

Prikaz primera/Case report

## NEUČINKOVITOST NIZKOMOLEKULARNEGA HEPARINA PRI PREPREČEVANJU TROMBOZE NA UMETNI MITRALNI ZAKLOPKI

LOW-MOLECULAR-WEIGHT HEPARIN TREATMENT FAILURE IN PREVENTION  
OF PROSTHETIC MITRAL VALVE THROMBOSIS

*David Šuran,<sup>1</sup> Vojko Kanič,<sup>1</sup> Tatjana Golob-Gulič,<sup>1</sup> Husam Franjo Naji,<sup>1</sup> Robert  
Lipovec<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Oddelek za kardiologijo in angiologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center  
Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

<sup>2</sup> Oddelek za kardiokirurgijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor,  
Ljubljanska 5, 2000 Maribor

---

### Izvleček

**Izhodišča** *Tromboza na umetni srčni zaklopki (TUSZ) je nevaren pooperativni zaplet po zamenjavi srčne zaklopke z umetno mehanično zaklopko. Incidenca znaša po različnih podatkih od 0,5–4 % letno pri umetni mitralni ali aortni zaklopki ob zdravljenju s kumarini. V literaturi ni opisanih večjih raziskav o primerljivosti protitrombotične zaščite s kumarini in nizkomolekularnimi heparini (NMH).*

**Prikaz primera** *V prispevku opisujemo primer bolnika s trombozo na umetni mitralni zaklopki ob neuspešnem antikoagulantnem zdravljenju z nizkomolekularnim heparinom (nadroparinom). Pri bolniku se je razvila klinična slika ponavljajočih se obsežnih obojestranskih pleuralnih izlivov. Diagnozo smo postavili s transezofagealnim ultrazvočnim pregledom. Zdravljen je bil kirurško, narejena je bila trombektomija na umetni zaklopki. Pooperativno se je klinično stanje bistveno izboljšalo. Mesec dni kasneje je bolnik umrl zaradi pljučnice s septičnim potekom.*

**Zaključki** *Naš primer bolnika opozarja na dejstvo, da zaenkrat o učinkovitosti večmesečne protitrombotične zaščite z NMH pri bolnikih z umetnimi srčnimi zaklopkami še ni dovolj dokazov, podprtih z večjimi randomiziranimi raziskavami. Pri teh bolnikih bi lahko bila zamenjava kumarinskih pripravkov z NMH povezana s povečanim tveganjem za trombotične zaplete na umetni zaklopki.*

**Ključne besede** *nizkomolekularni heparin; tromboprofilaksa; umetna mitralna zaklopka; pleuralni izliv*

---

### Abstract

**Background** *Prosthetic heart valve thrombosis (PHVT) represents a dangerous postoperative complication following prosthetic heart valve replacement. Incidence varies according to different data from 0.5–4 % per year following mitral or aortic valve replacement in spite of adequate oral anticoagulation with coumarins.*

**Case report** *We are presenting a case of prosthetic mitral valve thrombosis as a result of 6-month low-molecular-weight heparin (LMWH) (nadroparine) treatment failure. Our patient presented with clinical picture of massive and recurrent bilateral pleural effusions and sub-*

---

### Avtor za dopisovanje / Corresponding author:

David Šuran, dr. med., Klinika za interno medicino, Oddelek za kardiologijo in angiologijo, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor, e-mail: david.suran@triera.net

---

*sequent development of acute left-sided heart failure. Diagnosis was made with transesophageal ultrasound examination. The patient underwent surgical thrombectomy and recovered completely. He died a month later because of pneumonia with septic complications and multiorgan failure.*

**Conclusions** *Our case raises suspicion that the use of LMWHs as an alternative anticoagulant for long-term antithrombotic prophylaxis in patients with prosthetic heart valves carries an increased risk of PHVT. There is a lack of larger randomised trials comparing the safety of LMWH and coumarin anticoagulation in patients with prosthetic heart valves.*

**Key words** *low-molecular-weight heparin; thromboprophylaxis; prosthetic mitral valve; pleural effusion*

## Uvod

Tromboza na umetni srčni zaklopki (TUSZ) je nevaren pooperativni zaplet po zamenjavi srčne zaklopke z umetno mehanično zaklopko. Incidenca znaša kljub zdravljenju s kumarini po različnih podatkih od 0,5–4 % letno pri umetni mitralni ali aortni zaklopki, bistveno večja je pri umetni trikuspidalni zaklopki.<sup>1</sup> Kot preventiva tromboze na umetni mitralni zaklopki se je pooperativno uveljavila antikoagulantna zaščita s kumarini s ciljnim terapevtskim INR (international normalized ratio) med 2,5 in 3,5. Učinkovitost NMH pri preprečevanju trombotičnih zapletov na mehaničnih zaklopkah še ni popolnoma pojasnjena. V literaturi so opisani posamezni primeri TUSZ pri zdravljenju z NMH, ni pa večjih randomiziranih raziskav, ki bi primerjale učinkovitost zdravljenja s kumarinskimi in heparinskimi pripravki. V prispevku bomo prikazali primer bolnika z umetno mehanično mitralno zaklopko, pri katerem se je 6-mesečno protitrombotično zdravljenje z NMH (nadroparinom) izkazalo kot neučinkovito, razvila se je TUSZ s klinično sliko ponavljajočih se plevralnih izlivov in končno še z znaki akutnega srčnega popuščanja.

## Prikaz primera

78-letnemu bolniku so decembra 2004 zamenjali mitralno zaklopko z umetno zaklopko vrste St. Jude Medical (št. 29) in opravili plastiko trikuspidalne zaklopke. V našo bolnišnico je bil sprejet maja 2006 zaradi nekaj dni trajajočega težkega dihanja in povišane telesne temperature do 38 °C.

Zaradi umetne mitralne zaklopke je bolnik 12 mesecev po operativnem posegu prejel antikoagulantno zaščito z varfarinom, ki pa je bila kasneje zaradi večje krvavitve iz razjed na želodčni sluznici prehodno zamenjana z NMH (nadroparinom). NMH je bolnik prejel v terapevtskem odmerku neprekinjeno 6 mesecev (Fraxiparine forte 80 mg/24 ur, teža bolnika ob sprejemu 82 kg).

Laboratorijsko smo ob sprejemu ugotovili znižano koncentracijo kisika v arterijski krvi (pO<sub>2</sub> 8,6 Kpa, SpO<sub>2</sub> 92 %), povišane vnetne označevalce (levkociti  $9,45 \times 10^9/L$ , od tega nevtrofilni granulociti 71 %, CRP 173 mg/L), povišane dušične retente (urea 13,4 mmol/L, kreatinin 146  $\mu\text{mol/L}$ ), krvni sladkor 5,8 mmol/L. Na rentgenski sliki pljuč in srca je bil prisoten zastoj v

pljučnem žilju, obsežen plevralni izliv obojestransko in obojestranska zastojna pljučnica (Sl. 1).



Sl. 1. Rentgenogram pljuč in srca ob sprejemu. Obsežen obojestranski plevralni izliv in obojestranski vnetni infiltrati.

Figure 1. Chest X-ray at admission. Massive bilateral pleural effusions and bilateral infiltrations.

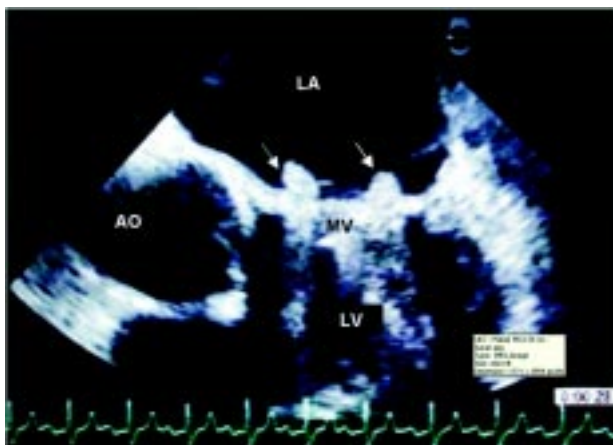
Uvedli smo antibiotično zdravljenje ter opravili obojestransko izpraznilno plevralno punkcijo (1600 ml). Bolnik se je po punkciji klinično takoj popravil. Menili smo, da so plevralni izlivi posledica obojestranske pljučnice, vendar smo z laboratorijsko analizo plevralnega punktata ugotovili, da izliv ni eksudat, pač pa transudat (bister, levkociti 0, proteini 12 g/L, albumini 6 g/L, LDH 1,40  $\mu\text{mol/L}$ ). Citološka analiza ni pokazala malignih celic v punktatu (1. do 2. razred malignosti).

Zaradi suma na slabše delovanje umetne mitralne zaklopke smo v tedenskih presledkih trikrat ponovili transtorakalno ehokardiografijo (TTE), ki pa v prvih tednih hospitalizacije ni pokazala pomembne patologije na zaklopki, iztisni delež levega prekata je bil normalen (60 %). Diferencialno diagnostično smo izključevali maligno in avtoimuno bolezen. Z računalniško tomografijo prsnega koša smo izključili neoplastični proces v prsni votlini. Vnetni označevalci so se ob antibiotičnem zdravljenju postopno normalizira-

li, ugotovili smo normalne vrednosti tumorskih označevalcev: prostatičnega specifičnega antigena (PSA), alfa fetoproteina (AFP), karcinoembrionalnega antigena (CEA), karbohidratnega antigena 19-9 (CA19-9), prav tako nismo ugotovili povišanih titrov protitjedrnih protiteles (ANA) in protiteles, usmerjenih proti nevtrofilnim granulocitom (ANCA).

Obsežni obojestranski plevralni izlivi (več litrov) so se ponavljali, naredili smo obojestransko plevralno drenažo. Bolnika smo premestili na oddelek za pljučne bolezni, kjer so izključili pljučni vzrok za bolnikove težave: dodatno so izključili tuberkulozni plevritis z mikroskopskim pregledom transudata, amplifikacijskim testom in kulturo na mikobakterijo tuberkuloze, ponovili so tudi citološki pregled transudata, ki ponovno ni pokazal malignih celic in bolnika premestili nazaj na naš oddelek.

Ob obojestranski plevralni drenaži bolnik prehodno ni navajal težav z dihanjem, pač pa je vsakodnevno po drenažah nateklo od 1,5 do 3 l transudata. Po skupno 8 tednih hospitalizacije se je bolnikovo stanje pričelo močno slabšati, že v mirovanju je postajal dispnoičen kljub torakalnemu dreniranju. Šele takrat smo s kontrolno TTE ugotovili znake težje zožitve na umetni mitralni zaklopki, s kontinuirano dopplersko ehokardiografijo pa smo ugotovili pospešeno hitrost pretoka krvi čez umetno mitralno zaklopko do 2,9 m/s, najvišji gradient tlaka na zaklopki je znašal 33 mmHg, na zaklopki je bila prisotna tudi pomembna insuficienca. Izračunana površina ustja mitralne zaklopke se je močno zmanjšala (1 cm<sup>2</sup>). Sistolična funkcija levega prekata je bila dobra, iztisni delež levega prekata je bil izračunan po Simpsonovi metodi in je še vedno znašal 60 %. S transezofagealnim ultrazvokom (TEE) smo ugotovili hiperehogeno homogeno strukturo s



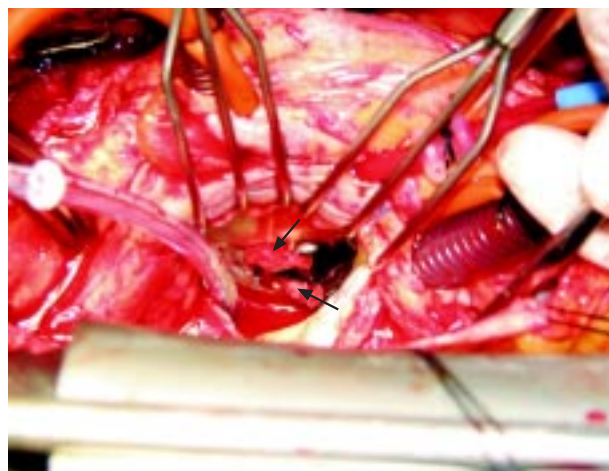
Sl. 2. Transezofagealni ultrazvočni prikaz trombotičnih mas na umetni mitralni zaklopki. LA – levi atrij, LV – levi ventrikel, Ao – aorta, MV – mitralna zaklopka, puščice – trombotske mase na umetni mitralni zaklopki.

Figure 2. Transesophageal ultrasound image showing thrombotic masses on prosthetic mitral valve. LA – left atrium, LV – left ventricle, Ao – aorta, MV – mitral valve, arrows – thrombotic masses on prosthetic mitral valve.

površino 10 × 8 mm na atrijski strani obeh lističev umetne mitralne zaklopke; gibljivost lističev zaklopke je bila močno zavrta (Sl. 2). Postavljen je bil sum na trombozo umetne mitralne zaklopke. Bolnik je postal tlačno nestabilen, potreboval je infuzije tekočin, prehodno pa tudi inotropno in vazoaktivno podporo ob spremljanju centralnega venskega tlaka in urnih diurez.

Ves čas zdravljenja je prejemal antikoagulantno zdravljenje z nadroparinom v terapevtskem odmerku (Fraparine 80mg/12 ur s.c.).

Zaradi težje zožitve umetne mitralne zaklopke in suma na trombozo na zaklopki smo se odločili za operativno zdravljenje. Za trombolitično zdravljenje se zaradi starosti bolnika in ocenjene velikosti mas na zaklopki nismo odločili. Med operacijo je bil odstranjen tromb z umetne zaklopke, gibljivost lističev je bila po odstranitvi tromba neovirana, zato se kirurg za zamenjavo zaklopke ni odločil (Sl. 3). Po operativnem posegu so plevralni izlivi postopno izzveneli in bolnik je bil odpuščen domov. Mesec dni po kirurškem posegu smo bolnika ponovno sprejeli zaradi obsežne pljučnice. Bolnik je zaradi sepse z večorgansko odpovedjo umrl.



Sl. 3. Pogled na umetno mitralno zaklopko s trombotičnimi masami na lističih zaklopke (puščice).

Figure 3. Intraoperative view of prosthetic mitral valve showing thrombotic masses on the leaflets of the valve (arrows).

## Razpravljanje

V prispevku smo opisali primer subakutne tromboze na mehanski mitralni zaklopki ob večmesečni protitrombotični zaščiti z NMH (nadroparinom). Pri bolniku se je razvila počasi napredujoča klinična slika ponavljajočih se plevralnih izlivov s postopoma nastajajočo hemodinamsko prizadetostjo, diagnozo smo potrdili šele po več tednih zdravljenja s transezofagealnim ultrazvočnim pregledom srca. Podobni klinični potek opisujejo tudi drugi avtorji, opisani pa so tudi primeri akutne srčne dekompenzacije s pljučnim edemom in kardiogenim šokom ob sprejmu.<sup>2</sup>

Pri preprečevanju TUSZ se je kot najbolj preizkušeno uveljavilo dobro urejeno antikoagulantno zdravljenje s kumarini. Kot najpogostejši vzrok TUSZ se omenja neustrezno urejen INR pod 2,5.<sup>3</sup> Naš bolnik je tako 12 mesecev po zamenjavi mitralne zaklopke prejemal varfarin ob rednih kontrolah INR. Nato smo zdravljenje z varfarinom zaradi večje krvavitve iz prebavil (erozivna gastropatija) zamenjali z NMH (nadroparinom) v terapevtskem odmerku. V literaturi so opisani številni primeri zadovoljive nekajdnevne in večmesečne antikoagulantne zaščite z NMH pri bolnikih z umetno srčno zaklopko.<sup>4,5</sup> Montalescot in sod. so v večji raziskavi ugotovili primerljivo in ustrezno učinkovitost 14-dnevne antikoagulantne zaščite z nefrakcioniranim standardnim heparinom in NMH pri preprečevanju TUSZ.<sup>5</sup> Drugi avtorji opozarjajo na pomanjkanje večjih randomiziranih raziskav pri primerjavi učinkovitosti zdravljenja s heparinskimi in kumarinskimi antikoagulantni, prav tako ni podatkov o morebitnih razlikah pri uporabi različnih vrst NMH.<sup>6-9</sup> Opisani so namreč številni posamezni primeri TUSZ pri antikoagulantnem zdravljenju z enoksaparinom, večinoma pri nosečnicah, ki so nagnjene k povečanemu strjevanju krvi.<sup>6-9</sup> Ameriška agencija za hrano in zdravila (FDA) tako celo odsvetuje uporabo enoksaparina za preprečevanje TUSZ.<sup>10,11</sup> Naš bolnik je prejemal nadroparin v terapevtskem odmerku, vzrokov za morebitno povečano nagnjenost k strjevanju krvi pa nismo ugotovili.

Večina avtorjev ne navaja pomembnih razlik v trombogenosti različnih tipov mehaničnih zaklopk,<sup>12,13</sup> nekateri pa nakazujejo možnost manjše trombogenosti novejših dvolistne mehanične zaklopke St. Jude Medical, ki je bila uporabljena tudi pri našem bolniku.<sup>14</sup> Demirag in sod. opisujejo 1,86 % incidenco tromboze na umetni mitralni zaklopki tipa St. Jude v 15 letih pri opazovani skupini 276 bolnikov ob antikoagulantnem zdravljenju s kumarini,<sup>15</sup> v literaturi pa so opisani tudi posamezni primeri tromboze na St. Jude zaklopki ob protitrombotični zaščiti z NMH.<sup>9</sup>

Pri našem bolniku se TUSZ ni pojavila takoj po uvedbi NMH, ampak šele po 6-mesečnem zdravljenju. Večina bolnikov (87 %) doseže ciljno anti-Xa aktivnost (0,5–1 IU/ml) že drugi dan zdravljenja z NMH, ni pa ustreznih podatkov o aktivnosti anti-Xa po večmesečnem zdravljenju z NMH.<sup>9</sup>

Naš primer bolnika opozarja na dejstvo, da učinkovitost večmesečne protitrombotične zaščite z NMH pri bolnikih z umetnimi srčnimi zaklopkami ni dovolj raziskana. V literaturi ni opisanih večjih randomiziranih raziskav, ki bi primerjale učinkovitost kumarinov in

NMH pri preprečevanju TUSZ, prehod na antikoagulantno zdravljenje z NMH pri teh bolnikih bi lahko pomenil povečano tveganje za trombotične zaplete na umetni zaklopki. Pomembno je, da pri bolniku z umetno srčno zaklopko kljub protitrombotični zaščiti ob razvijajoči se sliki pleuralnih izlivov, dispneje z ali brez znakov akutnega srčnega popuščanja pomislimo na TUSZ.

## Literatura

1. Caceres-Loriga FM, Perez-Lopez H, Santos-Gracia J, Morlans-Hernandez K. Prosthetic heart valve thrombosis: pathogenesis, diagnosis and management. *Int J Cardiol* 2006; 110: 1–6.
2. Shapira Y, Hirsch R, Jortner R, Nili M, Vidne B, Sagie A. Prosthetic heart valve thrombosis: a 3-year experience. *Harefuah* 1997; 133: 169–73, 246.
3. Durrleman N, Pellerin M, Bouchard D, Hebert Y, Cartier R, et al. Prosthetic valve thrombosis: twenty-year experience at the Montreal Heart Institute. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 1388–9.
4. Hammerstingl C, Tripp C, Schmidt H, von der Recke G, Omran H. Periprocedural bridging therapy with low-molecular-weight heparin in chronically anticoagulated patients with prosthetic mechanical heart valves: experience in 116 patients from the prospective BRAVE registry. *J Heart Valve Dis* 2007; 16: 285–92.
5. Montalescot G, Polle V, Collet JP, Leprince P, Bellanger A, Gandjbakhch I, Thomas D. Low molecular weight heparin after mechanical heart valve replacement. *Circulation* 2000; 101: 1083–6.
6. Mahesh B, Evans S, Bryan AJ. Failure of low-molecular-weight heparin in the prevention of prosthetic mitral valve thrombosis during pregnancy: case report and a review of options for anticoagulation. *J Heart Valve Dis* 2002; 11: 745–50.
7. Lev-Ran O, Kramer A, Gurevitch J, Shapira I, Mohr R. Low-molecular-weight heparin for prosthetic heart valves: treatment failure. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 264–5.
8. Leyh RG, Fischer S, Ruhparwar A, Haverich A. Anticoagulation in pregnant women after artificial heart valve replacement: is low-molecular-weight heparin an alternative? *Z Kardiol* 2002; 91: 297–303.
9. Stamou SC, Lefrak EE. Delayed presentation of low molecular weight heparin treatment failure in a patient with mitral valve prosthesis. *J Card Surg* 2007; 22: 61–2.
10. Nader F. 2002 Safety Alert-Lovenox. Dosegljivo na: <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2002/lovenox.htm>
11. Roos-Hesslink JW, Meijboom FJ, Leebeek FW, de Groot CJ. Pregnancy and the mechanical prosthetic valve: dilemmas about the choice of antithrombotic prophylaxis. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007; 151: 389–94.
12. Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1996; 35: 407–16.
13. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 1994; 89: 635–641.
14. Taylor KM. A cardiac surgeon's perspective. *J Heart Valve Dis* 1995; Suppl 1: S7–8.
15. Demirag MK, Keceligil HT, Kolbakir F. Late-term results of mitral valve replacement with St. Jude Medical mechanical valve prosthesis: Samsun experience. *Acta Cardiol* 2006; 6: 537–44.