

Antikoagulační a antiagregační léčba po operacích chlopní

Miroslava Benešová

Kardiochirurgické oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha

V současné době vzhledem ke zvyšujícímu se počtu degenerativních chlopenních vad ve stárnoucí populaci stoupají i počty operací chlopní. Každý rok se v současnosti naimplantuje přibližně 300 tisíc chlopenních protéz a předpoklad je, že v roce 2050 se bude nahrazovat přibližně 850 tisíc chlopní ročně. Po operacích chlopní je zvýšené riziko tromboembolických komplikací, a proto je indikována antikoagulační nebo antiagregační léčba. Výběr preparátů a dávkování závisí na typu provedené operace a na individuálním riziku daného pacienta v dané situaci. V přehledovém článku jsou uvedena jednotlivá schémata léčby vycházející z doporučení kardiologických a kardiochirurgických společností českých, evropských a amerických s upozorněním na výhody a rizika dané léčby.

Klíčová slova: mechanické chlopenní náhrady, bioprotézy, plastiky chlopní, antikoagulace, antiagregace, warfarin, nefrakcionovaný heparin, nízkomolekulární heparin, kyselina acetylsalicylová, embolie, trombóza.

Antithrombotic therapy after heart valve surgery

Degenerative valve disease is a growing problem because of the rising amount of degenerative heart valve disease and valve replacement operations among the elderly. More than 300,000 prosthetic heart valve replacements are performed each year worldwide and this rate is projected to increase to as many as 850,000 per year by 2050. There is a higher risk of thromboembolic events following heart valve surgery; and anticoagulation and antiplatelet therapies are necessary. The drug therapy selection is dependent on the type of surgery performed and the individual risk of the patient in any given situation. This article review assesses the benefit and risks of various therapy schemes as recommended by Czech, European and American Associations of Cardiologists and Cardiosurgeons.

Key words: mechanical heart valve prosthesis, bioprosthesis, plastic valves, anticoagulation, antiaggregation, warfarin, unfractionated heparin, low molecular weight heparin, aspirin, embolism, thrombosis.

Interv Akut Kardiolog 2012; 11(2): 59–66

Seznam zkratek

ACT – aktivovaný čas srážlivosti

APPT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas

ASA – kyselina acetylsalicylová

AVR – náhrada aortální chlopně

BMI – body mass index

EF – ejekční frakce

INR – international normalized ratio

LS – levá síň

MVgr – gradient na mitrální chlopní

MVR – náhrada mitrální chlopně

PVR – náhrada pulmonální chlopně

SEK – spontánní echokонтраст

SR – sinusový rytmus

TVR – náhrada trikuspidální chlopně

Antitrombotická léčba je indikována po všech srdečních operacích. Jednotlivé režimy antikoagulační a antitrombotické léčby se liší v délce a dávkování podle individuálního rizika tromboembolie a rizika krvácení pro daného pacienta (1). Doporučená schémata pro antitrombotickou léčbu po operacích chlopní byla publikována v Doporučených postupech pro diagnostiku a léčbu chlopenních srdečních vad v dospělosti (Česká kardiologická společnost 2007) (2).

Vycházejí z doporučení Evropské kardiologické společnosti (Guidelines on the management of valvular heart disease/ESC 2007) (3) a Americké kardiologické společnosti (Guidelines for management of patients with valvular heart disease/ACC/AHA 2006) (4), která byla následně aktualizována (2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease) (5). Další doporučení byla publikována Evropskou společností srdečních a hrudních chirurgů (Guidelines on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery/EACTS 2008) (6) a Americkou společností hrudních lékařů (Antithrombotic Therapy in Valvular Heart Disease – Native and Prosthetic/ACCP 2004) (7). V zásadních principech jsou doporučené postupy shodné, nicméně existuje několik oblastí, ve kterých se evropská a americká doporučení liší. Je to proto, že všechna doporučení jsou založena převážně na retrospektivních a observačních studiích, protože randomizované prospektivní studie chybí.

Nefunkční chlopeň je možné nahradit protézou biologickou nebo mechanickou. V případě, že jsou změny na chlopni vhodné pro zachovou operaci, upřednostňuje se plastika chlopně. Méně často se používá náhrada chlopně ho-

mograftem, tj. kryoprecipitovaným preparátem lidské tkáně. V případě Rossovy operace se pro náhradu aortální chlopně používá autograft, tj. vlastní chlopeň plicnice, která je naimplantována do aortální pozice a chlopeň plicnice je po té nahrazena homograftem.

Během srdeční operace a časně po operaci dochází k aktivaci hemostázy při poranění endotelu cév, dále při kontaktu umělých povrchů, jako jsou stehy, šicí prstence, okludery, výztuhy chlopně s cirkulující krví.

Vhojování šicího prstence protézy ať již mechanické či biologické začíná pokrytím prstence tenkou vrstvou trombu, který se postupně organizuje. Do trombu migrují fibroblasty a vytvářejí kolagen. Tenká vrstva kolagenu je postupně překryta endotelem. Tloušťka nové tkáně pokrývající šicí prstenec závisí na původní tloušťce trombu a může být minimalizována adekvátní antikoagulací. Excesivní přerůstání tkáně přes šicí prstenec známé jako pannus může poškodit chlopeň jak mechanickou, tak biologickou (8). Proces endotelizace šicích prstenců a stentů chlopenních protéz trvá přibližně 3 měsíce po operaci, a proto je v tomto období riziko tromboembolie nejvyšší, s delším intervalem od operace riziko tromboembolie klesá.

Tabulka 1. Rizikové faktory tromboembolie**Rizikové faktory tromboembolie spojené s pomalým krevním tokem:**

- fibrilace síní
- dilatace levé síně (> 50mm)
- snížená funkce levé komory (ejekční frakce < 35 %)
- funkční třída NYHA IV

Rizikové faktory tromboembolie spojené s onemocněním tepen nebo endoteliální dysfunkcí:

- systémová hypertenze
- diabetes mellitus
- aortická a/nebo karotická ateromatóza

Rizikové faktory tromboembolie spojené se zvýšenou koagulací a/nebo agregací destiček:

- diabetes mellitus
- kouření
- hyperlipidémie
- chronický zánět/infekce
- chronická hemolýza
- hyperkoagulační stavy
- maligní onemocnění

Tabulka 2. Kategorie chlopenních protéz podle trombogenicity**Nízké riziko:**

- Medtronic Hall, St. Jude Medical (bez Silzonu), Carbomedics AVR

Střední riziko

- dvoulisté chlopně s nedostatečnými údaji o trombogenicitě, Bjork-Shiley

Vysoké riziko:

- Lillehey Kaster, Omniscience, Starr Edwards

Trombogenicita jednotlivých protéz závisí na konstrukčním typu protézy, použitých materiálech a proudění krve přes náhradu. Všechny mechanické chlopenní protézy mají abnormální průtok krve. Téměř všechny chlopenní protézy jsou stentované a tudíž mají menší efektivní ústí než nativní chlopeč, a proto vzniká na protéze průtokový gradient. Konstrukce zavíracího mechanismus chlopně způsobuje, že jsou přítomny zóny s pomalejším průtokem a stagnací krve s tendencí k agregaci destiček a naopak zóny s velmi urychleným tokem, který působí aktivaci destiček. Bioprotézy jsou méně trombogenní než mechanické protézy, nicméně rovněž na nich se mohou tvořit tromby, ať již na šicím prstenci nebo cípech, a to zvláště první měsíce po operaci. Trombus se může vytvořit i na bezstentové bioprotéze. Častější je výskyt trombózy v mitrální pozici. Faktory, které ke vzniku trombózy přispívají, jsou nízký srdeční výdej, malá protéza, zachovalé šlašinky mitrální chlopně, přítomnost paravalvulárního leaku, časné vzniklý pannus, endokarditida. Z biologických protéz jsou méně trombogenní perikardiální protézy (9).

Pro volbu správného schématu antitrombotické léčby pro daného pacienta je nutné stanovit individuální riziko tromboembolie, které závisí na typu provedené operace (plastika chlopně nebo náhrada chlopně), v případě náhrady chlopně na

typu implantované protézy (bioprotéza, mechanická protéza, homograft, autograft), na pozici, v jaké je protéza implantována (aortální, mitrální, trikuspidální, pulmonální), a dále na tom, jaký je časový odstup od operace. Aby byla antitrombotická léčba komplexní a co nejúčinnější, musí zohledňovat ještě další individuální rizikové faktory tromboembolie daného pacienta. Vyšší riziko tromboembolie je spojené s pomalým krevním tokem v srdečních oddílech (fibrilace síní, dilatace levé síně > 50mm, snížená funkce levé komory s ejekční frakcí < 35 %, funkční třída NYHA IV), dále je vyšší riziko u onemocnění tepen nebo u endoteliální dysfunkce (systémová hypertenze, diabetes mellitus, aortická a/nebo karotická ateromatóza) a stavy spojené se zvýšenou koagulací a/nebo agregací destiček (diabetes mellitus, kouření, hyperlipidémie, chronický zánět/infekce, chronická hemolýza, hyperkoagulační stavy, maligní onemocnění) (tabulka 1).

Antikoagulace po implantaci mechanických protéz

Základním parametrem pro stanovení optimální úrovně antikoagulace je trombogenicita dané protézy, která je uváděna jako četnost tromboembolických příhod pro danou protézu a dané INR. U nových typů protéz chybí v literatuře dostatek údajů, které by dokládaly trombogenicitu pro danou protézu při daném INR. Konvenční kategorizace mechanických protéz se rozchází mezi evropskými a americkými doporučeními. Americká doporučení zařazují všechny dvoulisté protézy a Medtronic Hall tilting disc (jednolistá protéza) mezi chlopně s nízkým rizikem tromboembolie, mezi protézy se středním rizikem zařazuje všechny jednolisté chlopně kromě Medtronic Hall a s vysokým rizikem všechny kuličkové chlopně. Evropská doporučení kategorizují jednotlivé protézy individuálně (tabulka 2).

Tabulka 3. Doporučené hodnoty INR pro chlopenní protézy

Cílové INR podle - intrakardiálních poměrů - trombogenicitu protézy		
	Bez rizikových faktorů	S rizikovými faktory
	SR LS 0 MVgr 0 LV normal SEK 0 AVR	AF LS > 50 mm MVgr + EF < 35 % SEK + MVR, TVR, PVR
Trombogenicita protézy	nízká střední vysoká	2,5 (2,0–3,0) 3,0 (2,5–3,5) 3,5 (3,0–4,0)
		3,0 (2,5–3,5) 3,5 (3,0–4,0) 4,0

nízká = Medtronic Hall, St. Jude Medical (bez silzonu), Carbomedics AVR, bioprotézy; střední = dvoulisté chlopně bez dostatečných údajů trombogenicity Bjork-Shiley; vysoké = Lillehey Kaster, Omniscience, Starr Edwards
SR = sinusový rytmus; LS = levá síň; MVgr = gradient na mitrální chlopně; EF = ejekční frakce; SEK = spontánní echokонтast; AVR = aortální náhrada; MVR = mitrální náhrada; TVR = trikuspidální náhrada; PVR = pulmonální náhrada

Systematický přehled observačních studií, které zahrnuly celkem 1 225 pacientů ukázal, že pacienti po implantaci mechanických protéz bez jakékoliv antitrombotické léčby mají výskyt 8,6 % embolických příhod ročně (retrospektivní studie s použitím starších typů protéz v aortální pozici). Pacienti, kteří byli léčeni antagonisty vitamínu K, měli pouze 0,9 % tromboembolických příhod ročně, avšak měli větší výskyt závažného krvácení (3,3 %/30 dní). Pacienti, kteří dostávali heparin v kombinaci s antagonisty vitamínu K, měli četnost tromboembolických příhod 0,6–1,1 % a závažného krvácení 4,8–7,2 %/30 dní. Pouze antiagregační terapie měla 3x vyšší výskyt tromboembolických příhod, ale snížené krvácivé příhody (10).

Úvodní režim antikoagulace ihned po operaci není podložen žádnými velkými randomizovanými studiemi, používané režimy antikoagulace jsou proto velmi variabilní. Existuje řada malých, retrospektivních či observačních studií a jen několik malých prospektivních a randomizovaných s velmi malým počtem pacientů. Guillaume Laplace se spolupracovníky prokázal při systematickém vyšetřování pacientů po implantaci mechanické mitrální náhrady transezofageální echokardiografií 10 % výskyt trombů 9. pooperační den. Většina pacientů byla asymptomatických, nicméně v dalším sledování byl u nich častější výskyt pozdních tromboembolických komplikací (TIA, CMP, obstrukce protézy). Zjistili závislost mezi těmito komplikacemi a velikostí trombů pooperačně (11).

Podle Evropských doporučení je indikována léčba warfarinem po dobu 3 měsíců po operaci s cílovým INR 2,0–3,0 u méně rizikových pacientů (protézy v aortální pozici bez rizikových faktorů, mitrální protézy s nízkým rizikem bez dalších rizikových faktorů). Podle Amerických doporučení je u všech mechanických protéz indikována léčba warfarinem s cílovým INR 2,0–3,0 v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou v malé dávce ≤

100 mg. Na základě observačních studií, které prokázaly nejvíce tromboembolických příhod velmi časně po operaci, je doporučováno zahájit léčbu perorálními antikoagulanty co nejdříve, pokud pomine riziko krvácení (12). Nejčastěji se zahajuje terapie warfarinem 6–24 hodin po operaci a současně se aplikuje nízkomolekulární nebo nefrakcionovaný heparin. V letošním roce byla publikována studie, která porovnávala léčbu nízkomolekulárním a nefrakcionovaným heparinem časně po operaci. Autoři referují trend k nižšímu výskytu krvácivých i embolických komplikací. Přestože Evropská guidelines doporučují nefrakcionovaný heparin, v praxi je více používán nízkomolekulární heparin. Doporučení České kardiologické společnosti připouští obě možnosti. Dávkování heparinu je třeba pečlivě monitorovat. Dávkování nefrakcionovaného heparinu se řídí podle APTT (rozmezí 1,5–2,0 nebo 55–70s). Nízkomolekulární heparin se doporučuje podávat v plné terapeutické dávce podle váhy, což je relativně bezpečné do BMI 30,0. Opatrnosti je třeba při podávání nízkomolekulárního heparinu obézním pacientům a pacientům s renální insuficiencí, u kterých je dávkování velmi obtížné pro možnost kumulativního účinku a riziko krvácení. Proto se doporučuje monitorování dávek nízkomolekulárního heparinu podle hladiny antifaktoru Xa (0,7–1,2j/ml odebrané 4–6 hod po aplikaci ranní dávky). Heparin se vysazuje po dosažení cílové hladiny INR, v případě, že je stabilní alespoň po dobu 2 dnů. Warfarin je třeba užívat doživotně. Doporučené cílové INR závisí na typu protézy.

V poslední době bylo publikováno několik studií, zaměřených na bezpečnost sníženého dávkování warfarinu u aortálních bioprotéz. Ve studii LOWERING-IT bylo cílové INR 1,5–2,5 a ve srovnání s kontrolní skupinou s cílovým INR 2,0–3,0 autoři nepozorovali vyšší výskyt tromboembolických příhod, avšak byl nižší výskyt krvácení ($p = 0,04$). V diskuzi uvádějí, že se všechny závažné tromboembolické nebo krvácivé příhody v obou skupinách vyskytly v těch případech, kde INR vybočilo z doporučeného rozmezí, ať již ve skupině s nízkým cílovým INR či v kontrolní. Tento postřeh je velmi zajímavý a může být klíčový pro vysvětlení faktu, že největší výskyt tromboembolických i krvácivých příhod je časně po operaci a po té klesá a po 1 roce se četnost komplikací stabilizuje, což koreluje s faktem, že hladina INR se často stabilizuje až po 1 roce léčby. Je možné, že právě kolísání hladiny INR znamená největší riziko tromboembolických i krvácivých komplikací po náhradách chlopní (13).

V současné době je trend najít optimální, avšak zároveň co nejnižší hladinu INR. Studie

PROACT se zabývá možností duální antiagregace nebo nízkými dávkami warfarinu po implantaci On-X mechanické chlopně. Jiné práce prokazují zvýšený výskyt ischemických mozkových příhod a zvýšené riziko tromboembolie, pokud INR klesne pod 2,0 (14–15). Pokud poklesá INR na hodnotu 1,5, nejsou dostatečně potlačeny faktory VII a trombin.

Současná doporučení pro novější typy protéz, které mají nízké riziko tromboembolie, jsou pro aortální pozici INR 2,0–3,0 a mitrální a trikuspidální pozici INR 2,5–3,5.

Antikoagulace po implantaci biologických protéz

Doporučený režim antikoagulace po implantaci bioprotéz závisí na pozici bioprotézy. U bioprotéz v mitrální a trikuspidální pozici je podle českých a evropských guidelines doporučena antikoagulace warfarinem po dobu 3 měsíců od operace s cílovým INR 2,0–3,0, po té se warfarin vysazuje a pokračuje doživotní antiagregace v případě, že není jiná indikace pro antikoagulaci, např. fibrilace síní nebo dysfunkce levé komory s ejekční frakcí $\leq 30\%$. Americká guidelines doporučují rovnou podávat kyselinu acetylosalicylovou (ASA = acetylosalicylic acid) i po implantaci mitrální bioprotézy.

Pro aortální bioprotézy není doporučení jednoznačné. Evropská kardiologická společnost doporučuje po dobu 3 měsíců antikoagulaci warfarinem, zatímco Americká kardiologická společnost doporučuje pouze antiagregační terapii (16). Podle doporučení ČKS je možné použít obě schémata léčby. Výsledky studií ACTION, ANSWER prokázaly, že je ASA v nízké dávce adekvátní alternativou k warfarinu první 3 měsíce po operaci u aortálních bioprotéz (17). Nicméně retrospektivní studie autorů z Mayo kliniky, která zahrnovala 4568 pacientů po implantaci aortální bioprotézy, prokázala vyšší výskyt časných trombóz s nutností reoperace na prasečích bioprotézách ve srovnání s perikardiální protézou. Konstrukce a použitý materiál může mít vliv nejen na hemodynamiku, sklon k degeneraci ale zřejmě i trombogenicitu dané protézy (18). Trendy k antiagregační terapii ASA ihned po implantaci bioprotézy se objevují v pracích z poslední doby. Jsou práce, které prokazují vyšší výskyt komplikací na terapii warfarinem ve srovnání s ASA. Zvláště četnost krvácivých komplikací převládá riziko tromboembolických komplikací. A. Colli, et al. publikovali v r. 2010 retrospektivní studii, kde prokázali, že podávání ASA ihned po operaci u pacientů bez dalšího rizika tromboembolie je bezpečné (19). Na našem pracovišti podáváme po implantaci aortální bioprotézy co nejdříve po

operaci nízkomolekulární heparin současně s ASA po dobu hospitalizace, dále jen ASA 200 mg po dobu cca 1 měsíce a po té doživotně ASA 100 mg. Po implantaci mitrální bioprotézy se co nejdříve zahajuje terapie nízkomolekulárním heparinem spolu s warfarinem, po dosažení cílové hladiny INR 2,0–3,0 se heparin vysazuje. Pacient je warfarinizován po dobu 1–3 měsíců a poté pokračuje antiagregace v dávce 100 mg ASA. Samozřejmým předpokladem pro tento režim je, že pacient nemá jinou indikaci pro warfarinizaci.

Antikoagulace po plastikách chlopní

Výskyt tromboembolických příhod časně po plastice mitrální chlopně je v literatuře popsán opakovaně. Pokud pacient není antikoagulován, výskyt tromboembolických příhod je až 3,5 % včetně pacientů bez fibrilace síní (20). Třetina pacientů propouštěných se sinusovým rytmem má v časném pooperačním období epizodu fibrilace síní. Nejvyšší počet tromboembolických příhod je v prvním měsíci po operaci. Podle Evropských doporučení se má podávat warfarin 3 měsíce po plastice mitrální chlopně (21). Evropská společnost hrudních chirurgů považuje podávání ASA ihned po operaci mitrální plastiky jako přijatelnou variantu léčby. Po plastice aortální chlopně se podává ASA v dávce 100–200 mg.

Antikoagulace po implantaci homografu

Antikoagulační léčba po implantaci homografu je založena pouze na konsenzu expertů. Pro homograf v aortální pozici se doporučuje 3 měsíce ASA 100–200 mg a dále doživotně bez antikoagulace, v pulmonální pozici 3 měsíce ASA 200 mg a dále doživotně bez antikoagulace.

Tromboembolické příhody při adekvátní doporučené léčbě

I při doporučeném dávkovacím schématu se mohou vyskytnout tromboembolické příhody. Evropská a americká doporučení se opět liší v léčbě této komplikace. Podle amerických doporučení se navyšuje dávka warfarinu na cílové INR o 1 vyšší než bylo původně doporučeno nebo se přidává malá dávka kyseliny acetylsalicylové (75–100 mg) k dosud podávané dávce warfarinu. Evropská doporučení se více zabývají příčinou tromboembolických příhod a možností ovlivnění této příčiny.

Nejčastějším zdrojem embolizace bývá samotná protéza, ale jsou možné i jiné zdroje, které je nutné vyloučit, např. trombus v levé síni, v levé komoře, aterom aorty, stenóza karotid. Relativními indikacemi pro přidání ASA k war-

Tabulka 4. Antitrombotická léčba po operaci chlopně

Indikace	Léčba	Důkazní třída
První 3 měsíce po náhradě chlopně		
mechanická protéza		
mechanická mitrální protéza	antikoagulace, INR 2,5–3,5	I
mechanická aortální protéza		
- bez RF	antikoagulace, INR 2–3	I
- s RF*	antikoagulace, INR 2,5–3,5	I
bioprotéza v aortální pozici		
- bez RF	antikoagulace, INR 2–3	IIa
- s RF*	antikoagulace INR 2–3	I
bioprotéza v mitrální pozici		
- bez RF	antikoagulace INR 2–3	IIa
- s RF*	antikoagulace, INR 2,5–3,5	IIa
bioprotéza v pulmonální pozici	antiagregace, ASA 200 mg/den	IIb
bioprotéza v trikuspidální pozici	antikoagulace, INR 2,5–3,5	IIb
homograft v aortální pozici	heparin během hospitalizace, poté bez léčby nebo ASA 200 mg/den	IIb
homograft v pulmonální pozici	antiagregace, ASA 200 mg/den	IIb
autograft	heparin během hospitalizace, poté bez léčby	IIb
plastika s použitím prstence	antikoagulace, INR 2–3	IIb
plastika bez použití prstence	heparin během hospitalizace, poté bez léčby nebo ASA 200 mg/den	IIb
současný MAZE výkon	antikoagulace 3 měsíce i více do dosažení stabilního sinusového rytmu	IIa
Více než 3 měsíce po náhradě chlopně:		
A. Mechanické chlopně		
aortální náhrada		
bez RF*, dvoulísté chlopně nebo Medtronic Hall	antikoagulace, INR 2,0–3,0	I
jiné diskové chlopně nebo Starr-Edwards	antikoagulace, INR 2,5–3,5	I
- s RF*	antikoagulace, INR 2,5–3,5	I
mitrální náhrada	antikoagulace, INR 2,5–3,5	I
B. Bioprotézy		
aortální bioprotéza	antiagregace, ASA, 100–200 mg/den	I
- s RF*	antikoagulace, INR 2,0–3,0	I
mitrální bioprotéza	antiagregace, ASA, 100–200 mg/den	I
- s RF*	antikoagulace, INR 2,0–3,0	I
pulmonální bioprotéza	antiagregace, ASA 100–200 mg/den	IIb
trikuspidální bioprotéza	antiagregace, ASA 100–200 mg/den	IIa
C. Homografty	bez antitrombotické léčby	IIb
D. Plastiky chlopní		
s použitím prstence	antiagregace, ASA 100–200 mg/den	IIa
bez použití prstence	bez léčby nebo ASA 100–200 mg/den	IIb
Vysoce riziková pacientí*	antikoagulace, INR 3,5–4,5 nebo kombinace antikoagulace a antiagregace (INR 2–3) + ASA 80–100 mg	IIa
Pacienti s alergií na ASA	clopidogrel 75 mg/den nebo antikoagulace	IIb
Mechanické chlopně	pouze ASA	III
Bioprotézy	bez antitrombotické léčby	III

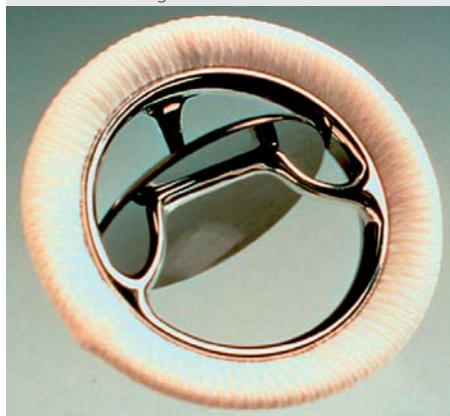
farinu jsou: arteriální nemoc, zvláště koronární nemoc, a opakované systémové embolizace po podrobném vyšetření zdroje, nemožnosti ovlivnit rizikové faktory a po optimalizaci hodnot INR. Doporučuje se přidat malou dávku ASA k nižším dávkám warfarinu (INR ≤ 3,0).

Pokud je zdrojem embolizace samotná protéza, je nutné definovat mechanismus trombózy odpovědný za embolizace. Je nutné diagnostikovat a lokalizovat trombus, zda je přítomný na šicím prstenci díky nekompletnímu vhojení nebo na jiném místě protézy a zda nebrání pohybu

lístků protézy. Mírnou restrikci pohybu lístků lze jen velmi obtížně rozlišit pomocí echokardiografie, a proto je nutné doplnit fluoroskopii. U protéz v mitrální pozici se malé tromby mohou rozpustit po podání intravenózního heparinu a/ nebo intenzivnější antikoagulace s vyššími hod-

Obrázek 1. Příklady mechanických protéz

Starr-Edwards caged-ball



Bjork-Shiley tilting disc



Medtronic Hall tilting disc



Medtronic Hall tilting disc

notami INR. Významná obstrukční trombóza protézy vyžaduje téměř vždy reoperaci.

Při degeneraci bioprotézy mohou být ztluštělé a kalcifikované cípy místem pro ukládání trombů. Dalším zdrojem embolizace může být

endokarditida. V mnoha případech se zdroj embolizace nepodaří prokázat buď proto, že trombus již embolizoval celý nebo jeho zbytky zůstávají pod rozlišovací schopností echokardiografie.

Vedle rizikových faktorů, jako je samotná protéza, diabetes, dysfunkce levé komory, existují ještě tzv. trigující neboli spouštěcí faktory tromboembolie, které se mohou objevit v podstatě ze dne na den. Jsou to například dehydratace se zvýšenou viskozitou plazmy, plicní infekce s řadou protrombotických mechanismů, náhlý výskyt fibrilace síní, pokles INR na subterapeutické hodnoty. Léčbou rizikových a/nebo trigujících faktorů v rámci prevence tromboembolie se můžeme vyhnout nutnosti navyšovat antikoagulaci, a tím zvýšenému riziku krvácení.

Warfarin je nepřímé a nedokonalé antikoagulans s úzkým terapeutickým rozpětím a řadou potravinových a lékových interakcí. Standardizace antikoagulace pomocí stanovení INR je velkým přínosem, přesto měření INR stejného vzorku krve se může v závislosti na laboratoři odlišovat až o 0,5. Nedokonalá suprese faktoru VII i při terapeutických hladinách INR byla prokázána jako další faktor tromboembolie po mitrálních náhradách. Proto by měl být faktor VII vyšetřen před prostým navýšením antikoagulace. Kolísání INR během léčby je dalším významným faktorem ať již trombózy nebo krvácení. Zlepšení kontroly INR může být často větším přínosem pro pacienta nežli prosté navýšení dávek warfarinu. Nejlepší kontrola INR, a tím i nejnižší četnost tromboembolických i krvácivých komplikací byla dokumentována u selfmonitoringu (22).

Warfarin společně s duální antiagregací může být nevyhnutelný po plastikách koronárních tepen s implantací koronárních stentů, nicméně riziko krvácení je velmi vysoké. Proto se doporučuje neimplantovat drug eluting stenty u mechanických protéz, aby bylo možné zkrátit dobu podávání trojnásobné antikoagulace na co nejkratší dobu. Relativní kontraindikací pro přidání kyseliny acetylosalicylové k warfarinu je u osob s anamnézou krvácení do gastrointestinálního traktu, špatně korigovanou hypertenzí na kombinované terapii, u pacientů, kteří jsou často léčeni antibiotiky, u pacientů se špatně kontrolovaným INR. V těchto situacích se vyskytuje časté kolísání INR a bylo prokázáno, že časté epizody vysokého INR výrazně zvyšují riziko krvácení při kombinované terapii s ASA. Evropská doporučení nabádají k velké obezřetnosti při přidávání ASA k adekvátní léčbě warfarinem, protože je vždy spojeno s vyšším rizikem závažného krvácení a je tudíž třeba vybalancovat přínos a riziko pro daného pacienta individuálně.

Pokud je přítomno zvýšené riziko tromboembolie, které nelze jinak eliminovat, pak je doporučeno zvýšit dávky antitrombotické terapie, pokud je tento postup klinicky bezpečný. Riziko gastrointestinálního krvácení stoupá v závislosti na dávce ASA v rozmezí 100–1 000 mg. Dávky ASA 500–1 000 mg jednoznačně zvyšují riziko krvácení. Neexistují data pro pacienty s chlopenními protézami užívajícími warfarin v kombinaci s ASA v rozmezí 100–325 mg, která by stanovila účinnost a rizika jednotlivých dávek ASA (5). V českých a amerických doporučeních je uvedeno následující dávkovací schéma (2,5):

- warfarin, INR 2–3: zvýšit dávku na cílové INR 2,5–3,5
- warfarin, INR 2,5–3,5: může být nutné zvýšit dávku až na cílové INR 3,5–4,5
- warfarin bez ASA: přidat kyselinu acetylsalicylovou v dávce 75–100 mg ke stávající terapii
- warfarin + ASA 75–100 mg: zvýšit dávku warfarinu, dávka ASA může být navýšena až na 300–325 mg v případě, že zvýšení dávky warfarinu nemá požadovaný klinický efekt
- pouze ASA 75–100 mg: zvýšit dávku ASA až na 200–325 mg, přidat clopidogrel 75 mg a/ nebo přidat warfarin

Excesivní antikoagulace a krvácení

U většiny pacientů s INR nad terapeutickým rozmezím postačí vysadit warfarin a monitorovat hladinu antikoagulace pomocí častých, nejlépe každodenních odběrů INR. Excesivní antikoagulace (INR > 5) velmi výrazně zvyšuje riziko krvácení. Na druhou stranu rychlý pokles INR, který vede až k poklesu INR pod terapeutické rozmezí, zvyšuje riziko tromboembolie. Pacienti s INR > 6 mají být hospitalizováni, léčba warfarinem přerušena a INR má poklesat pomalu. Pokud je INR vyšší než 10, doporučuje se podat čerstvě mraženou plazmu.

Pacienti s chlopenními protézami s INR 5–10, kteří nemají známky krvácení, mohou být léčeni vysazením warfarinu a podáním perorálního vitamínu K v dávce 1–2,5 mg. INR musí být provedeno za 24 hodin a následně dle potřeby, nejlépe denně. Po poklesu INR do terapeutického rozmezí se pokračuje v terapii warfarinem a dávky jsou adekvátně upravovány tak, aby byla jistota, že INR je v terapeutickém rozmezí.

Krvácení při INR v terapeutickém rozmezí má většinou jinou patologickou příčinu, kterou je třeba rozpoznat a léčit. V emergentních situacích se podává mražená plazma. Pokud je pacient v ohrožení života při pokračujícím krvácení a nemožnosti lokálního ošetření (např. intrakraniální krvácení), podává se současně s vysazením warfarinu protrom-

Tabulka 5. Tromboembolický rizikový profil pacienta podstupující operaci, biopsii, perkutánní vaskulární procedury, dentální chirurgické zákroky

Nízké riziko:

- biologická chlopenní protéza >3 měsíce po implantaci
- mitrální plastika >3 měsíce
- fibrilace síní bez vysokého rizikového faktoru
- žilní trombóza, tromboembolické příhody >3 měsíce
- mírná trombofilie

Vysoké riziko:

- mechanická chlopenní náhrada
- bioprotéza < 3 měsíce
- mitrální plastika < 3 měsíce
- fibrilace síní CHADS2 skóre ≥4
- žilní trombóza, tromboembolické příhody < 3 měsíce
- závažná trombofilie

Tabulka 6. Kategorie procedur podle rizika krvácení

Nízké riziko:

- diagnostická endoskopie
- operace katarakty
- extrakce zubů
- artrocentéza
- kožní chirurgie
- operace hernie
- operace skróta
- koronární angiografie

Vysoké riziko:

- abdominální operace
- vaskulární operace
- velké ortopedické operace
- prostatektomie, operace močového měchýře
- neurochirurgické operace
- srdeční operace
- nitrohruďní operace
- operace nádorů
- implantace pacemakerů
- biopsie v místech bez možnosti komprese
- punkce arterií v místech bez možnosti komprese

binový komplex a intravenózní vitamin K. Obojí, tj. koncentráty koagulačních faktorů i vyšší dávky vitaminu K i.v. zvyšují riziko chlopenní trombózy, protože stoupá riziko překorigování do hyperkoagulačního stavu. Malá dávka vitaminu K (1 mg) podaného i.v. je v této indikaci bezpečná.

Překlenovací terapie při nutnosti přerušení terapie warfarinem pro nekardiální operace, invazivní procedury nebo dentální ošetření

Přechodné přerušení antikoagulační terapie kvůli jiné operaci je častou příčinou prostetické trombózy, která se klinicky nemusí manifestovat po dobu několika týdnů po přerušení. Po vysazení warfarinu může dojít k „rebound“ fenoménu s následkem hyperkoagulace. Pokud INR klesne na 1,5, hladina faktoru VII stoupá nad normální rozmezí, hladina fibrinogenu stoupá dvojnásobně a tvorba trombinu rovněž není dostatečně suprimována. Riziko tromboembolie je vyšší

u operací pro nádor a infekci, při přítomnosti hyperkoagulačních stavů, u protéz s vyšším rizikem tromboembolie, u všech protéz v mitrální pozici, při přítomnosti nitrosrdečních protrombogenních podmínek, jako je fibrilace síní, dilatace levé síně nebo zhoršená funkce levé komory. Pro stanovení rizika tromboembolie je možné použít stejných parametrů jako pro stanovení optimální hladiny INR (tabulka 1) (tabulka 5).

Pokud je aortální mechanická dvoulistá protéza ponechána bez antikoagulace, je četnost výskytu tromboembolických komplikací 9% na pacienta za rok. Pokud je však přítomen další rizikový faktor tromboembolie, riziko stoupá na 9–13% na pacienta za rok. Ostatní mechanické protézy mají četnost tromboembolických komplikací 13–18% na pacienta za rok.

Protože krátkodobé vysazení warfarinu u mechanické dvoulisté aortální protézy má nízké riziko trombózy (pokud nejsou přítomny další rizikové faktory – viz výše), je možné vysadit warfarin na dobu chirurgického výkonu a ihned po operaci nasadit warfarin zpět.

Při vysokém riziku trombózy a u všech ostatních mechanických protéz má být zahájena léčba intravenózním heparinem, když INR klesne pod 2,0 a má se podávat až do doby 5–6 hodin před výkonem a znovu nasadit co nejdříve po výkonu a pokračovat dokud INR nedosáhne terapeutického rozmezí. U mnoha menších procedur, kde je možné krvácení snadno kontrolovat, včetně dentálních procedur, není přerušování antikoagulační terapie nutné. Překlenující terapie nízkomolekulárním heparinem v terapeutických dávkách se jeví jako bezpečná, jednoduchá a levnější než nefrakcionovaným heparinem, nicméně pokud je pacient v kritickém stavu, kdy hrozí urgentní chirurgický zákrok, je upřednostňován nefrakcionovaný heparin kontinuálně podávaný intravenózně za častých kontrol APTT či ACT (po 4 hod.). U procedur s nízkým rizikem krvácení není nutné antikoagulační terapii přerušit (tabulka 6).

Trombóza chlopenních náhrad

Trombóza chlopenní náhrad se může vyskytnout u jakékoliv náhrady, ať již mechanické nebo biologické, může se vyskytnout i u bezstentové bioprotézy i u aortálního homograftu. Podezření na obstruktivní trombózu protézy musíme mít vždycky, když se objeví nová dušnost nebo embolické příhoda. Podezření je vyšší, když recentně byla antikoagulace neadekvátní anebo vznikla další příčina zvýšené koagulace (např. dehydratace, infekce apod.). Diagnóza chlopenní trombózy má být ověřena pomocí

transtorakální echokardiografie a/nebo transezofageální echokardiografie nebo fluoroskopie. Jakákoliv trombóza protézy a její řešení je velmi rizikové. V úvahu připadá buď chirurgické řešení, nebo trombolýza. Chirurgické řešení je rizikové proto, že se většinou jedná o emergentní situaci a vždy se jedná o reoperaci. Fibrinolýza je naopak spojena s rizikem krvácení, systémové embolie a rekurentní trombózou. Analýza rizika a přínosu trombolýzy musí být provedena na základě komplexního zhodnocení stavu pacienta individuálně s přihlédnutím na lokální možnosti léčby.

Urgentní nebo emergentní náhrada chlopně je metodou volby při obstruktivní trombóze chlopenní náhrady u pacientů v kritickém stavu bez vážných komorbidit. Pokud trombogenicita protézy byla hlavním faktorem trombózy, má být nahrazena méně trombogenní náhradou

Fibrinolýza má být zvážena u pacientů kriticky nemocných, kteří mají minimální šanci přežít operaci z důvodu komorbidit nebo špatné srdeční funkce, která byla přítomna dříve, než se vyvinula trombóza.

Fibrinolýza má být dále zvážena u pacientů, kde není rychle dostupná chirurgická léčba a transport na kardiochirurgické oddělení není možný nebo je velmi obtížný.

Fibrinolýza má být dále zvážena u trombózy trikuspidální a pulmonální náhrady, protože v této pozici bývá úspěšnější a riziko embolie je menší. Fibrinolýza má menší naději na úspěch u chlopni v mitrální pozici, u chronické trombózy, při přítomnosti pannu, který může být obtížně odlišitelný od trombu na echokardiografii (23).

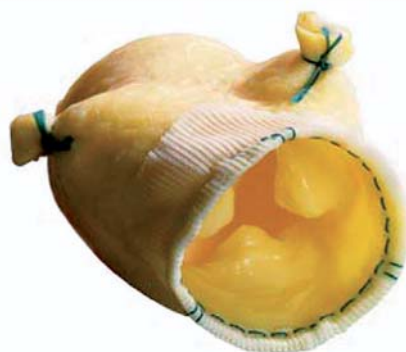
Diagnóza neobstruktivní prostetické trombózy je stanovena na základě jícnové echokardiografie provedené po embolické příhodě nebo při vyšetření v rámci systematického sledování pacientů po náhradách chlopni. Léčba závisí hlavně na tom, zda se manifestovala embolická příhoda a na velikosti a morfologii trombu. Nevyhnutelné je pečlivé echokardiografické sledování a/nebo sledování pomocí fluoroskopie. Prognóza je příznivá u malých trombů do 10 mm, léčených medikamentózně. Chirurgická léčba ani fibrinolýza nejsou nutné, pokud je odpověď na léčbu příznivá s postupným rozpouštěním trombu.

Chirurgická léčba je doporučena u trombů velikosti ≥ 10mm, u neobstruktivní trombózy komplikované embolizací nebo pokud trombus přetrvává navzdory optimální antikoagulační terapii.

Fibrinolýza může být zvážena u neobstruktivní trombózy jako alternativa k operaci

Obrázek 2. Příklady biologických protéz

Medtronic HK II ultra porcine



Medtronic Freestyle porcine



Carpentier-Edward Perimount bovine



Edwards Sapien transcatheter

u vysoce rizikových pacientů. Protože však výrazně zvyšuje riziko krvácení a tromboembolie, její použití v této indikaci by mělo být zcela výjimečné.

Riziko antikoagulační léčby v těhotenství

Těhotenství pacientky s mechanickou chlopenní náhradou je vždy rizikové a při antikoagulační léčbě stojí proti sobě vždy riziko tromboembolických komplikací matky a poškození plodu. Ideální léčba neexistuje (24–25). Mateřská mortalita u žen s chlopenní protézou je 1–4%, většinou na podkladě tromboembolických komplikací (26).

Warfarin prochází placentární bariérou, jeho podávání v těhotenství ve vyšších dávkách (> 5 mg) zvláště v prvním trimestru způsobuje embryopatie a je spojeno se spontánními aborty, předčasným porodem a porodem mrtvého plodu. Výskyt embryopatie se pohybuje mezi 4–10% a je nevyšší mezi 6. a 12. týdnem těhotenství. Podle názoru některých autorů lze užívat warfarin v průběhu celého těhotenství s výjimkou období před porodem, pokud stačí k dosažení cílového INR dávka do 5 mg denně. Warfarin je relativně bezpečný ve druhém a třetím trimestru, kdy lze k léčbě warfarinem ještě přidat malou dávku kyseliny acetylsalicylové (75–100 mg denně), která sníží riziko trombózy, avšak zvýší riziko krvácivých komplikací. Podávání warfarinu musí být přerušeno 2–3 týdny před termínem porodu pro riziko intracerebrálního krvácení u plodu při porodu. Nefrakcionovaný heparin je bezpečný pro plod, neprochází placentární bariérou. Jeho podávání zvyšuje riziko uteroplacentárního krvácení a je popsán vysoký výskyt tromboembolických komplikací (12–24%) u mechanických protéz. Dávku nefrakcionovaného heparinu je třeba monitorovat pomocí aktivovaného parciálního tromboplastinového času (APTT), který by měl být 2–3 × prodloužen oproti normě. APTT může být nízké při zvýšené koncentraci faktoru VIII a fibrinogenu v těhotenství. Nefrakcionovaný heparin je podáván buď subkutánně 2 × denně nebo v kontinuální infuzi, obojí s kontrolami APTT.

Nízkomolekulární heparin má predikovatelnější účinek než nefrakcionovaný heparin a nezpůsobuje heparinem navozenou trombocytopenii, má pohodlnější aplikaci, neprochází placentární bariérou a je bezpečný pro plod. Nízkomolekulární heparin je podáván 2 × denně. Při jeho podávání je nutná kontrola plazmatické koncentrace anti-Xa za 4–6 hodin po ranní dávce s cílovou hodnotou anti-Xa 0,7 až 1,2 j/ml. Avšak u těhotných žen s mechanickou chlopenní byl popsán při užívání nízkomolekulárního heparinu vysoký výskyt fatálních tromboembolických komplikací, a to až v 25%. Důvodem těchto tromboembolických komplikací může být nedostatečná průběžná aktivita anti-Xa,

kteřá nedosahuje terapeutického rozmezí při doporučeném vrcholovém anti-Xa (0,7–1,2 j/ml). (27). Nízkomolekulární heparin nesmí být v těhotenství podáván ženám s mechanickou chlopenní bez kontrol anti-Xa.

Po porodu by měl být podán nefrakcionovaný heparin v kontinuální infuzi opět za 4–6 hodin a přechod na warfarin by měl být proveden až po vyloučení rizika krvácení. Warfarin není kontraindikován v době kojení.

Perspektivy do budoucnosti

Po operacích chlopenní, zvláště po náhradách přetrvává riziko tromboembolie a krvácení. Tromboembolické příhody a krvácení v důsledku antikoagulační léčby zaujímají 75% všech komplikací mechanických chlopenních náhrad. Zatím chybí ideální protéza, která by nebyla trombogenní, i když výzkum materiálů se tímto směrem ubírá a trombogenicita nových protéz klesá. Zatím neznáme ideální antikoagulans a ideální antitrombotikum, které by zamezilo tromboemboliím a přitom neohrožovalo pacienta krvácením. I na poli farmakologie probíhá intenzivní výzkum. Slibné jsou výsledky s přímými inhibitory trombinu (dabigatran etexilate) a faktoru Xa (apixaban, rivoraxaban), zatím jsou však pro chlopenní náhrady ve fázi klinického zkoušení a nejsou povoleny pro léčbu pacientů po chlopenních náhradách. Jejich výhodou by měla být predikovatelná farmakodynamika, redukce interakcí s potravinami a léky a možnost fixních dávek bez monitorace. V literatuře je však již zmíněné varování při léčbě dabigatranem u pacientů při poranění, které může díky této léčbě pacienty ohrožovat na životě. Tyto léky nemají antidotum a neexistuje dostupná metoda pro zjištění úrovně antikoagulace, potože běžně dostupné testy jsou v normě (28).

Nejnovější výzkum na poli genetiky prokázal význam polymorfismu genu pro cytochrom P450 2C9 (CYP2C9) a vitamin K oxydoreduktázový komplex 1 (VKORC1) pro individuální odpověď na kumariny. Perspektivou do budoucnosti je dávkovací schéma, které by zahrnuje genotypizaci CYP2C9 a VKORC1 a mohlo by pomoci optimalizovat výběr úvodních dávek warfarinu, a tím redukovat komplikace spojené s úvodním dávkováním.

Zatím však nezbývá, než optimalizovat terapii na základě pečlivého zvažování rizik tromboembolie a krvácení a pečlivě pacienty monitorovat pomocí laboratorních testů tak, aby se vyloučilo kolísání hladin léků. Jako nejideálnější s nejmenšími výkyvy INR se ukazuje samostatná monitorace pacientem (self-monitoring) pomocí přístroje podobného glukometru (Coagu-Check). Pacient si sám odebere krev z prstu a pomocí papírku určí

INR a sám nebo po telefonické konzultaci s centrem si upravuje dávky warfarinu. Tato metoda není dosud široce rozšířena, ale je již s úspěchem používána a přispívá ke zlepšení kvality antikoagulace, tudíž snížení rizik a přináší i komfort pro pacienta, protože nemusí docházet na odběry krve do ordinace (29).

Závěrem je třeba zdůraznit, že největší riziko závažných komplikací antikoagulační léčby, ať již tromboembolických nebo krvácivých, je zřejmě tehdy, když INR často nebo na dlouhou dobu vybočí mimo hranice doporučeného terapeutického rozmezí. K minimalizaci komplikací antitrombotické léčby je nutná zvýšená odpovědnost lékařů první linie, jejich edukace a zlepšený praktický výcvik tak, aby bylo široce zajištěno individuální a adaptivní dávkování, které dále může přispět ke zlepšení kvality života pacientů s chlopenními protézami.

Literatura

1. Sun JC, Davidson MJ, Lamy A, et al. Antithrombotic management of patients with prosthetic heart valves: current evidence and future trends. *Lancet* 2009; 374: 565–576.
2. Popelová J, Benešová M, Brtko M, et al. Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu chlopenních srdečních vad v dospělosti, *Cor Vasa* 2007; 49(7–8): Kardio.
3. 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.
4. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: e1–148.
5. Focused update incorporated into the ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *JACC* 2008; 52: e1–142.
6. Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, et al. Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac Surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34: 73–92.
7. Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, et al. Antithrombotic Therapy in Valvular Heart Disease – Native and Prosthetic. *Chest* 2004; 126: 457S–482S.
8. Butchart EG. Antithrombotic management in patients with prosthetic valves: a comparison of American and European Guidelines. *Heart* 2009; 95: 136–430.
9. Brown ML, Park SJ, Sundt TM, Schaff HV. Early thrombosis risk in patients with biologic valves in the aortic position. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; Article in press. 1–4.
10. Kulik A, Rubens FA, Wells PS, et al. Early Postoperative Anticoagulation After Mechanical Valve Replacement: A Systematic Review. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 770–781.
11. Laplace G, Lafitte S, Labèque JN, et al. Clinical Significance of Early Thrombosis After Prosthetic Mitral Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1283–1290.
12. Russo A, Grigioni F, Avieron JF, et al. Thromboembolic complication after surgical correction of mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1203–1211.
13. Torella M, Torella D, Chiodini P. LOWERing the Intensity of oral anticoagulant Therapy in patients with bileaflet mechanical aortic valve replacement: Results from the „LOWERIN-G-IT Trial. *Am Heart J* 2010; 160: 171–178.
14. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, et al. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996; 335: 540–546.
15. Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003; 349: 1019–1026.
16. Sundt TM, Zehr KJ, Dearani JA, et al. Is early anticoagulation with warfarin necessary after bioprosthetic aortic valve replacement? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 1024–1031.
17. Colli A, et al. ACTION registry survey results, *Eur J Cardiothorac Surg* 33(2008): 531–536.
18. Brown ML, Park SJ, Sundt TM, et al. Early thrombosis risk in patients with biologic valves in the aortic position. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; Article in press: 1–4.
19. Colli A, D'Amico R, Mestres CA, et al. Is Early Antithrombotic Therapy Necessary after Tissue Mitral Replacement? *J Heart Valv Dis* 2010; 19: 405–411.
20. Meurin P, Tabet JY, Iliou MC, et al. Thromboembolic events early after mitral valve repair: Incidence and predictive factors Original Research Article. *International Journal of Cardiology*, 2008; 126: 45–52.
21. Asopa S, Patel A, Dunning J. Is short term anticoagulation necessary after mitral valve repair? *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2006; 5: 761–765.
22. Henneghan C, et al. A useful meta-analysis of the many trials of anticoagulation self monitoring with discussion of benefits and limitation in practice. *Lancet* 2006; 367: 404–4011.
23. Butchart EG, Gohlke-Bärwolf Ch, Antunes MJ, et al. Recommendations for the management of patients after heart valve Surgery. *Eur Heart J* 2005; 26: 2463–2471.
24. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2000; 160: 191–196.
25. Oakley C, Child A, Lung B, et al. Expert consensus document on management of cardiovascular disease during pregnancy. The task force on management of cardiovascular disease during pregnancy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 761–768.
26. Elkayam U. Valvular heart disease and pregnancy. Part II: Prosthetic valves. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 403–410.
27. Linda A. Barbour, Janet L. Oja, Lisa K. Schultz. A prospective trial that demonstrates that dalteparin requirements increase in pregnancy to maintain therapeutic levels of anticoagulation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2004; 3: 1024–1029.
28. Cotton BA, McCarthy JJ, Holcomb JB. Acutely injured Patients on Dabigatran. *N Engl J Med*. 2011; 21: 365.
29. Herijgers P, Verhamme P. Improving the quality of anticoagulation in patients with mechanical heart valves: what are we waiting for? *EHJ* 2007; 28: 2424–2426.

Článek přijat redakcí: 1. 12. 2011
Článek přijat k publikaci: 31. 1. 2012

MUDr. Miroslava Benešová

Kardiochirurgické oddělení, Nemocnice Na Homolce
Roentgenova 2, 151 19 Praha
miroslava.benesova@homolka.cz