

Trombembolické a krvácivé komplikace u nositelů chlopenních protéz

Jaroslav Dušek¹, Miroslav Brtko², Josef Štásek¹, Josef Bis¹, Jan Vojáček¹,
Pavel Polanský², Dušan Černohorský³

¹I. interní klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Univerzita Karlova Praha, Lékařská fakulta Hradec Králové

²Kardiochirurgická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové,
Univerzita Karlova Praha, Lékařská fakulta Hradec Králové

³Gerontometabolická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové,
Univerzita Karlova Praha, Lékařská fakulta Hradec Králové

Nemocní po náhradě srdeční chlopně jsou ohroženi celou řadou komplikací. Mezi nejzávažnější patří trombembolické a krvácivé komplikace. Pro ovlivnění rizika těchto komplikací má zásadní význam rozhodnutí, zda nemocnému bude implantována biologická nebo mechanická chlopeň. V případě mechanické chlopně získáme výhled její prakticky neomezeně dlouhé funkce za cenu vyššího výskytu trombembolických a krvácivých komplikací. Incidence trombózy mechanické chlopenní náhrady je udávána v rozmezí 0,2–1,8 %/pacient/rok. Léčba je závislá na stavu pacienta a na tom, zda došlo k obstrukci chlopně. V úvahu připadá reoperace, trombolýza nebo antikoagulační terapie. Krvácivé komplikace souvisí s nutností doživotní antikoagulační terapie u nositelů mechanických srdečních chlopní. Jejich četnost souvisí s intenzitou a stabilitou antikoagulační terapie, řadou faktorů na straně pacienta a případnými lékovými interakcemi warfarinu.

Klíčová slova: chlopenní náhrada, trombembolická komplikace, krvácivá komplikace.

Thrombembolic and bleeding complications in heart valve prosthesis holders

Many complications may occur in patients with heart valve replacement. The thrombembolic and bleeding complications are the most considerable. Choosing between the mechanic and biological valve prosthesis is very important due to many reasons. In case of mechanical valve prosthesis we can expect life long good function of the prosthesis at the expense of higher thrombembolic and bleeding complications. The incidence of mechanical valve prosthesis thrombosis is in the range 0.2–1.8 %/patient/year. The treatment depends on patient's condition and presence of valve prosthesis obstruction. Reoperation, thrombolysis or anticoagulation therapy is considered. The bleeding complications are related to the need of life long anticoagulation therapy for patients with mechanical valve prosthesis. Its frequency is related to the intensity and stability of the anticoagulation therapy, to many factors on the patient's site and drug interactions of the warfarin.

Key words: valve disease, thrombembolic complication, bleeding complication.

Interv Akut Kardiolog 2011; 10(4): 176–181

Srdeční chlopenní vady je chirurgicky možno řešit buď náhradou postižené chlopně nebo záchovnou operací – plastikou. Při záchovné operaci je stenotická chlopeň ošetřena nejčastěji komisurotomií, nedomykavá chlopeň komisuroplastikou, anuloplastikou nebo nejrůznějšími rekonstrukčními výkony, jejichž cílem je navrátit chlopni její dobrou funkci. V případě rozsáhlejšího postižení chlopně – nejčastěji při těžkém degenerativním postižení s přítomností mohutných kalcifikací nebo rozsáhlého postižení infekcí, je nutno provést náhradu chlopenní mechanickou nebo biologickou. Mechanické i biologické srdeční chlopně procházejí neustálým vývojem s cílem zlepšit jejich technické a hemodynamické vlastnosti a zvýšit jejich biokompatibilitu.

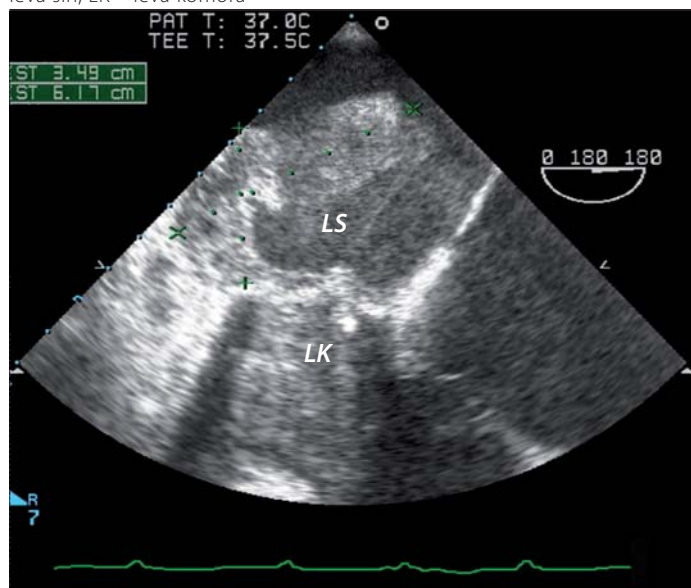
U biologických chlopní se jedná vesměs o xenografty, vzácně jsou implantovány alografty (homografty) a ještě vzácněji autografty.

Velmi důležitým krokem je rozhodnutí, zda nemocnému implantovat bioprotézu nebo chlopeň mechanickou. Největší výhodou moderních mechanických chlopní je výhled jejich prakticky neomezeně dlouhé funkce bez mechanických poruch. Hlavní nevýhodou je však nutnost trvalé antikoagulační léčby, která přináší riziko krvácivých komplikací a navíc nedovede zcela zabránit komplikacím trombembolickým. Hlavní výhodou biologických chlopní je, že nemocní po jejich implantaci nevyžadují trvalou antikoagulační léčbu. Ta je podávána většinou pouze prvních 3 měsíců po operaci a potom je při nepřítomnosti jiné indikace k antikoagulační terapii vysazena a je pokračováno pouze s antiagregační terapií. Část autorů zpochybňuje i nutnost této krátkodobé antikoagulační terapie po implantaci bioprotéz do aortálního ústí (1, 2). Část kardiochirurgů po implantaci bioprotéz

do aortálního ústí od antikoagulační terapie již ustoupila a zdá se, že postupně v nových doporučených postupech bude za této situace doporučována nebo alespoň povolována pouze antiagregační terapie (3, 7). Hlavní nevýhodou bioprotéz je rozvoj degenerativních změn s rizikem nutnosti reoperace.

S implantací chlopenní náhrady je spojena celá řada závažných a potenciálně smrtelných komplikací, které těmto pacientům hrozí a které je nutno včas rozeznat a léčit. Tématem tohoto sdělení jsou 2 hlavní skupiny komplikací, a to trombembolické a krvácivé. Další skupinu komplikací představuje neadekvátní výsledek kardiochirurgického výkonu, kam patří např. blokáce listů implantované protézy, paravalvární regurgitace, patient-prosthesis mismatch nebo myokardiální ischemie. Tyto komplikace je možno ve většině případů diagnostikovat již

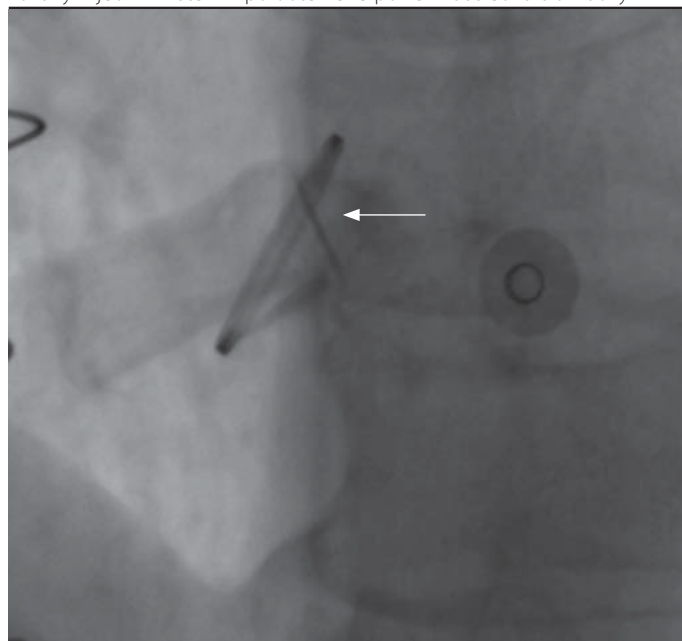
Obrázek 1. UZ obraz trombózy dvoulisté mechanické chlopně v mitrální pozici u 80leté nemocné způsobené noncompliancí v užívání warfarinu. Trombus má velikost 35 × 62 mm, gradient na chlopní je 31/45 mm Hg. LS – levá síň, LK – levá komora



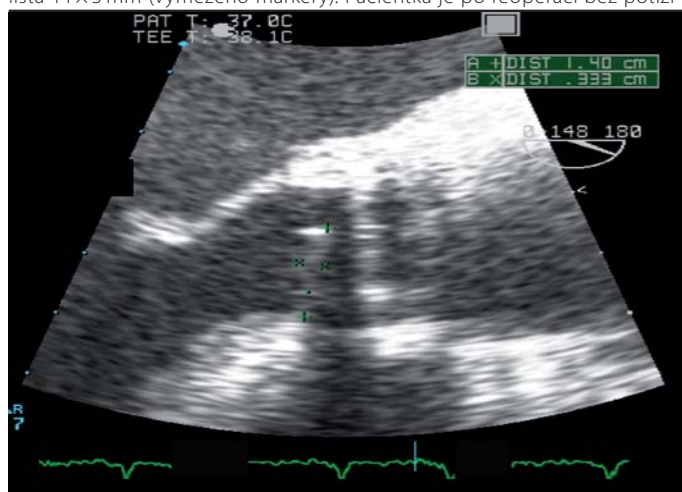
Obrázek 3. Trombóza aortální náhrady 2,5 roku po implantaci manifestující se synkopou. Při TEE vyšetření v dlouhé ose jsou patrné 2 hyperechogenní útvary ve výtokovém traktu levé komory – tromby. Po podání trombolýzy došlo úplné úpravě funkce chlopně náhrady



Obrázek 2. Skiaskopický obraz dvoulisté chlopně v aortální pozici se zablokováním jedním listem v polootevřené pozici v důsledku trombózy



Obrázek 4. Pannus na aortální protěze 10 let po implantaci, který se manifestoval levostranným srdečním selháváním. Při TEE vyšetření v dlouhé ose je ve výtokovém traktu LK těsně pod chlopní patrná příčná hyperechogenní lišta 14 × 3 mm (vymezeno markery). Pacientka je po reoperaci bez potíží



peroperačně s možností nápravy stavu ještě před ukončením operace. Další možné komplikace jsou kardiologické (arytmie, srdeční selhání, subvalvulární obstrukce), infekční (operační rána, protézová endokarditida), plicní, renální, neurologické a řada dalších.

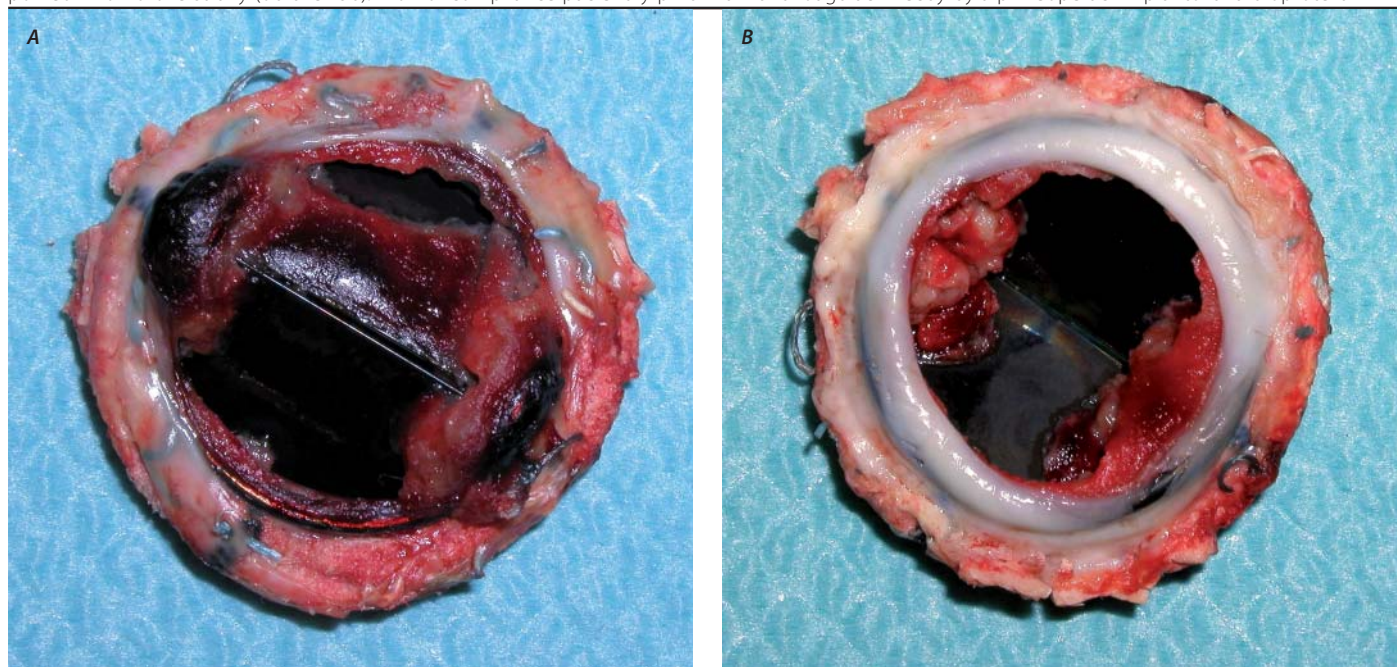
Z důvodu rizika možných trombembolických a krvácivých komplikací je důležité ještě před rozhodnutím o typu implantované chlopně zvážit vztah nemocného k případné antikoagulační terapii. Nemocným s kontraindikací antikoagulační léčby a také těm, u kterých není možné spolehlivě zajistit její kontrolu (noncompliantní pacienti, apod.), je vhodnější implantovat biologickou chlopeň. Nemocným, u kterých je antikoagulační terapie indikována i z jiných důvodů, je naopak vhodné implantovat mechanickou

chlopeň. Stejně tak i u nemocných s přítomností rizikových faktorů systémové embolizace jako je dilatace levé síně nebo výrazná poinfarktová dysfunkce levé komory s aneurysmatem.

Správně vedená antikoagulační léčba, pokud je indikována, je pro pacienta po chlopně náhradě zcela zásadní. Při nízké hodnotě INR vzniká riziko trombózy chlopně náhrady a trombembolických komplikací, při vysoké hodnotě INR se zvyšuje riziko krvácení. Po implantaci moderních mechanických chlopních náhrad do aortální pozice je doporučována cílová hodnoty INR 2,5 (2,0–3,0), při přítomnosti dalších rizikových faktorů (fibrilace síní, systolická dysfunkce levé komory, trombus v hrotu levé komory, trombofilní stav, trombembolická příhoda v anamnéze) pak 3,0 (2,5–3,5). Pacient s mechanickou náhra-

dou v mitrální pozici by měl mít INR 3,0 (2,5–3,5). Pacientům s mechanickou chlopní náhradou v aortální nebo mitrální pozici ve velmi vysokém riziku trombembolizmu je doporučováno přidání malé dávky kyseliny acetylsalicylové (50–100 mg/den) k antikoagulační terapii. V případě antikoagulační terapie u pacienta s bioprotézou v aortální pozici je doporučené INR 2,0–2,5. Pokud mají nízké riziko trombembolizmu a nemají k antikoagulační terapii jinou indikaci, je možné podávat pouze kyselinu acetylsalicylovou v dávce 50–100 mg/den (1, 4, 5). U pacientů s bioprotézou v mitrální pozici je doporučována antikoagulační léčba s cílovým INR 2,5 (2,0–3,0), v přítomnosti rizikových faktorů pak 2,5–3,0. Po 3 měsících od operace je u pacientů bez rizikových faktorů možno přejít

Obrázek 5a, b. Dvoulistá protéza St. Jude, která musela být explantována z mitrální pozice pro pannus a trombózu – pohled ze síňové strany (obrázek 5a), pohled z komorové strany (obrázek 5b). Pro noncompliance pacientky při užívání antikoagulační léčby byla při reoperaci implantována bioprotéza



na léčbu antiagregační. U bioprotéz v pulmonální pozici je možné podávat antiagregační léčbu, u bioprotéz v trikuspidální pozici je indikována první 3 měsíce po operaci antikoagulační léčba s cílovým INR 2,5–3,0. Poté při absenci rizikových faktorů je možno přejít na antiagregační léčbu. U zvláště rizikových pacientů s trombózou chlopenní náhrady v anamnéze nebo silným trombofilním stavem je nutné udržovat INR mezi 3,5–4,5 a kombinovat antikoagulační léčbu s léčbou antiagregační (5, 6).

Trombembolické komplikace

Riziko trombózy umělé chlopně je závislé na řadě faktorů. Jedním z nich je pozice chlopenní náhrady. Nejmenší nebezpečí je v případě aortální náhrady, cca 2x vyšší je u mitrální náhrady a nejvyšší při implantaci umělé chlopně do nízkotlakého systému pravého srdce.

Časná trombóza chlopenní protézy je vzácná, ale velmi závažná komplikace. Její příčinou je neadekvátní antikoagulační terapie nebo trombofilní stav. Účinná antikoagulační terapie vede ve většině případů k úpravě, jen vzácně je nutná reoperace. Pro časný záchyt jsou důležité pravidelné echokardiografické kontroly v časném pooperačním období (7).

V pozdějším pooperačním období trombóza chlopenní náhrady vzniká nejčastěji při neadekvátní antikoagulační nebo antiagregační terapii (obrázek 1), vzácněji při dosud nediagnostikovaném trombofilním stavu. Incidence trombózy mechanické chlopenní náhrady je udávána v rozmezí 0,2–1,8%/pacient/rok. Pro srovnání

incidence pannu je 0,03–0,14%/pacient/rok (7). Na dysfunkci chlopenní náhrady, která může být způsobena její trombózou, je možno v některých případech pomýšlet již na základě anamnézy a fyzikálního vyšetření (vymizení systolického nebo diastolického kliku chlopně, nově slyšitelný šelest na chlopenní náhradě, náhle vzniklé příznaky srdečního selhání, anginózní obtíže, synkopa, známky systémové embolizace), zvláště pokud je antikoagulační terapie v době vzniku symptomů neúčinná. Definitivní diagnózu pak většinou přinese echokardiografické vyšetření (transtorakální nebo transezofageální). Skioskopie může odhalit úplnou blokaci nebo omezené exkurze listu mechanické chlopně (8, 9, 10) (obrázek 2). U bioprotéz je riziko trombózy nejvyšší v prvních 3 měsících po implantaci, než dojde k endotelizaci našívacího prstence. U mechanických protéz není riziko trombózy závislé na době od operace.

V praxi bývá často velmi obtížné odlišit trombus od omezení pohybu chlopně vazivovou tkání (pannus) (11). Na trombus myslíme při krátkém trvání symptomů (méně než 3 týdny), při rychle narůstající symptomatologii, časně po operaci nebo při neadekvátní antikoagulační léčbě. Na omezení pohybu chlopně vazivovou tkání myslíme při déletrvajících a jen pomalu se zhoršujících symptomech, v delším časovém úseku od operace a při dobře vedené antikoagulační léčbě. Při UZ vyšetření je trombus obvykle méně echogenní, větší a častěji se vyskytuje na protéze v mitrální nebo trikuspidální pozici (obrázek 3). Často interferuje s pohybem

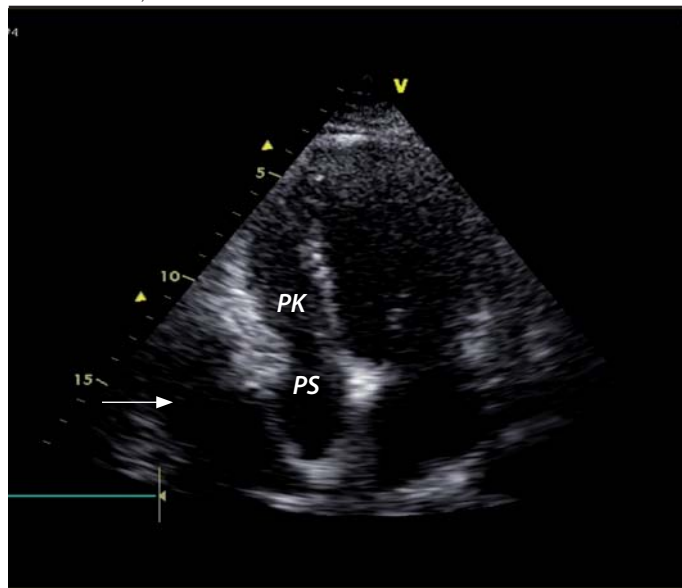
disku a může nasedat na pannus. Pannus bývá častěji na komorové straně protézy, bývá více echogenní, menší, méně často interferuje s pohybem disku a může vzniknout i na organizovaném trombu (obrázek 4). Rozlišení může být zásadní při volbě vhodné léčebné strategie. Trombóza chlopenní protézy v mitrální pozici většinou vede k imobilizaci disku v uzavřené pozici a projeví se plicním edémem, kardiogenním šokem nebo náhlou smrtí. Disk aortální protézy bývá častěji zablokován v polootevřené pozici se vznikem různé závažné obstrukce a regurgitace a s méně dramatickou symptomatologií (obrázek 2).

Trombózu chlopenní protézy lze léčit trombolýzou, reoperací nebo plnou antikoagulační léčbou. Rozhodující je aktuální stav nemocného a přítomnost nebo nepřítomnost obstrukce chlopně. Při trombóze chlopenní náhrady, která vedla k jejímu zablokování se většinou rozhodujeme mezi reoperací a trombolýzou. Trombolýza bývá metodou první volby u vysoce rizikových pacientů k operačnímu řešení (v NYHA třídě III–IV), u trombózy protézy v trikuspidální nebo pulmonální pozici, u pacienta, který odmítá reoperaci, nebo při anamnéze recentních potíží (12, 13, 14). K reoperaci se přikláníme při neúčinné trombolýze, při výskytu velkých mobilních trombů na protéze v levém srdci nebo při trombu v levé síni, u méně rizikových pacientů (v NYHA třídě I–II), při známkách systémové embolizace nebo podíleli-li se na dysfunkci pannus (obrázek 5a, b). U trombóz chlopenních náhrad bez obstrukce u stabilních, málo

Obrázek 6. Emboligenní uzávěr arteria cerebri media u 55leté nemocné s trombózou mechanické chlopenní náhrady v aortální pozici



Obrázek 7. UZ obraz srdeční tamponády způsobený hemoperikardem po náhradě aortální chlopně u 69leté ženy řešený perikardiální drenáží. Šipka ukazuje krev v perikardu utlačující pravostranné srdeční oddíly. PK – pravá komora, PS – pravá síň (publikováno se svolením MUDr. R. Prause, I. int. kl. FN HK)



symptomatických pacientů s imobilními tromby většinou indikujeme antikoagulační léčbu. Chirurgické řešení je doporučováno u pacientů s většími tromby (> 10 mm), které přetrvávají při účinné antikoagulaci nebo se známkami systémové embolizace. Trombolýza může být zvažována jako alternativa, pokud je reoperace příliš riziková (15).

Mortalita reoperací u pacientů v dobrém stavu (NYHA I–II) je udávána < 10 %, u pacientů v NYHA třídě IV však může dosáhnout až 40 % (16). Reoperace pro pannus má výrazně nižší mortalitu než reoperace pro trombus (17). Trombolýza má primární úspěšnost až 82 %, incidence trombembolických komplikací je 12 %, incidence centrálních mozkových příhod 5–10 % a incidence velkého krvácení 5 %. Mortalita při trombolytické léčbě se pohybuje kolem 6 %, časná rekurence trombózy kolem 11 % (12).

Kazuisticky je popsáno u pacientů s trombózou chlopenní náhrady užití IIb/IIIa inhibitorů (18), nebo kombinace trombolytické terapie a mechanického rozrušení trombu (19).

V případě trombotické komplikace na chlopenní náhradě jsou nemocní samozřejmě ohrožení i systémovou embolizací. Mezi nejobavnější patří embolizace do CNS (obrázek 6) a koronárních arterií – častěji do levé věnčité tepny.

Krvácivé komplikace

Po chirurgické chlopenní náhradě se můžeme setkat s časnými krvácivými komplikacemi. Mohou být způsobeny antikoagulační terapií,

koagulační poruchou nebo se jedná o tzv. chirurgické krvácení. Některé komplikace s méně závažnou intenzitou (např. krvácení do perikardiální nebo pleurální dutiny) lze řešit konzervativně úpravou koagulačních parametrů. V případě významné krvácivé ztráty nebo rozvíjející se tamponády je nutná operační revize (cca 3 % operovaných) nebo drenáž perikardu (20) (obrázek 7).

Časné pooperační období po chlopenní náhradě může být také komplikováno krvácením ze stresového gastroduodenálního vředu. Při terapii je kromě podávání blokátorů protonové pumpy metodou volby lokální ošetření krvácející léze při gastroskopii, v krajním případě endovaskulární nebo chirurgický výkon (21).

V dalším období se pacienti po chlopenní náhradě již nijak specificky neliší, co se týká krvácivých komplikací, od ostatních pacientů na antikoagulační terapii antagonisty vitamínu K – dnes u nás především warfarinem. Mezi hlavní rizikové faktory hemoragických komplikací warfarinizace patří intenzita a nestabilita antikoagulační léčby, individuální vlastnosti pacienta, interakce warfarinu s jinými léky a délka antikoagulační terapie.

Intenzita antikoagulační terapie – zcela jednoznačně bylo prokázáno, že spolu s intenzitou antikoagulační léčby roste riziko hemoragických komplikací warfarinizace. Výskyt vážného krvácení je u pacientů s INR mezi 2,0–3,0 více než dvakrát menší, než ve skupině s INR nad 3,0 (22, 23, 24, 25). Především výskyt nitrolebního krvácení dramaticky roste při INR

mezi 4,0–5,0. Vzestup INR o 1,0 představuje u tohoto typu krvácení dvojnásobný nárůst rizika (26, 27, 28).

Nestabilita antikoagulační léčby – definovaná jako vystupňované kolísání intenzity antikoagulační léčby manifestované významným kolísáním hodnoty INR, která vede k podstatnému zvýšení rizika hemoragických komplikací antikoagulace nezávisle na průměrné hodnotě INR (29, 30, 31). Je to nejspíše dáno skutečností, že pacient je velmi často (dlouhou dobu) v situaci se značně zvýšenou hodnotou INR. V této souvislosti byla studována řada cest, jak dosáhnout co možná největší stability antikoagulace, kdy pacient je většinu času v terapeutickém rozmezí. Jednou z možností je, že poučený pacient si sám ve svém vlastním prostředí měří PT z kapilární krve a výsledek konzultuje se svým lékařem (self-testing). Tento přístup může být lepší než běžná péče (32) a srovnatelný s péčí v antikoagulační ambulanci (33, 34). Druhou možností, použitelnou jen u velmi dobře spolupracujících a spolehlivých pacientů, je self-management, kdy si pacient sám měří PT i upravuje dávku warfarinu. Podle několika prací může být tento přístup lepší než obvyklá péče (35, 36, 37) a dokonce lepší než péče antikoagulační ambulance (38, 39, 40).

Individuální vlastnosti pacienta – riziko krvácení je zcela jednoznačně ovlivňováno širokým spektrem individuálních vlastností pacienta. Mezi nejvýznamnější patří věk nad 65 let. Vážné krvácení se objevuje u pacientů starších 75 let v 5,1 % za rok, zatímco u mladších osob jen v 1 %

Tabulka 1. Hodnocení rizika hemoragických komplikací léčby warfarinem dle Beythové

Rizikové faktory	Riziko krvácení	Incidence vážného krvácení za 48 měsíců
3–4	vysoké	53 %
1–2	střední	12 %
žádný	nízké	3 %

(41). Mnohé práce upozorňují na rostoucí riziko hemoragických komplikací u osob s anamnézou předchozích hemoragických komplikací antikoagulace, jiné to negují nebo nepotvrzují. Například anamnestický údaj o peptickém vředu bez hemoragických komplikací nemusí ve srovnání s anamnézou krvácejícího vředu znamenat zvýšené riziko krvácení (30, 42, 43). Významná komorbidita je další rizikový faktor hemoragických komplikací antikoagulace warfarinem. Mezi sledovaná onemocnění v tomto smyslu patří neléčená hypertenze, cerebrovaskulární onemocnění, ischemický iktus, těžké onemocnění srdce, insuficience ledvin, těžké jaterní onemocnění a alkoholismus, nádorové onemocnění, stavy spojené s poruchou hemostázy (trombocytopenie pod $50 \times 10^9/l$, trombocytopenie, koagulopatie). Významné jsou z tohoto pohledu i skryté patologické léze, které se manifestují krvácením až v průběhu antikoagulační léčby (nádory, ulcerace, střevní záněty) (44). V poslední době se množí informace o genetických změnách manifestujících se zvýšenou citlivostí jejich nosiče na warfarin. Zatím byly identifikovány dva stěžejní geny, jejichž polymorfismus hraje zásadní roli v individuální senzitivě vůči warfarinu. První z nich – CYP450 2C9 ovlivňuje biotransformaci warfarinu (45, 46, 47, 48, 49), druhý – VKORC1 determinuje cílový enzym metabolického cyklu vitamínu K1, který je blokován warfarinem (50, 51). Naštěstí vzácná mutace genu propeptidu faktoru IX způsobuje v situaci nedostatku vitamínu K1 (léčby warfarinem) poruchu karboxylace faktoru IX s jeho poklesem až na hodnoty kolem 1–3 %, což je manifestováno krvácením u pacientů s PT v terapeutickém rozmezí (52).

Stratifikace rizika krvácení u ambulantních pacientů léčených warfarinem – s cílem stanovit individuální riziko vzniku hemoragických komplikací antikoagulační léčby na základě známých anamnestických dat bylo vypracováno několik stratifikačních indexů. Mezi nejčastěji citované patří klasifikace „HAS-BLED“ nebo model navržený skupinou kolem Beythové (53, 54). Při hodnocení dle Beythové je riziko hemoragických komplikací léčby warfarinem dáno přítomností hlavních rizikových faktorů:

- věk nad 65 let
- anamnéza krvácení z gastrointestinálního traktu

- anamnéza iktu a přidatných rizik (přidružených onemocnění – viz výše)
- nedávný infarkt myokardu
- renální insuficience (kreatinin nad $133 \mu\text{mol/l}$)
- těžká anémie (hematokrit pod 0,30)
- diabetes mellitus

Zařazení do skupin nízkého, středního nebo vysokého rizika se řídí počtem přítomných rizikových faktorů (tabulka 1). Autoři tohoto modelu stratifikace rizika krvácení uvádějí, že index umožňuje spolehlivější stanovení rizika krvácení než náhodný odhad lékařů, a že řadě krvácivých komplikací u pacientů s vysokým rizikem lze předejít soustředěnou péčí, víme-li, že pacient je vysoce rizikový.

Užívání léků interferujících s hemostázou – významným faktorem podílejícím se na nestabilitě antikoagulační léčby jsou lékové interakce. K jejich omezení je vhodné při nevyhnutelném nasazení léku, který významně inhibuje biodegradaci antikoagulantia (amiodaron, co-trimoxazol, metronidazol, ornidazol, imidazolová antimykotika) snížit dávkování antikoagulantia na cca 70 % a kontrolovat INR 2–3× týdně. Po nasazení i vysazení kteréhokoli enzymatického induktoru (barbituráty, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, rifabutin, benzodiazepiny) je nutno kontrolovat INR po dobu několika týdnů aspoň 1× týdně, při nasazení, vysazení nebo změně dávkování ostatních léků se známou interakcí s antikoagulancii je nutné kontrolovat INR 1× týdně.

Délka antikoagulační terapie – řada studií popisuje vyšší výskyt krvácení na počátku antikoagulační léčby (30, 42, 55, 56, 57, 58, 59, 60). Podle jedné z nich je výskyt vážného krvácení během prvního měsíce léčby kolem 3,0 %, během dvanáctého měsíce léčby (tj. poslední měsíc prvního roku terapie) 0,8 % a později jen 0,3 % (55). Mnohé studie tuto skutečnost potvrzují (42, 58, 59, 60), jiné ne (61, 62). Příčinou je celá řada výše diskutovaných faktorů. Z tohoto pohledu je zvláštní pozornost potřeba věnovat pacientům s indikací krátkodobé antikoagulační léčby warfarinem, kde může být relativní zvýšení četnosti hemoragických komplikací. Sem patří právě např. pacienti s chlopenní bioprotézou.

Příčiny předávkování nebo nestability antikoagulace warfarinem – v praxi jsou nejčast-

tějšími příčinami náhlého, klinicky významného předávkování warfarinu horečka, průjem, alkoholový excés, noncompliance pacienta a změna medikace.

Závěr

Pacient po náhradě srdeční chlopně ať již biologickou chlopní nebo chlopní mechanickou jistě není zcela vyléčen. Operací jsou upraveny hemodynamické poměry, a tím je zabráněno dalšímu zhoršování srdeční vady. Trombembolické a krvácivé komplikace jsou nejčastěji se vyskytující problémy u těchto pacientů. Zvláště pro pacienty s mechanickou chlopní náhradou je pečlivé vedení antikoagulační léčby zcela zásadní.

Trombóza chlopenní náhrady vzniká nejčastěji při neadekvátní antikoagulační nebo antiagregační terapii, vzácněji při dosud nediagnostikovaném trombofilním stavu. Incidence trombózy mechanické chlopenní náhrady je udávána v rozmezí 0,2–1,8 %/pacient/rok.

Po chlopenní náhradě se také můžeme setkat s časnými krvácivými komplikacemi. Mohou být způsobeny antikoagulační terapií, koagulační poruchou nebo se jedná o tzv. chirurgické krvácení. V dalším období se pacienti po chlopenní náhradě již nijak specificky neliší, co se týká krvácivých komplikací, od ostatních pacientů na antikoagulační terapii antagonisty vitamínu K – dnes u nás především warfarinem. Mezi hlavní rizikové faktory hemoragických komplikací warfarinizace patří intenzita a nestabilita antikoagulační léčby, individuální vlastnosti pacienta, interakce warfarinu s jinými léky a délka antikoagulační terapie.

Nezodpovězenou otázkou zůstává, zda zavedení nových antikoagulantů do klinické praxe i v této indikaci přinese snížení krvácivých a trombembolických komplikací u této skupiny nemocných. Asi nejdále je zatím dabigatran, kde jsou připravovány klinické studie u pacientů s mechanickými chlopněmi v aortální pozici a v další fázi také u umělých náhrad chlopně mitrální (63).

Literatura

1. Di Marco F, Meneghetti G, Gerosa G. Early anticoagulation after aortic valve replacement with bioprosthesis: Time to abandon it? J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 130: 1482–1483.
2. El-Husseiny M, Salhiyyah K, Raja SG, et al. Should warfarin be routinely prescribed for the first months after a bioprosthetic valve replacement? Interact Cardiovasc Thorac Surg 2006; 5: 616–623.
3. Dominik J, Žáček P. Chirurgická léčba chlopenních vad. In: Vojáček J, Kettner J. Klinická kardiologie. PA: Nucleus HK, 2009: 518–533.

4. Gherli T, Colii A, Fragnito C, et al. Comparing warfarin with aspirin after biological aortic valve replacement. A prospective study. *Circulation* 2004; 110: 496–500.
5. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Harrington R, Schünemann J. Antithrombotic and thrombolytic therapy. 8th ed. ACCP Guidelines. Chest 2008; 6: 675–968S.
6. Popelová J, Benešová M, Brtko M, et al. Doporučené postupy České kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu chlopenních srdečních vad v dospělosti. *Cor Vasa* 2007; 49: 6–45.
7. Brtko M, Dominik J. Pacient po operaci chlopenní vady. In: Vojáček J, Kettner J. *Klinická kardiologie*. PA: Nucleus HK, 2009: 534–541.
8. Licata A, Matthai WH. Evaluating the etiology of mechanical valve obstruction: use clinical parameters, fluoroscopy, and echocardiography. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2002; 55: 495–500.
9. Lin SS, Tiong IYH, Asher CR, Murphy MT, Thomas JD, Griffin BP. Prediction of thrombus-related mechanical prosthetic valve dysfunction using transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1097–1101.
10. Montorsi P, De Bernardi F, Muratori M, Cavoretto D, Pepi M. Role of cine-fluoroscopy, transthoracic, and transesophageal echocardiography in patients with suspected prosthetic heart valve thrombosis. *Am J Cardiol* 2000; 85: 58–64.
11. Barbetseas J, Nagueh SF, Pitsavos Ch, Toutouzas PK, Quinones MA, Zoghbi W. Differentiating thrombus from pannus formation in obstructed mechanical prosthetic valves: An evaluation of clinical, transthoracic and transesophageal echocardiographic parameters. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1410–1417.
12. 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.
13. Varvařovský I, Harrerová L, Brtko M, Rozsival V, Dominik J, Procházka E. Trombóza mechanické protězy aortální chlopně léčena trombolytickou léčbou. *Cor Vasa* 1998; 40: 93–97.
14. 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.
15. The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology: Guidelines on the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2007; 28: 230–268.
16. Bollag L, Attenhofer Jost ChH, Vogt PR, et al. Symptomatic mechanical heart valve thrombosis: high morbidity and mortality despite successful treatment options. *Swiss Med Wkly* 2001; 131: 109–116.
17. Rizzoli G, Guglielmi C, Toscano G, et al. Reoperations for acute prosthetic thrombosis and pannus: an assessment of rates, relationship and risk. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16: 74–80.
18. Caceres-Loriga F, Santos-Gracia J. Use of glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist in prosthetic valve thrombosis. *Platelets* 2010; 21: 583.
19. Aoyagi S, Fukunaga S, Teshima H. Treatment for mechanical valve thrombosis in the right heart: combined pharmacological and mechanical thrombolysis. *Artif Organs* 2010; 34: 1164.
20. Karthik S, Grayson AD, McCarron EE, Pullan DM, Desmond MJ. Reexploration for bleeding after coronary artery bypass surgery: risk factors, outcomes, and the effect of time delay. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 527–534.
21. Jayaprakash A, McGrath C, McCullagh E, Smith F, Angelini G, Probert C. Upper gastrointestinal haemorrhage following cardiac surgery: a comparative study with vascular surgery patients from a single centre. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 191–194.
22. Hull R, Hirsh J, Jay R, et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1982; 307: 1671–1681.
23. Turpie AGG, Gunstensen J, Hirsh J, et al. Randomized comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after heart valve replacement. *Lancet* 1988; 1: 1242–1245.
24. Saour JN, Sieck JO, Mamo LAR, et al. Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1990; 322: 428–432.
25. Altman R, Rouvier J, Gurfinkel E, et al. Comparison of two levels of anticoagulant therapy in patients with substitute heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 427–431.
26. Algra A, Franke CL, Koehler PJJ, et al. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 1997; 42: 857–865.
27. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, et al. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995; 333: 11–17.
28. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994; 120: 897–902.
29. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomized clinical trial. *Lancet* 1996; 348: 633–638.
30. Fihn SD, McDonnell M, Martin D, et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation: a multi-centre study. *Ann Intern Med* 1993; 118: 511–520.
31. Casais P, Luceros AS, Meschengieser S, et al. Bleeding risk factors in chronic oral anticoagulation with acenocoumarol. *Am J Hematol* 2000; 63: 192–196.
32. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. A multicomponent intervention to prevent major bleeding complications in older patients receiving warfarin: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2000; 133: 687–695.
33. Elston-Lafata J, Martin SA, Kaatz S, et al. The cost effectiveness of different management strategies for patients on chronic warfarin therapy. *J Gen Intern Med* 2000; 15: 31–37.
34. White RH, McCurdy SA, von Marensdorff H, et al. Home prothrombin time monitoring after the initiation of warfarin therapy: a randomized, prospective study. *Ann Intern Med* 1989; 111: 730–737.
35. Hasenkam JM, Kimose II, Knudson L, et al. Self-management of oral anticoagulant therapy after heart valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11: 935–942.
36. Sawicki PT. Working Group for the Study of Patient Self-Management of Oral Anticoagulation. A structured teaching and self-management program for patients receiving oral anticoagulation: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281: 145–150.
37. Korke H, Korfer R. International normalized ratio self-management after mechanical heart valve replacement: is an early start advantageous? *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 44–48.
38. Ansell J, Patel N, Ostrovsky D, et al. Long-term patient selfmanagement of oral anticoagulation. *Arch Intern Med* 1995; 155: 2185–2189.
39. Watzke HH, Forberg E, Svolba G, et al. A prospective controlled trial comparing weekly self-testing and self-dosing with the standard management of patients on stable oral anticoagulation. *Thromb Haemost* 2000; 83: 661–665.
40. Cromheecke ME, Levi M, Coly LP, et al. Oral anticoagulation selfmanagement and management by a specialist anticoagulation clinic: a randomized cross-over comparison. *Lancet* 2000; 356: 97–102.
41. Pengo V, Legnani C, Noventa F, et al, on behalf of the ISCOAT Study Group. Oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and risk of bleeding: a multicenter inception cohort study. *Thromb Haemost* 2001; 85: 418–422.
42. Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 1996; 348: 423–428.
43. Gitter MJ, Jaeger TM, Petterson TM, et al. Bleeding and thromboembolism during anticoagulant therapy: a population based study in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 725–733.
44. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, et al. Hemorrhagic Complications of Anticoagulant Treatment: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 287–310.
45. Dickman LJ, Rettie AE, Kneller MB, et al. Identification and functional characterization of a new CYP2C9 variant (CYP2C9*5) expressed among African Americans. *Mol Pharmacol* 2001; 60: 382–387.
46. Kidd RS, Cury TB, Gallagher S, et al. Identification of a null allele of CYP2C9 in an African American exhibiting toxicity of fenytoin. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 803–808.
47. Sanderson S, Emery J, Higgins J. CYP2C9 gene variants, drug dose and bleeding risk in warfarin-treated patients: a HuGenet systematic review and meta-analysis. *Genet Med* 2005; 7: 97–104.
48. Peyvandi F, Spreafico M, Siboni M, et al. CYP2C9 genotypes and dose requirements during the induction phase of oral anticoagulant therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 198–203.
49. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA* 2002; 287: 1690–1698.
50. D'Andrea G, D'Ambrosio RL, Di Perna P, et al. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood* 2005; 105: 645–649.
51. Yuan HY, Chen JJ, Lee MT, et al. A novel functional VKORC1 promoter polymorphism is associated with inter-individual and inter-ethnic differences in warfarin sensitivity. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 1745–1751.
52. Oldenburg J, Quenzel EM, Harbrecht U, et al. Missense mutations at ALA-10 in the factor IX propeptide: an insignificant variant in normal life but a decisive cause of bleeding during oral anticoagulant therapy. *Br J Haematol* 1997; 98: 240–244.
53. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. A multicomponent intervention to prevent major bleeding complications in older patients receiving warfarin: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2000; 133: 687–695.
54. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998; 105: 91–99.
55. Landefeld S, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989; 87: 144–152.
56. Pettiti D, Strom B, Melmon K. Duration of warfarin anticoagulation therapy and the probabilities of recurrent thromboembolism and hemorrhage. *Am J Med* 1986; 81: 255–259.
57. McInnes GT, Helenglass G. The performance of clinics for outpatient control of anticoagulation. *J R Coll Physicians Lond* 1987; 21: 42–45.
58. Fuller JA, Melb MB. Experiences with long-term anticoagulant treatment. *Lancet* 1959; 2: 489–491.
59. Mosley DH, Schatz IJ, Breneman GM, et al. Long-term anticoagulant therapy. *JAMA* 1963; 186: 914–916.
60. Torn M, Algra A, et al. Oral anticoagulation for cerebral ischemia of arterial origin: high initial bleeding risk. *Neurology* 2001; 57: 1933–1939.
61. Lundstrom R, Ryden L. Hemorrhagic and thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation on anticoagulant prophylaxis. *J Intern Med* 1989; 225: 137–142.
62. Forfar JC. A 7-year analysis of hemorrhage in patients in long-term anticoagulant treatment. *Br Heart J* 1979; 42: 128–132.
63. Janský P. Dabigatran etexilát – přelom v antitrombotické léčbě v kardiologii. *Interv Akut Kardi* 2011; 2: 82–86.

Článek přijat redakcí: 2. 5. 2011

Článek přijat k publikaci: 30. 5. 2011

MUDr. Jaroslav Dušek, Ph.D.

I. interní klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
dusek@fnhk.cz