичната терапия да е първи избор в много от развиващите се държави [13]. На базата на наличните доказателства в препоръките на ESC предпочитаната схема е рекомбинантен t-PA 10 mg болус + 90 mg за 90 минути с нефракциониран хепарин или стрептокиназа 1 500 000 U за 60 минути без нефракциониран хепарин (клас на препоръката IIa, ниво на доказателственост B) [1]. Препоръките на ACC/AHA дават предимство на бавна нискодозна фибринолитична терапия (клас на препоръката I, ниво на доказателственост B) [7]. В представения от нас клиничен случай хирургичното лечение беше лесно достъпно, но поради категоричния отказ от страна на пациента взехме решение за провеждане на системна фибринолиза. Допълнителни фактори в полза на тромболитичната терапия в конкретния случай са ниският функционален клас, наличието на видим тромб, както и липсата на левопредсърдна тромбоза, други клапни лезии и коронарна болест, изискваща реваскуларизация. Освен това липсват противопоказания за фибринолиза и рискът за възникване на хеморагични усложнения е нисък. На базата на добрия баланс между безопасност и ефикасност избрахме много бавен нискодозов (ultra-slow low-dose) протокол – 25 mg t-PA за 25 часа, последвано от инфузия на нефракциониран хепарин за 24 часа, с готовност за приложение на допълнителна доза от фибринолитика при недостатъчен ефект, като в конкретния случай бяха необходими 6 дози t-PA за постигане на успех.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представеният клиничен случай потвърждава ефикасността и безопасността на тромболитичната терапия при добре подбрани пациенти с тромбоза на механична клапна протеза и нисък хеморагичен риск, които са неподходящи или отказват хирургично лечение. Приложението на тъканния плазминогенен активатор като много бавна нискодозна инфузия осигурява допълнителна безопасност без да намалява ефективността на терапията.

Не е деклариран конфликт на интереси

of atrial fibrillation were identified as predictors of failure. In multivariable analysis, functional class remained the only independent predictor of thrombolysis success. Predictors of complications were the presence of atrial fibrillation, higher NYHA functional class, and thrombus area [20].

Regardless of the recommendations, however, it should be borne in mind that practice is determined by available resources, access to various therapies including surgical treatment, and physician and patient preferences, which is one of the reasons why thrombolytic therapy is the first choice in many developing countries [13]. Based on the available evidence in the ESC recommendations, the preferred regimen is recombinant t-PA 10 mg bolus + 90 mg over 90 minutes with unfractionated heparin or streptokinase 1,500,000 U over 60 minutes without unfractionated heparin (recommendation class IIa, level of evidence B) [1]. ACC/AHA recommendations favor slow, low-dose fibrinolytic therapy (recommendation class I, level of evidence B) [7]. In the clinical case presented by us, surgical treatment was easily available, but due to the categorical refusal of the patient, we decided to perform systemic fibrinolysis. Additional factors in favor of thrombolytic therapy in this particular case were the low functional class, the presence of a visible thrombus, as well as the absence of left atrial thrombosis, other valvular lesions, and coronary disease requiring revascularization. In addition, there were no contraindications for fibrinolysis and the risk of hemorrhagic complications was low. Based on the good balance between safety and efficacy, we chose an ultra-slow low-dose protocol – 25 mg of t-PA over 25 hours, followed by an infusion of unfractionated heparin over 24 hours, ready to administer an additional dose of fibrinolytics with insufficient effect, and in this particular case 6 doses of t-PA were necessary to achieve success.

CONCLUSION

The presented clinical case confirms the efficacy and safety of thrombolytic therapy in well-selected patients with mechanical valve prosthesis thrombosis and low hemorrhagic risk who are unsuitable for or refuse surgical treatment. Administration of tissue plasminogen activator as a very slow low-dose infusion provides additional safety without reducing the effectiveness of therapy.

No conflict of interest was declared

Библиография/References

1. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022; 43(7): 561-632.
2. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. REALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013; 369: 1206-1214.
3. Chakravarty T, Sondergaard L, Friedman J, et al. SAVORY Investigators. Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study. *Lancet* 2017; 389: 2383-2392.
4. Lancellotti P, Pibarot P, Chambers J, et al. Recommendations for the imaging assessment of prosthetic heart valves: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Chinese Society of Echocardiography, the InterAmerican Society of Echocardiography, and the Brazilian Department of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 17: 589-590.
5. Petrescu I, Egbe AC, Ionescu F, et al. Long-term outcomes of anticoagulation for bioprosthetic valve thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 857-866.
6. Sellers SL, Turner CT, Sathananthan J, et al. Transcatheter aortic heart valves: histological analysis providing insight to leaflet thickening and structural valve degeneration. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12: 135-145.
7. Karthikeyan G, Senguttuvan NB, Joseph J, et al. Urgent surgery compared with fibrinolytic therapy for the treatment of left-sided prosthetic heart valve thrombosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur Heart J* 2013; 34(21): 1557-1566.
8. Karthikeyan G, Math RS, Mathew N, et al. Accelerated infusion of streptokinase for the treatment of left-sided prosthetic valve thrombosis: a randomized controlled trial. *Circulation* 2009; 120: 1108-1114.
9. Lengyel M, Fuster V, Keltai M, et al. Guidelines for management of left-sided prosthetic valve thrombosis: a role for thrombolytic therapy. Consensus Conference on Prosthetic Valve Thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1521-1526.
10. Balasundaram RP, Karthikeyan G, Kothari SS, et al. Fibrinolytic treatment for recurrent left sided prosthetic valve thrombosis. *Heart* 2005; 91: 821-822.
11. 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.
12. Lengyel M, Horstkotte D, Voller H, et al. Recommendations for the management of prosthetic valve thrombosis. *J Heart Valve Dis* 2005; 14: 567-575.
13. Caceres-Loriga FM, Perez-Lopez H, Morlans-Hernandez K, et al. Thrombolysis as first choice therapy in prosthetic heart valve thrombosis. A study of 68 patients. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 21: 185-190.
14. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association joint committee on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77(4): e25-e197.
15. Castilho FM, De Sousa MR, Mendonça AL, et al. Thrombolytic therapy or surgery for valve prosthesis thrombosis: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2014; 12(8): 1218-1228.
16. Erdem Toker M, Çine N, Taşar M, et al. Analysis of the early results of 693 patients undergoing valvular reoperation between 1993 and 2011. *J Heart Valve Dis* 2016 Jan; 25(1): 123-129.
17. Roudaut R, Lafitte S, Roudaut MF, et al. Management of prosthetic heart valve obstruction: fibrinolysis versus surgery. Early results and long-term follow-up in a single-centre study of 263 cases. *Arch Cardiovasc Dis* 2009; 102(4): 269-277.
18. Özkan M, Gündüz S, Güner A, et al. Thrombolysis or surgery in patients with obstructive mechanical valve thrombosis: the multi-center HATTUSHA study. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79(10): 977-989.
19. Özkan M, Gündüz S, Biteker M, et al. Comparison of different TEE-guided thrombolytic regimens for prosthetic valve thrombosis: the TROIA trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6(2): 206-216.
20. Özkan M, Gündüz S, Gürsoy OM, et al. Ultraslow thrombolytic therapy: A novel strategy in the management of PROsthetic MEchanical valve Thrombosis and the prEdictors of outcome: The Ultra-slow PROMETEE trial. *Am Heart J* 2015; 170(2): 409-418.