Kasuistika | Case report

Raritní případ pacientky s opakovanou trombózou mechanické chlopenní náhrady v těhotenství

(Rare case of a patient with recurrent thrombosis of a mechanical valve during pregnancy)

Kateřina Vrkočová, Jiří Plášek, Tomáš Veiser, Miroslav Homza

Kardiovaskulární oddělení, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 2. 6. 2015

Přijat: 12. 6. 2015

Dostupný online: 17. 7. 2015

Klíčová slova:

Antikoagulační terapie

Těhotenství

Trombolýza

Trombóza mechanické chlopenní náhrady

SOUHRN

Těhotenství pacientky s chlopenní náhradou je vždy rizikové. Trombóza chlopenní náhrady patří mezi nejvážnější komplikace, které mohou matku a plod ohrozit na životě. Léčba trombózy chlopenní náhrady je trombolytická či chirurgická, obojí může být spojeno s vážnými komplikacemi. Naše kasuistika představuje případ těhotné pacientky, která postupně absolvovala léčbu oběma výše zmíněnými modalitami. Při první trombóze mechanické mitrální náhrady podstoupila trombolýzu, která byla sice s transitorním neurologickým deficitem, ale úspěšná. Při recidivě trombózy, v rámci druhého těhotenství, bylo rozhodnuto o reoperaci s implantací biologické mitrální náhrady pro vysoké trombotické riziko. Těhotenství bylo následně pro genetickou poruchu na přání pacientky ukončeno.

© 2015 Published by Elsevier Sp. z o.o. on behalf of the Czech Society of Cardiology.

ABSTRACT

There is always a risk during the pregnancy of a patient with a prosthetic valve. Thrombosis of a prosthetic valve is one of the most severe complications that may be life-threatening to both the mother and the foetus. Thrombosis of a prosthetic valve may be treated either with thrombolysis or surgically, which both may be accompanied by severe complications. Our case report presents the case of a pregnant patient who underwent treatment step by step with both of the methods mentioned above. At the time the first mechanical mitral valve thrombosis occurred, she underwent thrombolysis which was successful despite the transient neurologic deficit. Upon the recurring thrombosis during her second pregnancy, a decision was made to proceed with a reoperation to implant a mitral bioprosthesis due to high thrombotic risk. The pregnancy was later terminated for a genetic disorder upon the request of the patient.

Keywords:

Anticoagulation therapy

Pregnancy

Thrombolysis

Thrombosis of a mechanical valve

Úvod

Těhotenství je spojeno se zvýšeným výskytem trombotických příhod. U pacientek s chlopenní náhradou je vždy rizikové a je zatíženo 1–4% mortalitou [1], většinou na podkladě tromboembolických komplikací [2], proto by těhotenství ženy s chlopenní náhradou mělo být vždy pečlivě plánováno. U žen ve fertilním věku při plánování operačního zákroku na dysfunkční chlopni je vždy upřednostňována plastika chlopně před náhradou. Pokud je nutná náhrada chlopně, zvažujeme mezi rychleji degenerující bioprotézou a mechanickou chlopenní náhradou, jejíž riziko trombózy v těhotenství je 10 % [3].

Kasuistika popisuje recidivu trombózy mechanické mitrální náhrady u opakovaně gravidní pacientky. Primárně byla podána trombolýza, při recidivě trombózy byla provedena reoperace s náhradou biologickou chlopni.

Popis případu

Devěťadvacetiletá pacientka v 19. týdnu gravidity, dva roky po náhradě mitrální chlopně mechanickou dvoulístou protézou SorinBicarbon No 27 byla přijata na naše pracoviště v září roku 2012 s podezřením na trombózu náhrady v mitrální pozici. Implantace chlopně byla provedena v červnu 2011 pro mitrální regurgitaci při vilózním adenomu/tumoru s retrakcí předního cípu. Pokus o anuloplastiku byl neúspěšný, proto pro malý anulus byla našita mechanická chlopenní náhrada. Čtyři měsíce po náhradě mitrální chlopně proběhla ischemická cévní mozková příhoda s uzávěrem arteria cerebri media při neúčinné anti-koagulační terapii.

Při přijetí byla pacientka bez klidové dušnosti, tlakově stabilní, bez tachykardie, byla hospitalizována na koronární jednotce intenzivní péče kardiiovaskulárního oddělení. Od začátku těhotenství byla převedena na nízkomolekulární heparin (nadroparin). Anamnesticky bylo zjištěno opakované vytékání asi poloviny dávky nadroparinu z místa vpichu při aplikaci. Dávka byla vypočítána dle hmotnosti pacientky (tj. 0,1 ml/kg). V úvodu provedená transthorakální echokardiografie prokázala středně významnou stenózu mitrální náhrady (plocha mitrálního ústí [MVA] 1,2–1,1 cm², indexovaná plocha mitrálního ústí [iMVA] 0,78–0,71 cm²/m²), tlakový gradient (PG) maximální 24 mm Hg, střední 10 mm Hg, známky lehké plicní hypertenze: systolický tlak v plicnici (PASP) 35–38 mm Hg a dobrou systolickou funkci levé komory. Nález z transthorakální echokardiografie byl následně potvrzen jícnovou echokardiografií s finální diagnózou trombózy mitrální chlopně (obr. 1).

Po konzultaci srdečního týmu (kardiologové, kardiochirurgové) a gynekologů bylo rozhodnuto o zahájení primárně konzervativní terapie – kontinuální infuzí enoxaparinu s kontrolami antiXa. I přes uspokojivé hodnoty antiXa při kontinuálním podávání nízkomolekulárního heparinu (LMWH) dochází třetí den hospitalizace ke zvyšování gradientu na mitrální náhradě (PG_{max} 28 mm Hg, PG_{mean} 19 mm Hg), městnání v malém oběhu a nálezu pleurálních výpotků oboustranně. Proto změněn LMWH za infuzi nefrakcionovaného heparinu s udržováním aktivovaného parciálního tromboplastinového času (APTT) 2–3x

delším než norma a následně čtvrtý den hospitalizace byla spolu s infuzí nefrakcionovaného heparinu zahájena pomalá trombolýza. V úvodu podáno 10 mg alteplázy s následnou kontinuální infuzí 3 mg/h (neboli 0,06 mg/kg/h), za 2 h zvýšena dávka alteplázy na 5 mg/h (neboli 0,1 mg/kg/h). Po dvou hodinách provedené kontrolní echokardiografické vyšetření prokazovalo postupné snižování gradientu na náhradě mitrální chlopně (viz tabulku 1). Po celou dobu trombolytické terapie byl každé čtyři hodiny kontrolován Quickův čas, APTT, fibrinogen, antitrombin 3. Kontinuálně byly kontrolovány tlak, EKG, balance tekutin. V sedmé hodině trombolytické terapie pacientka udávala bolesti břicha, proto byla doplněna magnetická rezonance (MR) břicha s nálezem segmentárního výpadku perfuze na dolním pólu pravé ledviny při restrikci difuze na podkladě embolie do a. renalis vpravo. Vzhledem k nepřítomnosti krvácení bylo pokračováno v trombolytické terapii. V osmé hodině trombolýzy náhle vznikla dysartrie s lehkou levostrannou hemiparézou. Provedené neurologické vyšetření nepředstavovalo kontraindikaci dalšího podávání trombolýzy. Celkem bylo podáno 100 mg alteplázy za 21 h. Po ukončení trombolýzy proběhla mírná epistaxe, bez potřeby nosní tamponády. Pacientka se cítila výrazně lépe, bez bolestí, s mírným zlepšením neurologického deficitu.

Po ukončení trombolýzy bylo pokračováno tři dny v kontinuální infuzi nefrakcionovaným heparinem za kontroly APTT a fibrinogenu s cílem udržovat APTT 2–3krát delší

Tabulka 1 – Účinnost fibrinolytické terapie

Hodina	Altepláza (mg)	Heparin (IU)	PG _(max/mean)	Komplikace
1	10 + 3			
2	3		25/17 mm Hg	
3	5	1250		
4	5	1250	21/14 mm Hg	
5	5	750		
6	5	750	16/10 mm Hg	
7	5	1 000		
8	5	1 000		Bolest břicha, embolie do arteria renalis l. dx
9	5	1 000	15/8 mm Hg	Levostranná hemiparéza, dysartrie
10	5	1 000		
11	5	1 000		
12	5	1 000		
13	5	1 000		
14	5	1 000		
15	5	1 000		
16	5	1 000		
17	5	1 000		Epistaxe
18	5	1 000		
19	4	1 000

Obr. 1 – Jícnová echokardiografie trombózy mechanické náhrady v mitrální pozici

Obr. 2 – Jícnová echokardiografie mechanické náhrady po trombolytické terapii

než norma. Poté byla pacientka převedena na subkutánně aplikovaný enoxaparin každých 12 h s kontrolou antiXa. Ještě čtvrtý den po trombolýze přetrvávala lehká centrální levostranná monoparéza levé horní končetiny, proto byla doplněna kontrolní magnetická rezonance mozku, jež prokázala subakutní ischemii temporálně až inzulárně vpravo. Ultrazvukové vyšetření karotid bylo s normálním nálezem na extrakraniálních mozkových tepnách. Čtvrtý den po trombolýze jsme provedli kontrolní jícnové echokardiografické vyšetření, které vizualizovalo mechanickou náhradu v mitrální pozici, již bez dysfunkce, s oběma disky dobře pohyblivými, bez známek trombózy (PG_{max} 10 mm Hg, PG_{mean} 3 mm Hg) (obr. 2). Vzhledem k průkazu embolie do arteria renalis vpravo bylo doplněno urologické vyšetření se sonografií ledvin, které neprokazovalo pátý den po trombolýze poruchu průtoku a. renalis oboustranně, laboratorní renální parametry byly v normě.

V průběhu hospitalizace opakovaně prováděné gynekologické vyšetření prokazovalo vitální plod v 19.–21 týdnů gravidity, bylo ale vysloveno podezření na absenci cavum septi pellucidi (CSP), proto jsme objednali magnetickou rezonanci mozku plodu po propuštění.

Pacientka opustila naše oddělení po 22 dnech hospitalizace, oběhově kompenzovaná, bez významných subjektivních potíží, bez neurologického deficitu, užívala enoxaparin subkutánně (dávka vytitrována dle antiXa na enoxaparin 0,6 ml s.c. ráno za 12 h večer enoxaparin 0,4 ml s.c.). Předána do spádové kardiologické ambulance.

Za šest dnů od propuštění z kardiovaskulárního oddělení byla pacientka ve 22. týdnu těhotenství přijata na gynekologickou kliniku k MR mozku plodu a dalšímu došetření. Provedená magnetická rezonance mozku plodu potvrdila agenezi corpus callosum plodu, která byla pravděpodobně následkem warfarinové embryopatie. Na žádost pacientky byla zahájena indukce abortu, druhý den byl potracen plod mužského pohlaví 660 g/27 cm. Po potratu vzhledem k přetrvávajícímu krvácení z rodidel byl pacientce dále subkutánně aplikován enoxaparin v původní dávce za kontroly antiXa, bylo doporučeno převedení na warfarin čtyři týdny po potratu s cílovou hodnotou INR (mezinárodního normalizovaného poměru) 3,0–3,5.

V červenci 2013 byla opět těhotná pacientka přijata k hospitalizaci do kardiokirurgického centra pro recidivu trombózy mechanické náhrady chlopně v mitrální pozici. Pro vysoké trombotické riziko bylo rozhodnuto o chirurgickém řešení. V první polovině července 2013 byla provedena náhrada mitrální chlopně biologicky stentovanou chlopní Edwards Perimount. V pooperačním průběhu byla nutná inotropní podpora a pro atrioventrikulární blokádu III. stupně následně proběhla primoimplantace kardiostimulátoru Medtronic Ensura DR MRI v režimu DDDR. Dále v šestém týdnu těhotenství byla provedena z genetické indikace na žádost pacientky miniinterupce. Po 19 dnech hospitalizace byla stabilizovaná pacientka propuštěna z kardiokirurgického centra do domácí péče. Při propuštění užívala warfarin s účinnou hladinou INR

2,71. Kontrolní echokardiografické vyšetření vizualizovalo nález hraniční funkce levé komory s ejekční frakcí 50 %, mitrální biologickou náhradou s normálními průtokovými rychlostmi (PG_{max} 13 mm Hg, PG_{mean} 5 mm Hg), bez paravalvulárního leaku.

V říjnu 2013 bylo při ambulantní kontrole zjištěno zhoršení dušnosti pacientky do třídy NYHA III, bylo provedeno echokardiografické vyšetření s nálezem dilatace levé komory a poklesem ejekční frakce na 25 %, trikuspidální regurgitací 3.–4. stupně, se známkami plicní hypertenze a dobrou funkcí biologické náhrady mitrální chlopně. Byla zahájena farmakoterapie srdečního selhání (furosemid 40 mg, spironolacton 25 mg, metoprolol sukcinát 25 mg, ramipril 1,25 mg, ivabradin 10 mg). Při provedené kontrole kardiostimulátoru v režimu DDDR byla zjištěna plná dependence na komorové stimulaci se sklonem k tachykardii okolo 110/min. Na další ambulantní kontrole v lednu 2014 udávala pacientka zlepšení, echokardiografické vyšetření prokázalo regresi dilatace levé komory s ejekční frakcí 35–40 %.

Za další tři měsíce přišla pacientka na ambulantní kontrolu již v NYHA třídě II, celkově se cítila dobře, bylo provedeno echokardiografické vyšetření s nálezem ejekční frakce levé komory 40–45 %. Na EKG byl nález síněmi spouštěné stimulace komor s již přiměřenou tepovou frekvencí 70/min. Byla redukována terapie srdečního selhání (kyselina acetylsalicylová 100 mg, ramipril 2,5 mg, metoprolol sukcinát 25 mg). Nadále byla pacientka ponechána ve sledování v kardiologické ambulanci.

Diskuse

Těhotenství je spojeno se zvýšeným množstvím trombotických příhod, vzhledem ke zvýšené hodnotě faktorů VII, VIII, X, fibrinogenu a von Willebrandova faktoru, aktivátoru plazminogenu a snížení koncentrace proteinu S či zvýšením PAI2 (produkovaného placentou) spolu s mechanickými faktory – komprese vena cava inferior dělohou či venostázou. U pacientky s chlopenní náhradou je vždy rizikové, a proto by mělo být pečlivě plánováno. Péče o těhotnou s chlopenní náhradou je náročná, jsou nutné pravidelné ultrazvukové kontroly, alespoň jedenkrát měsíčně. U žen s mechanickou chlopenní náhradou je důležité řešení antikoagulační terapie, kdy proti sobě stojí riziko tromboembolických versus krvácivých komplikací u matky a poškození plodu.

Antikoagulační terapií u těhotných pacientek se zabývají doporučení European Society of Cardiology (ESC) z roku 2011 a doporučení American College of Chest Physicians (ACCP) z roku 2012 či doporučení American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) 2014. Na základě doporučení by po zjištění těhotenství měla být žena převedena z warfarinu na nízkomolekulární heparin (LMWH). Warfarin v prvním trimestru způsobuje embryopatie, jejichž riziko roste se zvyšující se dávkou warfarinu > 5 mg. Nicméně evropská i americká doporučení připouštějí možnost podávání warfarinu i v prvním trimestru těhotenství, pokud je dávka < 5 mg a žena je dobře informována o rizicích a preferuje užívání warfarinu (úroveň znalostí B). Po převodu na nízkomolekulární heparin aplikovaný kaž-

dých 12 h, který je pro plod bezpečný, neboť neprochází placentární bariérou, jsou nutné kontroly antiXa, které by čtyři hodiny po podání mělo být 0,8–1,2 IU/ml. Kontroly jsou nutné pro zvýšenou clearance LMWH, zvýšený distribuční objem v těhotenství alespoň jednou týdně (doporučení Evropské kardiologické společnosti), neboť dávky bývají většinou větší než vypočtená hodnota dle hmotnosti. Možnou alternativou je podkožně podávaný nefrakcionovaný heparin za kontrol APTT, které by mělo být prodlouženo dva- až třikrát, nefrakcionovaný heparin má ale více nežádoucích účinků (osteoporóza, trombocytopenie). Nová perorální antikoagulantia (NOAC) dle ACCP z roku 2012 nejsou doporučována. Americká guidelines doporučují u pacientek s vysokým rizikem tromboembolismu přidání kyseliny acetylsalicylové v dávce 75–100 mg ve 2. a 3. trimestru.

Po ukončeném 12. týdnu je naopak vhodný převod na warfarin, především u žen ve vysokém riziku tromboembolismu (staré typy protéz, mitrální pozice, historie tromboembolismu). Při užívání nízkomolekulárního heparinu byl popsán vysoký výskyt fatálních tromboembolických komplikací (až ve 25 % případů). Důvodem může být nedostatečná průběžná aktivita antiXa, která nedosahuje terapeutického rozmezí [4,5].

Současná doporučení ukazují, že warfarin za kontrol INR je pro matku nejbezpečnější [6–8]. Dávka warfarinu ale nesmí přesáhnout 5 mg, při této dávce je riziko embryopatie 2,6 %, při dávce > 5 mg 8 % [13]. Antikoagulační terapie warfarinem má být ukončena 2–3 týdny před plánovaným porodem, následně převedení na terapii nízkomolekulárním heparinem by mělo být prováděno za hospitalizace.

Trombóza může vzniknout u jakékoliv chlopenní náhrady. Nejdůležitější terapie je účinná antikoagulace (doporučení ESC, 2013). Důležité je rozlišení mezi trombózou chlopenní náhrady a panusem. Podezření na trombózu je vyšší, pokud byla neadekvátní antikoagulace či jiné protrombotické riziko [9]. Diagnóza bývá potvrzena pomocí transthorakální a následně transesofageální echokardiografie. Léčba může být chirurgická či trombolytická. Fibrinolytická terapie je preferována u pacientů kriticky nemocných, kde není ihned dostupná kardiochirurgie, či u nemocných s řadou komorbidit. Fibrinolyza je preferována u trombóz pravostranných chlopenních náhrad. Dle doporučení AHA/ACC z roku 2014 fibrinolytická terapie možná i u trombóz levostranných chlopenních náhrad, které trvají méně než 14 dnů, NYHA I–II s malým trombem < 0,8 cm². Fibrinolyza zvyšuje riziko cévní mozkové příhody a krvácení o 17,8 %, stupeň rizika je závislý na velikosti trombu (doporučení AHA/ACC, 2014).

U kriticky nemocných (NYHA III–IV) s trombózou levostranných náhrad je preferována chirurgická léčba. Chirurgická léčba je taktéž preferována u pacientů s levostrannými náhradami s mobilním nebo velkým trombem (> 0,8 cm²) (doporučení AHA/ACC). U neobstruktivních trombóz záleží léčba na velikosti trombu, často stačí jen úprava antikoagulační terapie.

Při rozhodnutí o fibrinolytické terapii je nutné zvážit dávkování a typ fibrinolytika, které podáme. V metaanalýze prováděné Karthikeyanem, byl zjištěný podíl fibrinolytik – streptokináza 44 %, t-PA (tkáňový aktivátor

plazminogenu) 38 %, urokináza 18 % [10]. Doporučená dávkování dle AHA/ACC z roku 2014 uvádějí u t-PA 10mg bolus s následnou 90mg infuzí na 2 h nebo 20mg bolus s následující infuzí 10 mg/h po dobu tří hodin. U streptokinázy je doporučeno 500 000 IU na 20 min, následuje 1 500 000 IU infuzí na 10 h. Urokináza je méně účinná než t-PA či streptokináza. V literatuře jsou uváděny různé protokoly podávání fibrinolýzy, u nichž si autoři upravovali především délku infuze. Například v práci Srinavase [12] či Balasundarama [14] se podávalo 250 000 IU na 30 min a poté 100 000 IU/h po dobu 24 h.

Dosud největší soubor 24 těhotných pacientek s trombózou chlopenní náhrady je uváděn v práci Özkana [11]. Pacientky byly léčeny pomocí t-PA pomalou infuzí 25 mg na 6 h, bez úvodního bolusu. Infuze se opakovala v případě potřeby do max. dávky 150 mg. Při tomto léčebném schématu měla pouze jedna pacientka krvácení do placenty, jiná pak nezávažné krvácení.

Na našem pracovišti byl u výše uvedené pacientky zvolen postup s úvodním bolusem a následnou pomalou infuzí alteplázy, který byl účinný. V průběhu došlo k tromboembolickým komplikacím, jež se naštěstí ukázaly jako přechodné.

Závěr

Trombóza chlopenní náhrady v těhotenství je život ohrožující stav pro matku i plod. Rozhodování o provedení chirurgického zákroku či trombolýzy je svízelné, každá z variant je vysoce riziková a zvolený postup by měl být dohodou mezi kardiologem, kardiochirurgem, gynekologem a pacientkou.

V doporučeních a literatuře jsou uváděny preferované postupy k trombolýtické a chirurgické léčbě, rozhodnutí je ale vždy zcela individuální. Trombóza chlopenní náhrady u těhotné pacientky představuje nadále terapeutické dilema pro nedostatek dostupných dat. Vzhledem k incidenci tohoto onemocnění a zřejmým etickým konfliktům je krajně nepravděpodobné, že by vznikla randomizovaná klinická studie porovnávající jednotlivá schémata trombolýzy, různá trombolytika nebo trombolýzu s chirurgickým řešením. Z tohoto důvodu jsme odkázáni na jednotlivá kasuistická sdělení či série kasuistik a jejich analýzy, abychom našim pacientkám nabídli co nejúčinnější a nejbezpečnější terapii. Z tohoto pohledu má pak každé jednotlivé kasuistické sdělení svůj význam. Konkrétně z naší kasuistiky plyne:

1. Trombolýza může být bezpečná i u těhotné s relativně nízkým rizikem krvácivých komplikací matky/plodu.
2. Je nutná častá monitorace koncentrací antiXa a adekvátní úprava dávkování.
3. Klíčová je časná a častá echokardiografická kontrola vývoje gradientu na náhradě.

4. Transitorní neurologický deficit nemusí být důvodem k přerušení trombolýzy.
5. Recidivující trombóza mechanické chlopenní náhrady může být indikací k implantaci biologické chlopenní náhrady i přes znalosti o rychlejší degeneraci těchto typů náhrad.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autorům nejsou známy střety zájmů spojené s tímto článkem.

Financování

Žádné.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Autoři tímto prohlašují, že při psaní tohoto článku neporušili žádnou etickou zásadu.

Literatura

- [1] W.S. Chan, S. Anand, J.S. Ginsberg, Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature, *Archives of Internal Medicine* 160 (2000) 191–196.
- [2] U. Elkayam, Valvular heart disease and pregnancy. Part II: prosthetic valves, *Journal of the American College of Cardiology* 46 (2005) 403–410.
- [3] J. Vojáček, J. Kettner, *Klinická kardiologie*, Hradec Králové: Nukleus; 2009, p. 761–762.
- [4] L.A. Barbour, J.L. Oja, L.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* 3 (2004) 1024–1029.
- [5] M. Benešová, Antikoagulační a antiagregační léčba po operacích chlopní, *Intervenční a akutní kardiologie* 11 (2012) 59–66.
- [6] U. Abildgaard, P.M. Sandset, J. Hammerstrom, et al., Management of pregnant women with mechanical heart valve prosthesis: thromboprophylaxis with low molecular weight heparin, *Thrombosis Research* 124 (2009) 262–267.
- [7] M. Sillesen, V. Hjortdal, N. Vejlsstrup, et al., Pregnancy with prosthetic heart valves – 30 years' nationwide experience in Denmark, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 40 (2011) 448–454.
- [8] M. Cotrufo, M. De Feo, L.S. De Sant, et al., Risk of warfarin during pregnancy with mechanical valve prostheses, *Obstetrics and Gynecology* 99 (2002) 35–40.
- [9] G. Karthikeyan, N.B. Senguttuvan, J. Joseph, 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, *European Heart Journal* 34 (2013) 1557–1566.
- [10] B.C. Srinivas, N. Moorthy, A. Kuldeep, et al., Thrombolytic therapy in prosthetic valve thrombosis during early pregnancy, *Indian Heart Journal* 64 (2012) 74–76.
- [11] R.P. Balasundaram, G. Karthikeyan, S.S. Kothari, et al., Fibrinolytic treatment for recurrent leftsided prosthetic valve thrombosis, *Heart* 91 (2005) 821–822.
- [12] M. Özkan, B. Çakal, S. Karakoyun, et al., Thrombolytic therapy for the treatment of prosthetic heart valve thrombosis in pregnancy with low-dose, slow infusion of tissue-type plasminogen activator, *Circulation* 128 (2013) 532–540.

Z anglického originálu online verze článku přeložila autorka.