

Mechanical prosthetic valve thrombosis

Trombóza mechanickej chlopňovej protézy

Stanislava Buday Bujňáková

I. kardiologická klinika UPJŠ LF a VÚSCH, a. s., Košice, Slovenská republika

Buday Bujnakova S. **Mechanical prosthetic valve thrombosis.** Cardiology Lett. 2025;34(2):101–112

Abstract. Prosthetic valve thrombosis is a rare but serious complication of valve replacement, most often encountered with mechanical prostheses. The significant morbidity and mortality associated with this condition warrants rapid diagnostic evaluation. However, diagnosis can be challenging, mainly because of variable clinical presentations and the degree of valvular obstruction. Trans-thoracic and transoesophageal echocardiography, fluoroscopy, and computed tomography represent the main diagnostic procedures. Although surgical treatment is usually preferred in cases of obstructive prosthetic valve thrombosis, optimal treatment remains controversial. The different therapeutic modalities available for prosthetic valve thrombosis (heparin treatment, fibrinolysis, surgery) will be largely influenced by the presence of valvular obstruction, by valve location (left- or right-sided), and by clinical status. Hence, treatment of an obstructive left-sided prosthetic valve thrombosis will differ from that of non-obstructive or right-sided prosthetic valve thrombosis. The purpose of this work is to review the physiopathology, diagnosis and treatment of prosthetic valve thrombosis. Fig. 6, Tab. 2, Ref. 43, on-line full text (Free, PDF), www.cardiologyletters.sk

Keywords: mechanical valve – thrombosis – thrombolysis

Buday Bujňáková S. **Trombóza mechanickej chlopňovej protézy.** Cardiology Lett. 2025;34(2):101–112

Abstrakt. Trombóza chlopňovej protézy je zriedkavá, ale závažná komplikácia po náhrade chlopne, s ktorou sa najčastejšie stretávame pri mechanických protézach. Významná morbidita a mortalita spojená s týmto stavom si vyžaduje rýchle diagnostické vyhodnotenie. Diagnostika však môže byť náročná, najmä kvôli rôznym klinickým prejavom a stupňu obštrukcie chlopne. Transtorakálna a transezofágová echokardiografia, počítačová tomografia, fluoroskopia predstavujú kľúčové diagnostické kroky. Hoci sa v prípadoch obštrukčnej trombózy protetickej chlopne zvyčajne uprednostňuje chirurgická liečba, optimálna liečba zostáva kontroverzná. Rôzne terapeutické modality dostupné pri trombóze protetickej chlopne (liečba heparínom, trombolýza, chirurgický zákrok) sú do značnej miery ovplyvnené prítomnosťou obštrukcie chlopne, umiestnením chlopne (ľavostranné alebo pravostranné oddiely srdca) a klinickým stavom. Preto sa liečba obštrukčnej trombózy ľavostrannej protetickej chlopne odlišuje od liečby neobštrukčnej alebo pravostrannej trombózy protetickej chlopne. Účelom tejto práce je prehľad fyziopatológie, diagnostiky a liečby trombózy protetickej chlopne. Obr. 6, Tab. 2, Lit. 43, on-line full text (Free, PDF), www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: mechanická chlopňa – trombóza – trombolýza

Chirurgická náhrada alebo plastika chlopne je primárnou terapeutickou voľbou u pacientov so závažným chlopňovým ochorením. Kardiochirurgické riešenie je aj v súčasnosti zlatým štandardom v liečbe ochorení srdcových chlopní, uvádza sa, že mechanické chlopne (z angl. mechanical valve – MV) sú najlepšou voľbou pre mladých pacientov a u pacientov s nízkym až stredným chirurgickým rizikom. MV sa vyznačujú dlhou životnosťou a zlepšením dlhodobého prežívania v porovnaní s inými druhmi chlopní (1).

Ako je už všeobecne známe, mechanické chlopne, hoci sú odolnejšie a majú dlhšiu životnosť ako bioprotézy, majú aj väčší trombogénny potenciál a vyžadujú celoživotnú antikoagulačnú liečbu (2). Trombóza MV je zriedkavá komplikácia, no patrí medzi najčastejšie komplikácie po náhrade poškodenej srdcovej chlopne. Dysfunkciu MV môžu zapríčiniť štyri hlavné fenomény (3):

1. Trombóza
2. Vrastanie panusu
3. Degenerácia
4. Endokarditída

Vznik trombu môže byť podmienený súhrou zmien na povrchoch (nedostatočná epitelizácia), v hemostáze (hyperkoagulačný stav) a v hemodynamike (spomalený tok krvi, nesprávna funkcia alebo pozícia protézy). Najčastejšou príčinou vzniku trombózy je nedostatočná antikoagulačná liečba, preto je veľmi dôležité pri odoberaní anamnézy na to myslieť a cielene pátrať po situáciách, pri ktorých mohol pacient antikoagulačnú liečbu prerušiť.

Faktormi zvyšujúcimi riziko vzniku trombózy sú predsieňová fibrilácia (FiP), súčasná náhrada viacerých chlopní, nízky srdcový výdaj a vytvorený panus. Vytvorenie trombu môže prebiehať aj dlhší čas, čo dokazujú histologické nálezy organizovaných viacvrstvových trombov z extrahovaných chlopní (1).

Za ostatných 50 rokov bolo na svete implantovaných približne 4 milióny mechanických chlopní a odhaduje sa, že sa ich počet ešte zvýši až na 850 000/ročne do roku 2050 (4). V dôsledku starnutia populácie a nárastu degeneratívnych ochorení srdcových chlopní sa počet implantovaných MV zvyšuje. V industriálnych krajinách sú najčastejšou príčinou degeneratívne zmeny súvisiace s vekom, kým v rozvojových krajinách stále dominuje reumatická etiológia (5).

Suboptimálna antikoagulácia je najčastejším zdrojom trombózy MV. Riziko trombózy sa exponenciálne zvyšuje s poklesom INR (International Normalised Ratio – Medzinárodný normalizovaný pomer – pomer času zrážania krvi pacienta v porovnaní s časom zrážania normálnej plazmy). Prechodne nízke hodnoty INR však automaticky nevedú k trombóze chlopne (6). Na vznik trombózy MV (s alebo bez systémovej embolizácie) je pravdepodobne nevyhnutný akýsi „spúšťací podnet“, ako napríklad infekcia (zápal tkaniva, Covid-19), ktorá aktivuje koagulačnú kaskádu (7).

Incidencia trombózy MV je zriedkavá, no predstavuje život ohrozujúce komplikácie. Odhadovaná ročná miera trombózy MV sa pohybuje od 0,1 % do 5,7 %, s najvyšším rizikom v prvých troch mesiacoch po operácii, pričom vyššia miera sa pozoruje pri špecifických dizajnoch chlopní a najmä pri chlopniach v mitrálnej a trikuspidálnej pozícii v porovnaní s náhradami v aortálnej pozícii (8, 9). Vo všeobecnosti možno povedať, že trombóza častejšie vzniká v pravostranných oddieloch srdca kvôli nízkotlakovému prietoku v pravej komore. Relatívne riziko trombózy je pri chlopniach v trikuspidálnej pozícii 20-násobne vyššie oproti mitrálnej pozícii, v ktorej je 2- až 3-krát vyššie oproti aortálnej (10).

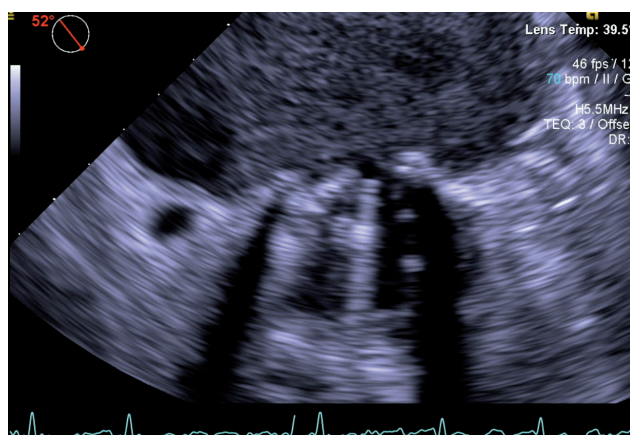
Manifestácia trombózy MV, od akútnej až po chronickú, má široké spektrum symptomatológie a je do veľkej miery ovplyvnená intenzitou a stupňom výslednej obštrukcie chlopne a regurgitácie či stenózy. Nástup symptómov môže byť postupný v dôsledku pomaly sa zväčšujúceho trombu alebo náhly v dôsledku obmedzenia pohybov krídeliek MV. Porucha prietoku sa manifestuje obrazom srdcového zlyhávania a je spôsobená zníženou pohyblivosťou krídeliek MV, ktoré môžu byť znehybnené v otvorenej alebo v horšom prípade v zatvorenej pozícii. Obštrukčná trombóza MV sa často prejavuje symptómami od prejavov dekompenzácie srdcového zlyhávania až po kardiogénny šok, najmä ak je diagnostika oneskorená. Najčastejšie sa v praxi stretávame so slabou adherenciou k liečbe, krátkodobým prerušením antikoagulačnej liečby alebo subterapeutickou či neúčinnou antikoguláciou. Pri fyzikálnom vyšetrení sa stretávame s charakteristickým oslabeným alebo úplne vymiznutým tikaním krídeliek chlopne, spojeným s otváraním a zatváraním chlopne, ďalšou známkou je novovzniknutý šelest, známky pľúcneho edému a srdcového zlyhávania a následky pľúcneho, respektíve systémového tromboembolizmu (11).

Akútna ischemická cievna mozgová príhoda (CMP) je najčastejším prejavom embolizácie ľavostrannej protézy. Diagnostika vo veľkej miere závisí od vyslovenia podozrenia a v urýchlenej diagnostike pomocou zobrazovacích metód, pričom každá modalita má svoje výhody aj obmedzenia, pretože každá takáto príhoda sa má považovať za súvisiacu s protetickou chlopňou až kým sa nepreukáže iná príčina. Embolická príhoda môže byť príčinou aj akútneho koronárneho syndrómu (AKS), preto je u pacienta s mechanickou protézou v aortálnej pozícii veľmi prínosné pred selektívnou koronarografiou (SKG) doplniť transezofágové echokardiografické vyšetrenie (TEE), za účelom vylúčenia trombózy chlopne, ak to klinický stav dovolí a nie je prítomný STEMI (ST-elevation myocardial infarction – infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu) (12).

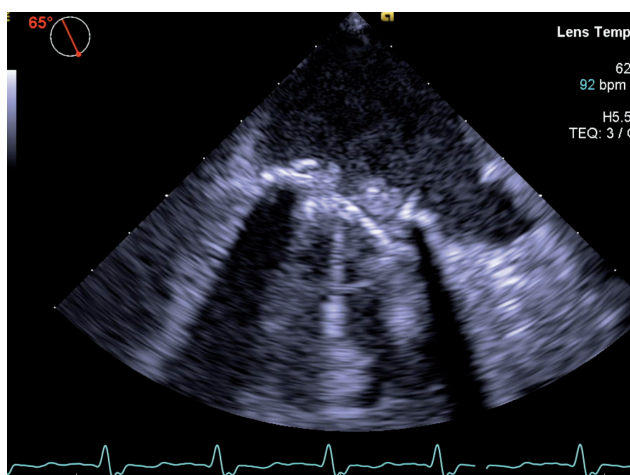
Základným pilierom diagnostiky trombózy MV je transtorakálne echokardiografické vyšetrenie (TTE), ktoré dokáže identifikovať zvýšený gradient na protetických chlopniach, prítomnosť obliterujúcej masy na protetickej chlopni (homogénna masa podobnej echogenity ako myokard, ktorá môže byť mobilná) a obmedzenú pohyblivosť diskov (**obrázok 1**). Spolu s hodnotou INR pod 2,5 sú tieto parametre nezávislými prediktormi pre trombózu MV (12, 13). Iniciálne hodnotenie MV pomocou dvojrozmernej (2D) alebo trojrozmernej (3D) echokardiografie sa zameriava na vzhľad chlopne, pohyblivosť cípov a prítomnosť/neprítomnosť trombu.

Transezofágová echokardiografia je kľúčová pri diagnostike trombózy MV (**obrázky 1, 2, 3, 4**). TEE vyšetrením dokážeme hodnotiť veľkosť, mobilitu a lokalizáciu trombu a pomáha pri rozhodovaní o liečbe. U väčšiny typov protéz možno zobrazit' aj pohyblivosť kridieliek a pri správnom použití dokáže znížiť potrebu alternatívnych vyšetrení. TEE by sa mala rutinne realizovať u všetkých pacientov s MV po tromboembolickej príhode. Rovnako je nezastupiteľná aj pri pátraní po trombe v ušku ľavej predsieni, ktorý je kontraindikáciou pre trombolytickú liečbu (14).

Obštrukciu chlopne možno spoľahlivo hodnotiť aj pomocou farebného dopplera. Manifestuje sa zvýšeným prietokom krvi vychádzajúcim z obštrukcie, ktorý je úmerný stupňu závažnosti. Prietok cez chlopňu môže byť obmedzený alebo nevizualizovateľný, čo je indikátorom obmedzenia cípov a pravdepodobnej trombózy (15). Pri



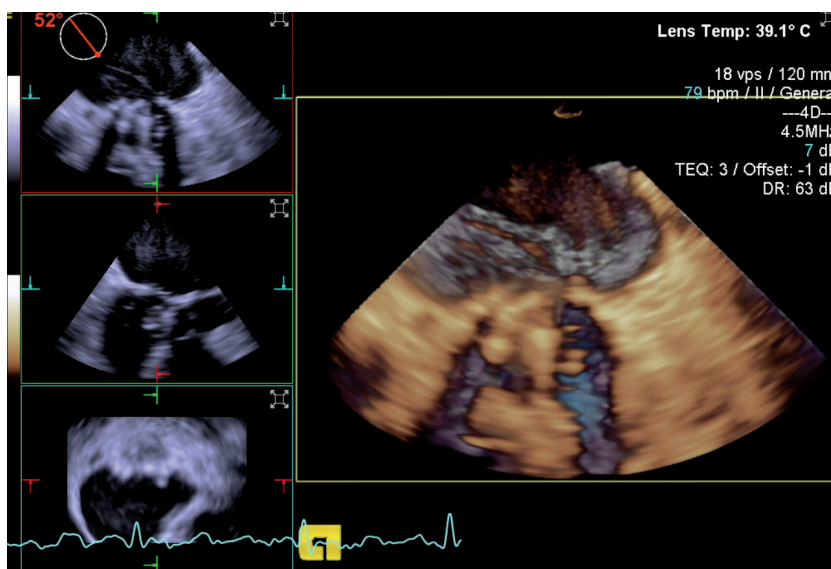
Obrázok 1 Dvojdimenzionálna transezofágová echokardiografia – obmedzený pohyb 1 z kridieliek na protetickej náhrade (zdroj: databáza VÚSCH)



Obrázok 2 Dvojdimenzionálna transezofágová echokardiografia – trombotické masy na protetickej náhrade mitrálnnej chlopne (zdroj: databáza VÚSCH)

neadekvátnom uzavretí chlopne môže byť prítomná aj abnormálna regurgitácia. Táto regurgitácia môže byť buď transvalvulárna alebo paravalvulárna, pričom transvalvulárna môže byť spôsobená zhoršeným pohybom cípov chlopne v dôsledku vegetácie, panusu alebo trombu, ktoré znemožňujú adekvátne zatvorenie chlopne.

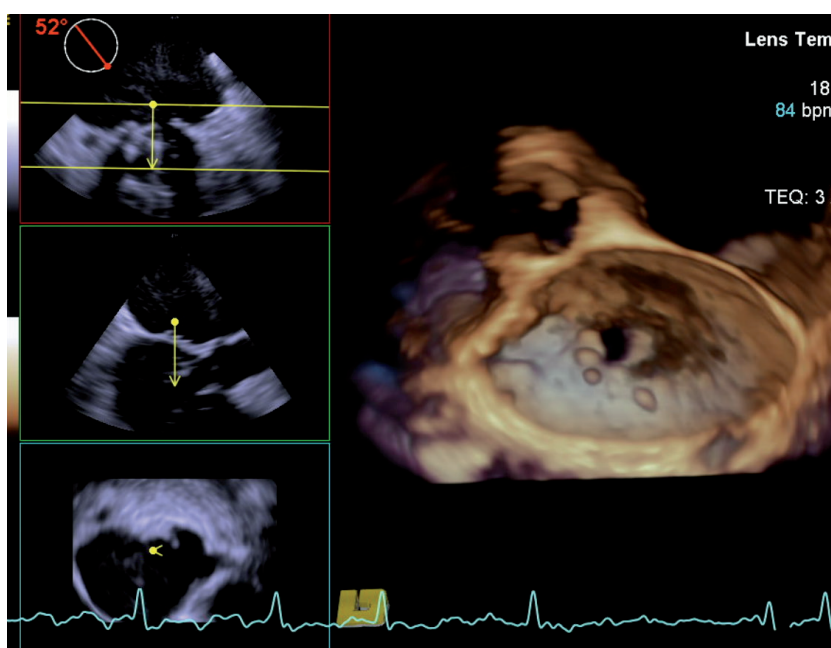
Transvalvulárny gradient hodnotený cez protetickú chlopňu je určený veľkosťou efektívnej plochy ústia (EOA), objemom krvi a prírastkom času, za ktorý je krv vytlačená. Takže prítomnosť obštrukcie a jej závažnosť, regurgitačný objem, srdcový výdaj a srdcová frekvencia,



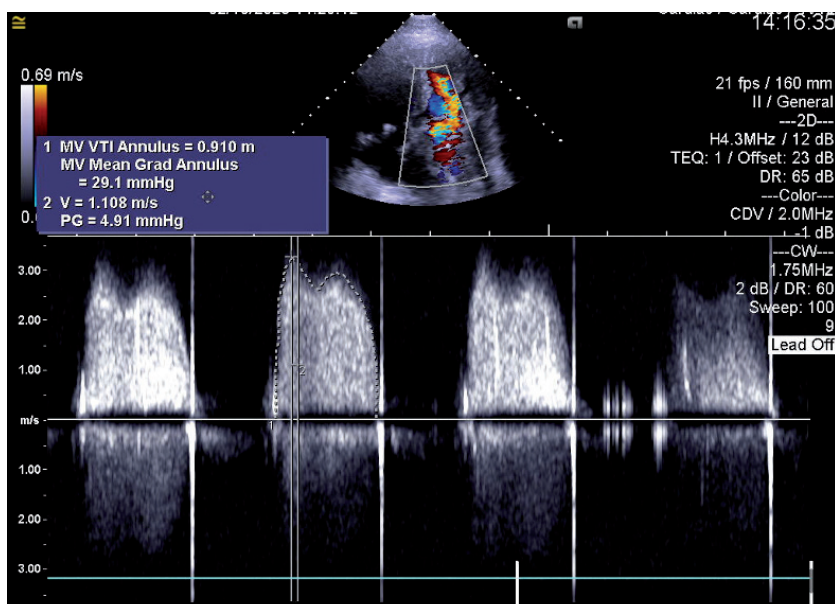
Obrázok 3 Trojdimenzionálna transezofágová echokardiografia – obmedzený pohyb 1 z krídeliek na protetickej náhrade (zdroj: databáza VÚSCH)

všetky tieto faktory ovplyvňujú transvalvulárny gradient (obrázok 5). Všetky mechanické protézy majú inherentne transvalvulárne gradienty vyššie ako pri zdravej natívnej chlopni a predpokladaný gradient je špecifický

pre typ a veľkosť chlopne. Obštrukcia MV je zvyčajne definovaná ako priemerné zvýšenie transvalvulárneho gradientu o viac ako 50 % v porovnaní s pooperačnou východiskovou hodnotou (12).



Obrázok 4 Trojdimenzionálna transezofágová echokardiografia – obmedzený pohyb 1 z krídeliek na protetickej náhrade (zdroj: databáza VÚSCH)

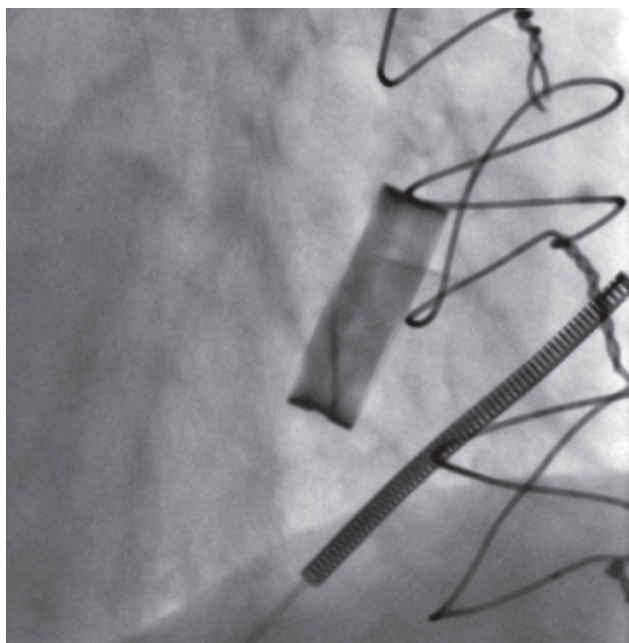


Obrázok 5 Spektrálny Doppler. Obštrukcia na mechanickej protéze v mitrálnej pozícii (zdroj: databáza VÚSCH)

Skioskopia je historicky základné vyšetrenie, navyše je to neinvazívna metóda na hodnotenie pohybu cípov MV, ktorá dokáže pri mechanických protézach stále priniesť rozhodujúce informácie (obrázok 6). Má zásadný význam najmä u pacientov, u ktorých je vizualizácia chlopne pomocou TTE suboptimálna alebo nekonkluzívna, a to najmä pri súčasných dvojdiskových MV, pri ktorých možno v tangenciálnych projekciách názorne vizualizovať pohyb krídeliek (16). V prípade dvojdiskových protéz môžu byť disky vizualizované priamo, otváracie a zatváracie uhly možno merať v ortogonálnom zobrazení a následne ich možno porovnať s „normálnymi“ uhlami uvádzanými každým výrobcom chlopne. Touto metódou je možné fluoroskopicky diagnostikovať trombózu MV pri ľavostrannom postihnutí s 87 % senzitivitou a 78 % špecificitou (17). Vzhľadom na to, že fluoroskopicky nie je možné zobrazit štruktúru, ktorá spôsobuje obštrukciu na protéze, nie je možné ani rozlíšiť trombus od panusu, rovnako ako odhaliť trombózu, ak táto nespôsobuje obštrukciu a tiež hodnotiť funkciu protézy u výrobcov, ktorí používajú disky z röntgenovo nekontrastných materiálov. V uskutočnených štúdiách bol obmedzený pohyb krídeliek zistený v 100 % prípadoch s následne potvrdenou trombózou MV (18, 19).

V prípade pacientov, u ktorých echokardiografia a fluoroskopia neboli konkluzívne, je vhodné na ďalšiu

diagnostiku použiť multidetektorové CT (počítačová tomografia), ktorým je možné merať aj stupeň reštrikcie krídeliek chlopne. Rovnako môže CT poskytnúť užitočné dodatočné informácie na určenie najpravdepodobnej-



Obrázok 6 Skioskopia. Obmedzený pohyb krídeliek mechanickej protézy v mitrálnej pozícii (zdroj: databáza VÚSCH)

šej príčiny obštrukcie protézy v prípadoch, kedy TTE vyšetrením nebolo možné určiť príčinu dysfunkcie (20). Etiológiu obštrukcie chlopne možno určiť aj pomocou zhodnotenia kvality signálu, teda diferenciáciu trombu od panusu. Cutoff hodnota viac ako 145 HU (Hounsfieldové jednotky) svedčia skôr pre panus a hodnoty pod túto hranicu skôr svedčia pre trombus. CT kvalitne a spoľahlivo zobrazuje mechanické dvojdiskové protézy novej generácie na rozdiel od starých jednodiskových typov, ktoré sú zatienené veľkým množstvom artefaktov. Výhodou sa stáva najmä pri dvoch mechanických protézach v ľavostranných oddieloch, kedy je TEE limitovaná akustickým tienením. Vzhľadom na to je vhodné pridať intravenóznú kontrastnú látku za účelom ďalšieho objasnenia etiológie obštrukcie (12, 21).

Odlíšenie trombu od panusu je nevyhnutné, pretože trombolytická terapia sa môže použiť v prvom prípade, no v druhom je kontraindikovaná. Súčasné usmernenia neposkytujú žiadnu diagnostickú stratégiu na rozlíšenie medzi trombom a panusom (15, 22). V publikovaných prácach sa uvádza, že u pacientov s trombom v porovnaní s pacientmi s panusom sa malfunkcia objavila skôr (kratší časový interval od implantácie chlopne po jej malfunkciu), skorší nástup symptómov vedúcich k diagnóze a nižšia miera terapeutickej antikoagulácie (2 % oproti 89 %), kým tvorba panusu bola bežnejšia pri protézach v aortálnej pozícii (70 % oproti 21 %) (23). Pomocou TEE sa podarilo detegovať abnormálny pohyb protetickej chlopne vo všetkých prípadoch s malfunkciou spôsobenou trombom v porovnaní so 60 %

prípadoch pacientov s panusom. Vo všeobecnosti panus rastie skôr cirkumferenciálne, teda po obvode a rastie smerom dovnútra od prstenca chlopne. Na rozdiel od panusu sú tromby väčšie a asymetrickejšie, zloženie masy trombu má podobnú echogenitu ako myokard na chlopni v 92 % prípadov, v porovnaní s 29 % prípadov s tvorbou panusu (**tabuľka 1**) (3, 23).

Terapeutické scenáre dysfunkcie MV sa odvíjajú od základnej príčiny jej vzniku (trombus versus panus) a závažnosti symptómov. Manažment trombózy MV závisí od presnej charakteristiky trombu, vrátane jeho veľkosti, lokalizácie, hemodynamických zmien, ale aj metastatických komplikácií, bez správnej charakteristiky zostáva manažment suboptimálny (5).

Terapeutické možnosti zahŕňajú:

1. Medikamentóznou liečbu
 - úprava antikoagulačnej liečby do adekvátnych hodnôt, respektíve zvýšenie úrovne antikoagulácie nefrakcionovaným heparínom (UFH, unfractionated heparin – nefrakcionovaný heparín), po ktorej nasleduje prechod na antagonistu vitamínu K – warfarín (v kombinácii s ASA – acetylsalicylic acid – kyselina acetylsalicylová)
 - trombolytická liečba (v rôznych režimoch)
2. Invazívnu liečbu
 - transkatérová intervencia (zriedkavo, u kriticky chorých pacientov kontraindikovaných k operácii)
 - chirurgická náhrada protézy (pozn. trombektómia bez náhrady protézy sa neodporúča). Voľba medzi biologickou náhradou alebo ďalšou mechanickou

Tabuľka 1 Odlíšenie trombu od panusu (12)

	Trombus	Panus
Chronológia	kedykoľvek (najčastejšie v 1. roku po náhrade)	minimálne 12 mesiacov po náhrade (zvyčajne > 5 rokov po náhrade)
Súvislosť s antikoaguláciou	významná	nevýznamná
Lokalizácia	častejšie mitrálna pozícia supra / subvalvulárne	častejšie aortálna pozícia subvalvulárne
Morfológia	– väčšia masa ako panus – detekovateľný na TEE – nepravidelná masa spojená s chlopňou – centrifugálny (odstredivý) rast – obmedzená funkcia chlopne	– menšia masa – nedetekovateľný na TEE – (semi)cirkulárna masa v priebehu sutúry – centripetálny (dostredivý) rast – môže mať zachovanú funkciu
Echodenzita (pomer echointenzity masy / intenzity protézy)	< 0,45	> 0,45
Vplyv na pohyblivosť krídeliek	áno	môže byť
CT kvalita signálu	< 145 HU	> 145 HU

CT – počítačová tomografia, HU – Hounsfieldové jednotky, TEE – transezofágová echokardiografia

chlopňou závisí predovšetkým od veku, komorbidít, kontraindikácií ku chronickej antikoagulačnej liečbe, ochote pacienta užívať antikoagulačnú liečbu (12).

Pravostranné MV sú spojené s vysokým rizikom trombózy, preto sú len zriedkavo implantované do tejto pozície. Pri ich trombóze bez obštrukcie možno v prvom kroku voliť intenzifikovanú antikoagulačnú liečbu. Pri obštrukčných trombózach sa odporúča trombolytická terapia, pretože nehrozí embolizácia do cerebrovaskulárneho riečiska a prípadné embolizácie do pľúc nebývajú závažné. Chirurgické riešenie je rezervované pre prípady zlyhanej trombolýzy, prípadne jej kontraindikácie a pri náleze panusu. Pri reoperácii možno zvážiť výmenu chlopne za bioprotézu (16). V publikovanej retrospektívnej štúdii zameranej na trombolytickú liečbu trombózy pravostrannej mechanickej pulmonálnej chlopne alebo trombózu trikuspidálnej chlopne boli zaradení pacienti s prevažne subterapeutickými hodnotami INR. U všetkých pacientov (100 %) s trombózou mechanickej náhrady pulmonálnej chlopne došlo po liečbe k vymiznutiu trombu, v druhej skupine pacientov s trombózou mechanickej trikuspidálnej chlopne u 75 % pacientov, bez väčších komplikácií. Jednoročná miera prežívania pri mechanickej trombóze chlopne liečenej trombolytickou liečbou bola väčšia pri pulmonálnej (100 %) ako pri trikuspidálnej (87,5 %). Autori na základe uvedených údajov na záver odporúčajú, aby trombolytická liečba bola prvou terapeutickou voľbou u pacientov s trombózou MV v pravostranných oddieloch u dospelých alebo u detí – vrátane detí s komplexnou vrozenou srdcovou chybou a u pacientov s mechanicou trombózou pulmonálnej chlopne. Chirurgický zákrok by mal byť vyhradený pre pacientov, u ktorých táto liečba zlyháva (24).

Pri ľavostranných trombózach MV sú rozmery trombu hlavným determinantom embolických komplikácií. Pozitívny výsledok intenzifikovanej antikoagulačnej liečby sa očakáva pri menších asymptomatických tromboch, ktorých rozmer je menší ako 10 mm, kde by chirurgické riešenie alebo trombolytická liečba znamenali neúmerne vysoké riziko. Terapia sa začína prolongovaným kontinuálnym podávaním UFH, ktorým môžeme dosiahnuť priaznivý výsledok u takmer 50 % pacientov s relatívnou kontraindikáciou ku chirurgickej alebo trombolytickej liečbe. Po úvodnej parenterálnej antikoagulačnej liečbe

nasleduje adekvátne dávkovaný warfarín a možnosť pridania ASA. Adekvátna antikoagulácia je kľúčovým krokom, je asociovaná len s malým množstvom komplikácií a má veľmi dobré výsledky u pacientov s malým neobštrukčným trombom (do 5 mm), pričom pacienti s väčším trombom (nad 5 mm) majú väčšie riziko embolizácie (12). Podľa odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC – European Society of Cardiology) je nevyhnutné optimalizovať antikoagulačnú terapiu a s odstupom zopakovať zobrazovacie vyšetrenie za účelom zhodnotenia nálezu. UFH sa podáva až do optimalizácie INR do terapeutických hodnôt. Pri väčších tromboch (nad 10 mm) a evidencii systémovej embolizácie sa odporúča operačné riešenie (14).

Pri obštrukčnej forme trombózy MV je nevyhnutné liečebnú stratégiu individualizovať podľa klinického stavu pacienta. Terapeutické možnosti zahŕňajú optimalizáciu antikoagulačnej terapie, trombolýzu, katéetrovú intervenciu a operáciu. Podľa posledných odporúčaní ESC sú pacienti s obturujúcim trombom v kritickom stave bez významných komorbidít indikovaní k operácii v triede I. Trombolýza by sa mala zvážiť pri obštrukciách protéz v pravých oddieloch alebo ak operačné riešenie predstavuje veľmi veľké riziko či nie je dostupné (14). Odporúčania sú založené na metaanalýze vykonanej medzi rokmi 2001 – 2011, ktorá uvádza, že v porovnaní s urgentným chirurgickým zákrokom bola trombolýza spojená so zvýšeným rizikom tromboembólie (16 % oproti 1,6 %) a veľkým krvácaním (5 % oproti 1,4 %). V tejto metaanalýze však žiadna zo štúdií neaplikovala pomalý alebo ultrapomalý režim podávania trombolytickej infúzie, navyše vo viac ako v 60 % sa ako trombolitikum použili streptokináza a urokináza (25). Na druhej strane podľa Amerických odporúčaní (ACC/AHA guidelines) je v triede I možné zvážiť nízкодávkovú, pomalú podávanú trombolytickú liečbu (u pacientov s miernymi symptómami, malým trombom, nízkym hemoragickým a vysokým operačným rizikom), či chirurgické riešenie po zohľadnení klinického stavu pacienta a klinických či chirurgických skúseností pracoviska (26). V odporúčaníach sa neuvádza ako a kedy je vhodné použiť transkatéetrové techniky.

Antikoagulačná terapia pre protetické náhrady zostáva limitovaná perorálnym užívaním warfarínu a parenterálnymi heparínmi. Subterapeutická antikoagulácia je najdôležitejším faktorom ovplyvňujúcim patogenézu

trombózy MV (27). Liečba UFH spolu s warfarínom býva úspešná, s aspoň parciálnym zlepšením lokálneho nálezu u pacientov s asymptomatickým, malým (do 10 mm), ľavostranne lokalizovaným tromбом. Podľa súčasných odporúčaní v triede odporúčaní I je cieľová hodnota INR 2,5 pre mechanické protézy v aortálnej pozícii u pacientov bez tromboembolických rizikových faktorov (napríklad chlopne starších generácií, FiP, predchádzajúce tromboembolické príhody, hyperkoagulačné stavy a ľavokomorová dysfunkcia) (26). Cieľová hodnota INR 3 sa odporúča pre pacientov po implantácii mechanickej náhrady v aortálnej pozícii, ak sú pridružené aj uvedené rizikové faktory, rovnako aj pre všetkých pacientov po náhrade mechanicou protézou v mitrálnej pozícii bez ohľadu na rizikové faktory. Pri pacientoch, u ktorých je indikovaná protidoštičková liečba (napríklad po cievnej mozgovej príhode či iných tromboembolických príhodách), je vhodné pridať do liečby kyselinu acetylsalicylovú po zhodnotení rizika krvácania (26).

Antikoagulačná terapia LMWH (low molecular weight heparin – nízkomolekulárny heparín), v porovnaní s UFH, je vo všeobecnosti asociovaná s menšou trombocytopeniou, nižším rizikom krvácania, predvídateľnejšou farmakokinetikou, možnosťou samoaplikácie a s kratšou dĺžkou hospitalizácie (12).

Priame (direktné) antikoagulanciá (DOAK) sú atraktívnou voľbou kvôli ich jednoduchému podávaniu bez potreby úpravy diétného režimu, bez nevyhnutnosti častých odberov krvi kvôli kontrolám zrážacích parametrov a úpravách dávkovania, no v súčasnosti je ich podávanie kontraindikované po náhradách MV. Najviac skúmaným DOAK podávaným pri MV je dabigatran a hoci po iníciaľných in vitro a po štúdiách na zvieracích modeloch sa výsledky zdali sľubné, vo fáze II v multicentrickej randomizovanej kontrolovanej štúdii, ktorá hodnotila používanie dabigatranu pri MV, bola štúdia predčasne ukončená kvôli vysokej miere trombotických a krvácajúcich príhod v skupine s dabigatranom (28, 29). Podobná štúdia bola realizovaná s použitím rivaroxabanu u vybraných pacientov s nízkym rizikom, ktorí podstúpili elektívnu náhradu chlopne za MV, u týchto pacientov sa nevyskytli žiadne závažné tromboembolické či krvácajúce príhody počas šesťmesačného sledovania (30). Tieto výsledky a výsledky podobných štúdií však zdôrazňujú potrebu realizácie ďalších veľkých štúdií so zameraním na použitie DOAK u pacientov s MV.

Hoci donedávna pri liečbe obturujúcej trombózy MV bolo štandardom chirurgické riešenie, v súčasnosti už na základe rastúceho počtu štúdií a poznatkov z praxe o úspešnej trombolytickej liečbe sa v ostatných desaťročiach uznáva nielen ako alternatívne riešenie oproti chirurgickému postupu, ale aj ako iníciaľna liečba. Napriek tomu, že štandardné rýchle podanie trombolytika môže viesť k rýchlemu rozpusteniu trombu na MV, dosiahne sa za cenu vyššieho rizika krvácania, embolických komplikácií a mortality (31, 32).

V prípadoch, ak je trombolytická liečba úspešná, má pre pacienta značné výhody v porovnaní s reoperáciou, ktorá má vysoké mortalitné riziko. Ale systémová embolizácia vrátane CMP sa preukázala až u 15 % pacientov s trombózou MV v ľavostraných oddieloch, ktorí dostali trombolytickú liečbu. Okrem toho sa trombolýza spájala s hemoragickými komplikáciami u približne 5 % pacientov (25, 33). Preto ani jedna z terapeutických možností nie je ideálna, no nevyhnutné urgentné rozhodnutie, ktoré zahŕňa efektivitu, bezprostredné periprocedúrne riziko, dlhodobé prežívanie a sekundárne následky u pacienta s trombózou MV, je náročné. Chirurgická odbornosť a skúsenosti, chirurgické riziko, funkčná trieda a veľkosť trombu sú faktory, ktoré je nevyhnutné brať pri rozhodovaní do úvahy. Reoperácia má vysokú pooperačnú úmrtnosť, no stále platí, že trombolytická liečba má vysoké hemoragické a embolizačné riziká (34). V metaanalýze, ktorá porovnávala 27 štúdií s 1 107 pacientmi liečených trombolýzou a 26 štúdií s 1 132 pacientmi liečených chirurgicky s trombózou MV, autori preukázali vyššiu mortalitu v chirurgickej skupine v porovnaní so skupinou liečených trombolýzou (18,1 % versus 6,6 %) (33). V registri PRO-TEE (Prosthetic Valve Thrombolysis—Role of Transesophageal Echocardiography) celková plocha trombu a predchádzajúca CMP úzko súviseli aj so zvýšeným rizikom komplikácií pri trombolytickej liečbe. V porovnaní s pacientmi s plochou trombu pod 8 mm², u pacientov s plochou trombu nad 10 mm² meranou TEE sa 2,4-násobne zvýšilo riziko komplikácií a u pacientov s anamnézou CMP sa riziko komplikácií zvýšilo až 4,5-násobne. Naopak u pacientov s plochou trombu pod 8 mm² bolo nízke riziko komplikácií (6 %), v porovnaní s pacientmi s plochou trombu od 8 do 16 mm² (29 %) a najvyššie riziko komplikácií u pacientov s plochou trombu nad 16 mm² liečení trombolýzou (47 %) (35). V štúdii TROIA (Comparison of Different Transesopha-

geal Echocardiography Guided Thrombolytic Regimens for Prosthetic Valve Thrombosis), ktorá zahŕňala väčšiu skupinu pacientov s trombózou MV podávali nízkodávkovú (25 mg) a pomalú (6 hodín) infúziu tkanivového aktivátoru plazminogénu (t-PA) bez podania bolusu. V štúdií nepreukázali rozdiel v mortalite v porovnaní pri podávaní t-PA vyššej dávky a pri rýchlejšom podaní, bolo však menej veľkých nefatálnych komplikácií pri liečbe nízkodávkovou pomaly podávanou trombolýzou (36). Po spomínaných štúdiách nasledovala štúdia PRO-METEE (Prosthetic Mechanical Valve Thrombosis and the Predictors of Outcome), v ktorej aplikovali nízkodávkovú (25 mg) a ultrapomalú (25 hodín) infúziu t-PA. Do štúdie bolo zahrnutých 64,2 % pacientov s obturujúcou trombózou MV a 35,8 % pacientov s neobtujúcou trombózou. Endpointmi boli trombolytická úspešnosť, mortalita a miera komplikácií. Celková úspešnosť tohto trombolytického režimu bola viac ako 90 %. Prediktormi neúspešnej liečby bola vyššia trieda v klasifikácii NYHA (New York Heart Association), celková plocha trombu, trvanie predchádzajúcej suboptimálnej antikoagulácie, menšia plocha chlopne a prítomnosť FiP. Trieda NYHA bola jediným nezávislým prediktorom neúspešnej liečby v multivariantnej analýze. Celkový výskyt komplikácií bol 6,7 % (3,3 % veľkých nefatálnych, 2,5 % menších nefatálnych komplikácií a 0,8 % mortalita). Prediktormi komplikácií bola prítomnosť FiP, vyššia trieda v NYHA klasifikácii a väčšia plocha trombu (37). Keďže starší pacienti (nad 65 rokov) predstavujú stále sa rozrastajúcu skupinu populácie, rozhodnutie použiť trombolytickú liečbu u starších pacientov s komorbiditami je vo všeobecnosti kontroverzné z dôvodu obáv o bezpečnosť. Čo sa týka trombolytickej liečby, vyšší vek predstavuje aj zvýšené riziko krvácania (38). V štúdií, ktorá sa zamerala na starších jedincov (medián 70 rokov) s trombózou MV, dokázali úspešnosť a bezpečnosť liečby podávaním pomalej kontinuálnej nízkodávkovej trombolytickej infúzie (väčšinou t-PA). Podľa analýzy viacerých premenných bola plocha trombu jediným nezávislým prediktorom nežiaducich udalostí (39). V každej z uvedených štúdií bola antikoagulácia udržiavaná UFH a prerušovaná v čase podávania infúzie trombolýzy, s opakovanými echokardiografickými kontrolnými vyšetreniami na posúdenie nálezu a posúdenia nevyhnutnosti opakovanej trombolýzy až po dosiahnutie vymiznutia trombu. Kontraindikáciou k trombolýze boli trombus v ľavej

predsiene, ischemická CMP v období do troch týždňov, stav po prekonaní hemoragickej CMP alebo krvácanie (všeobecne INR nad 3) (12).

Perkutánnu transkatérovú intervenciu s nedostatočne pohybujúcimi sa krídelkami mechanickej protézy sa ukázala ako život zachraňujúca možnosť u pacientov v kardiogénnom šoku, u ktorých zlyháva trombolytická liečba alebo je pre nich riziko reoperácie nadmerne vysoké. Transkatérová intervencia však nemusí predstavovať definitívnu liečebnú metódu, avšak môže byť premostením k reoperácii u pacientov, ktorí sú aktuálne hemodynamicky nestabilní (12, 40).

Výsledky viacerých štúdií zaoberajúcich sa trombózou mechanických náhrad chlopní dokazujú, že pacienti v horšom klinickom stave s viacerými komorbiditami čelia vyššiemu riziku pri reoperácii. Udáva sa, že pacienti vo funkčnej triede srdcového zlyhávania NYHA IV majú až 17,5 % riziko perioperačnej mortality v porovnaní so 4,7 % u pacientov s NYHA I-III (41). Za výhodu reoperácie možno považovať možnosť výmeny starších, viac trombogénnych chlopní za modernejšie chlopne a ponúkajú možnosť stanovenia definitívnej diagnózy a liečby v prípadoch, ak etiológia trombózy nebola predoperačne jednoznačná (12).

V nedávno publikovanej multicentrickej observačnej prospektívnej štúdií HATTUSHA (Thrombolysis or Surgery in Patients With Obstructive Mechanical Valve Thrombosis) sledovali pacientov s trombózou MV. Pacientov s obštrukciou mechanickej náhrady rozdelili do dvoch podobne veľkých skupín, iniciálnou stratégiou liečby bola trombolytická terapia u 52,5 % pacientov a reoperácia 47,5 % prípadoch. Trombolytická terapia predstavovala použitie pomalej (6 hodín) a/alebo ultrapomalej (25 hodín) infúzie t-PA v nízkej dávke (25 mg) väčšinou v opakovaných sedeniach. V skupine pacientov, ktorí podstúpili trombolýzu, bola miera úspešnosti 90,4 % (medián dávky t-PA 59 mg). Predovšetkým pacienti liečení trombolytickou terapiou mali v porovnaní s chirurgickým riešením nižšiu mieru veľkých komplikácií (6 % versus 41,3 %) aj menších komplikácií (8,4 % versus 38,7 %), no najmä s nižšou trojmesačnou mortalitou (2,4 % oproti 18,7 %). Reoperácia môže byť stále potrebná v prípadoch kedy sa počas podávania trombolytickej liečby nedosiahne hemodynamická stabilita. Navyše čerstvý trombus s väčšou pravdepodobnosťou priaznivo zareaguje na trombolytickú liečbu, kým starší

Tabuľka 2 Preferencie uprednostňujúce chirurgickú alebo fibrinolytickú stratégiu (26)

Stavy podporujúce chirurgické riešenie	Stavy podporujúce fibrinolýzu
Aktuálne dostupný skúsený kardiochirurg	Chirurgický zákrok nedostupný
Nízke riziko kardiochirurgického zákroku	Vysoké riziko kardiochirurgického zákroku
Kontraindikácia ku fibrinolýze	Bez kontraindikácií ku fibrinolýze
Opakovaná trombóza chlopne	Prvá epizóda trombózy chlopne
NYHA v triede IV	NYHA v triede I – III
Veľký trombus (> 8 mm ²)	Malý trombus (≤ 8 mm ²)
Trombus v ľavej predsieni	Nie je trombus v ľavej predsieni
Prítomná KCHS s potrebou revaskularizácie	Žiadna alebo nezávažná KCHS
Postihnutie ďalšej chlopne	Nie je postihnutá iná chlopňa
Možný panus	Vizualizovaný trombus
Rozhodnutie pacienta	Rozhodnutie pacienta

KCHS – koronárna choroba srdca, NYHA – New York Heart Association

organizovaný trombus bude pravdepodobnejšie vyžadovať reoperáciu (42). Podľa amerických odporúčaní by rozhodnutie medzi chirurgickou a trombolytickou liečbou u symptomatických pacientov s trombózou MV malo byť individuálne v závislosti od charakteristík pacienta, po diskusii "heart teamu" a v závislosti od skúseností, odborností a možností daného centra. Je nevyhnutné prihliadať aj k preferenciám informovaného pacienta (43).

Napriek tomu je urgentný chirurgický zákrok indikovaný u kriticky chorých hemodynamicky nestabilných pacientov s ľavostrannou obštrukčnou trombózou MV, ktorí nemajú kontraindikáciu k operácii a sú v triede NYHA IV. V týchto emergentných podmienkach by trombolytická liečba novým pomalým a nízкодávkovým režimom trvala veľmi dlho. Pred operáciou sa začína liečba intravenóznym kontinuálnym podávaním UFH s cieľovým aktivovaným parciálnym tromboplastínovým časom (APTT) 2 – 2,5-krát vyšším ako norma. Najdôležitejšími faktormi, ktoré je potrebné zvážiť pri rozhodovaní o terapeutickom postupe, sú obštrukcia chlopne, veľkosť a pohyblivosť trombu, klinický stav a hemodynamická stabilita pacienta (tabuľka 2).

Iniciálne sa tieto klinické scenáre môžu javiť ako jednoznačné riešenia, vzhľadom na reoperáciu, trombolytickej liečby či optimalizácie antikoagulačnej liečby, no klinické skúsenosti z reálneho sveta sú oveľa komplikovanejšie. Napríklad pacient so zvyčajnými komorbiditami a neobštrukčnou trombózou mechanickej chlopne, u ktorého jedinými symptómami sú opakované embolické príhody, môže dokonca podstúpiť aj všetky terapeutické možnosti vzhľadom na nepredvídateľný charakter

trombu. Liečebné indikácie a modality sa aj vzhľadom na to môžu prelínať či už v časovom horizonte, ako aj v závislosti od aktuálneho klinického stavu pacienta a od odborností, skúseností a liečebných možností centra, kde je pacient hospitalizovaný.

Literatúra

- Schaff HV, Doe J, Smith A, Brown B, Johnson C, Miller D, et al. Progress in Management of Mechanical Valve Thrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:990-992.
- Roudaut R, Serri , Lafitte S., Taylor E, Anderson F, Harris G, et al. Thrombosis of prosthetic heart valves. *Heart.* 2007;93:137-142.
- Zoghbi WA, Chambers JB, Dumesnil JG, Clark H, Lewis I, Walker J, et al. Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and Doppler ultrasound: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22:975-1014.
- Lancellotti P, Pibarot P, Chambers J, Green K, Adams L, Carter M, et al. Recommendations for the imaging assessment of prosthetic heart valves: A report from the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Chinese Society of Echocardiography, the Inter-American Society of Echocardiography, and the Brazilian. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2016;17:589-590.
- Serban A, Dadarlat – Pop A, Achim A, White D, Hall P, Martin R, et al. Diagnosis of Left-Sided Mechanical Prosthetic Valve Thrombosis: A Pictorial Review. *J Pers Med.* 2023;13:967.
- Singh V, Garg A, Singh G, Scott T, Wright N, Harris S, et al. Analysis of anticoagulation therapy related complications in patients with prosthetic valves: our experience. *Ann Card Anaesth* 2022;25:67.
- Trieu TK, Birkeland K, Kimchi A, Parker L, Cooper J, Edwards S, et al. Comprehensive collection of COVID-19 related prosthetic valve failure: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis* 2022;1-16.

8. Salamon J, Carter H, Thompson M, Evans K, Lee D, Nelson P, et al. Mechanical valve obstruction: Review of diagnostic and treatment strategies. *World J. Cardiol.* 2015;7:875.
9. Cáceres-Lóriga FM, Pérez-López H, Santos-Gracia J, Foster L, Robinson W, Young B. et al. Prosthetic heart valve thrombosis: Pathogenesis, diagnosis and management. *Int. J. Cardiol.* 2006;110:1-6.
10. Lin SS, Tiong IYH, Asher CR, Peterson J, Reed B, Murphy G, et al. Prediction of thrombus-related mechanical prosthetic valve dysfunction using transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol* 2000;86:1097-1101.
11. Otto CM, Bonow RO. Valvular Heart Disease. In: Braunwald E., ed. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012:1468-1539.
12. Soria Jiménez CE, Martínez JA, Rodríguez LM, García PR, López AF, Fernández JM, et al. Management of mechanical prosthetic heart valve thrombosis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2023;81:2115-2127.
13. Bennour E, Karmous R, Kammoun I, Makhlof A, Ben Zina S, Gharbi M, et al. Role of multimodality imaging in the assessment of mechanical prosthetic heart valve dysfunction. *Arch Cardiovasc Dis.* 2021;(Suppl. 13):240.
14. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Jossa L, Detaint D, Tribouilloy C, et al. 2021 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2022;43:561-632.
15. Marcoff L, Koulogiannis KP, Aldaia L, Michalopoulos A, Zarkali A, Konstantinou P, et al. Color paucity as a marker of transcatheter valve thrombosis. *J Am Coll Cardiol Img.* 2017;10:78-81.
16. Kim JY, Suh YJ, Han K, Lee SY, Lee JH, Jang WY, et al. Diagnostic value of advanced imaging modalities for the detection and differentiation of prosthetic valve obstruction: A systematic review and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12:2182-2192.
17. Suh YJ, Kim YJ, Hong YJ, Kwon OY, Han YM, Lee JH, et al. Measurement of opening and closing angles of aortic valve prostheses in vivo using dual-source computed tomography: Comparison with those of manufacturers' in 10 different types. *Korean J Radiol.* 2015;16:1012-1023.
18. Tanis W, Habets J, van den Brink RB, Nelemans P, Krijnen WP, Lemmert M, et al. Differentiation of thrombus from pannus as the cause of acquired mechanical prosthetic heart valve obstruction by non-invasive imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:119-129.
19. Gürsoy MO, Kalçık M, Karakoyun S, Turan MG, Köse G, Yılmaz S, et al. The current status of fluoroscopy and echocardiography in the diagnosis of prosthetic valve thrombosis — A review article. *Echocardiography.* 2015;32:156-164.
20. Symersky P, Budde RP, de Mol BA, van der Velden J, Nossent G, Doornbos J, et al. Comparison of multidetector-row computed tomography to echocardiography and fluoroscopy for evaluation of patients with mechanical prosthetic valve obstruction. *Am J Cardiol.* 2009;104:1128-1134.
21. Sugeng L, Shernan SK, Weinert L, Kociol R, McDade L, Boehrer S, et al. Real-time three-dimensional transesophageal echocardiography in valve disease: Comparison with surgical findings and evaluation of prosthetic valves. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21:1347-1354.
22. Lancellotti P, Pibarot P, Chambers J, Bax J, Nihoyannopoulos P, Delahaye F, et al. Recommendations for the imaging assessment of prosthetic heart valves: A report from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17:589-590.
23. Barbetseas J, Nagueh SF, Pitsavos C, Marwick TH, Voudris V, Al-Saadi N, et al. 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.
24. Taherkhani M, Hashemi SR, Hekmat M, Shahrzad M, Pourafkari L, Abolhasani M, et al. Thrombolytic therapy for right-sided mechanical pulmonic and tricuspid valves: The largest survival analysis to date. *Tex Heart Inst J.* 2015;42:543-547.
25. Karthikeyan G, Senguttuvan NB, Joseph J, Math RS, Mathew N, Marwaha S, et al. Urgent surgery compared with fibrinolytic therapy for the treatment of left-sided prosthetic heart valve thrombosis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur Heart J.* 2013;34:1557-1566.
26. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Zoghbi WA, Pibarot P, Thériault L, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:e25-e197.
27. Dürrleman N, Pellerin M, Bouchard D, Cartier R, Cartier V, Genest J, et al. Prosthetic valve thrombosis: Twenty-year experience at the Montreal Heart Institute. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127:1388-1392.
28. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Wallentin L, Yusuf S, Schulman S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 2013;369:1206-1214.
29. Jaffer IH, Stafford AR, Fredenburgh JC, Pettersson G, O'Connell R, Weitz JI, et al. Dabigatran is less effective than warfarin at attenuating mechanical heart valve-induced thrombin generation. *J Am Heart Assoc.* 2015;4:e002322.
30. Roost E, Weber A, Alberio L, Castelli S, Germano G, Pagani F, et al. Rivaroxaban in patients with mechanical heart valves: A pilot study. *Thromb Res.* 2020;186:1-6.
31. Bonou M, Lampropoulos K, Barbetseas J, Serpytis P, Kravos P, Manolis A, et al. Prosthetic heart valve obstruction: Thrombolysis or surgical treatment? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2012;1:122-127.
32. Karthikeyan G, Math RS, Mathew N, Senguttuvan NB, Joseph J, Radhakrishnan S, et al. Accelerated infusion of streptokinase for the treatment of left-sided prosthetic valve thrombosis: A randomized controlled trial. *Circulation.* 2009;120:1108-1114.
33. Castilho FM, De Sousa MR, Mendonça ALP, Ribeiro P, Lima E, Santos A, et al. Thrombolytic therapy or surgery for valve prosthesis thrombosis: Systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2014;12:1218-1228.
34. Serban A, Gavan D, Pepine D, Popescu M, Radu S, Tomescu B, et al. Mechanical valve thrombosis: Current management and differences between guidelines. *Trends Cardiovasc Med.* 2024;6:351-359.
35. Tong AT, Roudaut R, Ozkan M, Leprince P, Schachinger V, Yiu W, 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.
36. Özkan M, Gündüz S, Biteker M, Arslan A, Özdemir S, Celik M, et al. Comparison of different TEE-guided thrombolytic regimens for prosthetic valve thrombosis: The TROIA trial. *J Am Coll Cardiol Img*. 2013;6:206-216.
37. Özkan M, Gündüz S, Gürsoy OM, Erdem S, Ates A, Sener E, et al. Ultraslow thrombolytic therapy: A novel strategy in the management of prosthetic mechanical valve thrombosis and the predictors of outcome: The ultra-slow PROMETEE trial. *Am Heart J*. 2015;170:409-418.
38. Kaplan KL, Fitzpatrick P, Cox C, Scheraga S, Jacobson J, Stulberg S, et al. Use of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: Effects of gender and age on treatment rates. *J Thromb Thrombolysis*. 2002;13:21-26.
39. Gündüz S, Özkan M, Yesin M, Güler A, Karahan S, Yavaşoğlu İ, et al. Prolonged infusions of low-dose thrombolytics in elderly patients with prosthetic heart valve thrombosis. *Clin Appl Thromb*. 2017;23:241-247.
40. Nanjappa V, Raveesh H, Sadanand K, Gururaj M, Rao A, Kumar S, et al. Case report: Percutaneous intervention for a mechanical prosthetic valve thrombosis as a bailout procedure. *IHJ Cardiovasc Case Rep*. 2023;7:50-52.
41. Deviri E, Sareli P, Wisenbaugh T, Weitz JI, Neumann G, Millen S, et al. Obstruction of mechanical heart valve prostheses: Clinical aspects and surgical management. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17:646-650.
42. Özkan M, Gündüz S, Güner A, Ozyilmaz E, Yalçın M, Ates A, et al. Thrombolysis or surgery in patients with obstructive mechanical valve thrombosis: The multicenter HATTUSHA study. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:977-989.
43. Gentile F, Jneid H, Krieger V, Smith T, Roberts L, Adams M, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: Executive summary. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:450-500.