



Neokluzivna tromboza veštačke mitralne valvule kod neadekvatno zbrinute bolesnice sa rezistencijom na antikoagulantnu terapiju

Nonocclusive thrombosis of mechanical mitral valve prosthesis caused by inadequate treatment of anticoagulant therapy resistance

Branislava Ivanović, Bosiljka Vujisić-Tešić, Dragan Simić,
Danica Cvetković-Matić

Klinički centar Srbije, Institut za kardiovaskularne bolesti, Beograd

Apstrakt

Uvod. Oralna antikoagulantna sredstva koriste se duže od šest decenija u prevenciji tromboembolijskih komplikacija. Redak ali moguć problem kod primene tih lekova može predstavljati rezistencija na njih. **Prikaz bolesnika.** Prikazana je neadekvatno lečena bolesnica sa rezistencijom na peroralnu antikoagulantnu terapiju, kod koje je došlo do neokluzivne tromboze mehaničke mitralne proteze. Rezistencija na oralne antikoagulantne lekove kod nje je dokazana na osnovu toga što povećavanje doze varfarina do 20 mg, a zatim i acenokumarola na 15 mg tokom deset dana nije dovelo do povećanja vrednosti *international normalized ratio* (INR) preko 1,2. Na osnovu podataka da nije uzimala hranu bogatu K vitaminom, ni lekove koji bi mogli umanjiti dejstvo oralnih antikoagulantnih lekova, kao i da nije imala pridružene bolesti i stanja koja bi bila uzrok neadekvatnog odgovora na antikoagulantnu terapiju, posredno je zaključeno da se radi o hereditarnom obliku rezistencije. Zbog postojeće mehaničke proteze na mitralnoj poziciji u terapiju je uveden niskomolekulski heparin čiju je dozu samoinicijativno smanjila, što je sve dovelo do neokluzivne tromboze valvule. **Zaključak.** Kada ne postoje pridružene komplikacije kao što je apsolutna aritmija, nalaz rezistencije na oralna antikoagulantna sredstva indikacija je za zamenu mehaničke proteze biološkom, što je i učinjeno kod prikazane bolesnice.

Ključne reči:

zalistak, mitralni, stenoza; zalisci srca, veštački; lečenje; antikoagulansi; lekovi, rezistencija; tromboza.

Abstract

Background. Oral anticoagulants have been used in the prevention of thromboembolic complications for over six decades. A rare, but possible problem in the application of these medications could be resistance to them. **Case report.** We presented a patient with nonocclusive thrombosis of the mechanical mitral prosthesis due to inadequately treated resistance to peroral anticoagulant therapy. Resistance to oral anticoagulant medications was proven by an increased dosage of warfarin up to 20 mg and, after that, acenokumarol to 15 mg over ten days which did not lead to an increase in the international normalised ratio (INR) value over 1.2. On the basis of information that she did not take food rich in vitamin K or medications which could reduce effects of oral anticoagulants, and that she did not have additional illnesses and conditions that could cause an inadequate response to anticoagulant therapy, it was circumstantially concluded that this was a hereditary form of resistance. Because of the existing mechanical prosthetics on the mitral position, low molecular heparin has been introduced into the therapy. The patient reduced it on her own initiative, leading to nonocclusive valvular thrombosis. **Conclusion.** When associated complications like absolute arrhythmia does not exist, the finding of resistance to oral anticoagulant agents is an indication for the replacement of a mechanical prosthetic with a biological one which has been done in this patients.

Key words:

mitral valve stenosis; heart valve prosthesis; therapeutics; anticoagulants; drug resistance; thrombosis.

Uvod

Kod bolesnika sa mehaničkim valvulama postoji visok rizik od tromboze valvule i posledične sistemske embolizacije. Neorganski materijali od kojih su proteze sačinjene i nefiziološki protok krvi oko njih predstavljaju razloge za visok tromboembolijski potencijal mehaničkih valvula. Prevencija

ove komplikacije svodi se na primenu peroralne antikoagulantne terapije. Uprkos redovnoj primeni antikoagulantne terapije incidencija tromboembolijskih komplikacija iznosi 1–2% godišnje, a ukoliko se antikoagulantna terapija ne koristi ova incidencija se povećava na 10% godišnje¹. Pored neadekvatne primene peroralne antikoagulantne terapije, zbog nemara i neprosvećenosti i interakcija sa nekim leko-

vima i hranom, kao mogući uzrok tromboembolijskih komplikacija kod bolesnika sa mehaničkim valvulama, pominje se i rezistencija na antikoagulantnu terapiju.

Prikazana je neadekvatno lečena bolesnica sa rezistencijom na peroralnu antikoagulantnu terapiju kod koje je došlo do neokluzivne tromboze mehaničke mitralne proteze.

Prikaz slučaja

Bolesnica, u dobi od 44 godine, preležala je u osmoj godini reumatsku groznicu, a sedam godina kasnije saznala za srčanu manu – mitralnu stenozu sa mitralnom regurgitacijom. U 39. godini života pojavili su se simptomi levostrane srčane insuficijencije zbog čega joj je četiri godine kasnije učinjena zamena mitralne valvule *Medtronic Hall* protezom N25. Međutim, redovnim kontrolama protrombinskog vremena i vrednosti *International normalised ratio* (INR), koji predstavlja odnos protrombinskog vremena bolesnika i kontrolnog protrombinskog vremena, utvrđeno je da se ne ostvaruje adekvatna korekcija neophodna za prisustvo veštačke valvule. Indirektno, dokazano je da postoji rezistencija na peroralna antikoagulantna sredstva. Naime, povećavanje doze varfarina do 20 mg, a zatim i acenokumarola na 15 mg tokom deset dana nije dovelo do povećanja vrednosti INR preko 1,2. Posredno, zaključeno je da postoji rezistencija na ove lekove. U terapiju je uveden niskomolekulski heparin, čiju je dozu bolesnica samoinicijativno menjala. Međutim, kod bolesnice su se nakon osam meseci pojavile tegobe – bolovi u grudima promenljivih karakteristika, intenziteta i trajanja zbog kojih je hospitalizovana.

Objektivnim pregledom pri prijemu nađeno je da je bolesnica bila svesna, bez povišene telesne temperature. Nisu postojali znaci periferne limfadenopatije. Vene vrata bile su neupadljive. Nad plućima je postojao normalan disajni šum, a na srcu pravilna srčana radnja, čujan zvuk veštačke valvule i rani aspiracioni dijasolni šum uz levu ivicu grudne kosti (2–3/6), srčana frekvencija 90/min, krvni pritisak 140/90 mmHg. Jetra i slezina nisu se palpale i nisu postojali pretibijalni edemi.

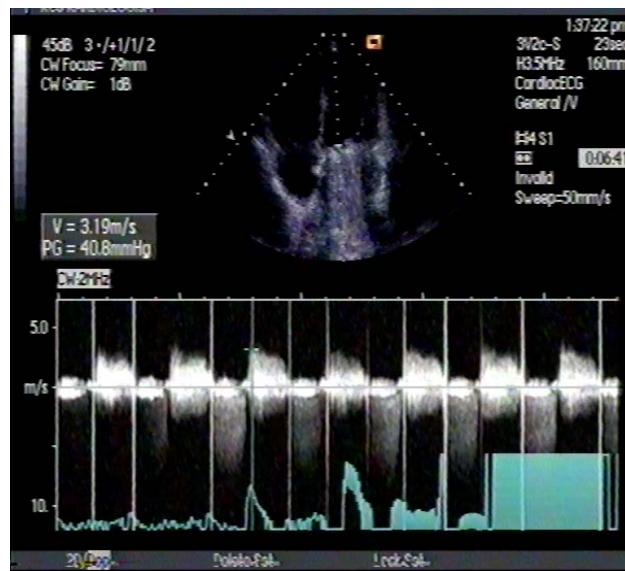
Laboratorijskim analizama nađeni su lako ubrzana sedimentacija (30 prvi sat), normalne vrednosti hemoglobina (124 g/l) i hematokrita (0,35), normalan broj leukocita ($6,3 \times 10^9/l$) i trombocita ($233 \times 10^9/l$), veće vrednosti glukoze (10,6; 8,3; 4,3 mmol/l), normalne vrednosti uree (5,7 mmol/l), kreatinina (94 $\mu\text{mol/l}$), bilirubina (5,3 $\mu\text{mol/l}$), ukupnih proteina (65 g/l), natrijuma (143 mmol/l), kalijuma (4,1 mmol/l), transaminaza: serumska aspartat aminotransferaza (S-AST) (26 IJ/l), serumska alanin aminotransferaza (S-ALT) (16 IJ/l) i značajno veće vrednosti laktat dehidrogenaze (654 IJ/l). Nivoi faktora koagulacije bili su u okvirima referentnih vrednosti (faktor II 85%, faktor VII 94%).

Rendgenogramom grudnog koša nađena je srčana senka normalnog oblika, veličine i položaja, a u plućnom parenhimu nisu uočene aktivne patološke promene.

Prvi transtorakalni ehokardiografski nalaz ukazao je na postojanje neokluzivne tromboze mitralne proteze sa povećanjem gradijenta preko valvule (maksimalni gradijent iz-

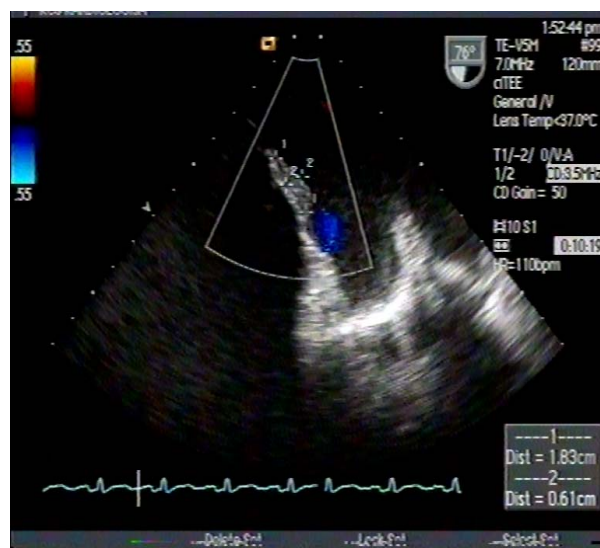
nosio je 31 mmHg, a srednji 15 mmHg), uz blagu transvalvularnu regurgitaciju. U izlaznom traktu leve komore, čiji promer je bio normalan, registrovana je umerena aortna regurgitacija.

Nakon tog ehokardiografskog pregleda uveden je heparin u kontinuiranoj intravenskoj infuziji. Dve nedelje kasnije, ponovnim transtorakalnim ehokardiografskim pregledom utvrđeno je da ne samo da se održava neokluzivna tromboza veštačke valvule plasirane na mitralnoj poziciji, već i da se maksimalni gradijent povećao i da iznosi 40 mmHg (slika 1).



Sl. 1 – Neokluzivna tromboza arteficialne mitralne valvule

Učinjenim transezofagusnim pregledom nađeno je da se sa pretkomorske strane duž čitavog anulusa nalazi trombotska masa debljine 6–7 mm (slika 2). U levoj aurikuli nisu uočene trombotske mase već samo vrtloženje krvi. Kolor doplerom u levoj pretkomori registrovana je blaga transvalvularna mitralna regurgitacija. Istovremeno, nađeno je da je aortna valvula promenjena, sa aneurizmom jednog od Valsalvinih sinusa i umerenom aortnom regurgitacijom.



Sl. 2 – Trombotska masa duž mitralnog anulusa (TEE)

Zbog neosetljivosti na primenjenu antikoagulantnu terapiju zaključeno je da je potrebna hirurška reintervencija – zamena postojeće mehaničke proteze biološkom. Šest meseci nakon intervencije stanje bolesnice bilo je stabilno.

Diskusija

Rezistenciju na peroralna antikoagulantna sredstva često poistovećujemo sa rezistencijom na varfarin zato što je on najčešće propisivan oralni antikoagulans na svetu. Kao mogući razlog tog poistovećivanja je i to što varfarin, kao lek, služi za primer kako hereditet i faktori okruženja (ishrana, unos nekih lekova), demografski činioci i rasa utiču na razlike u interindividualnom odgovoru².

Značajna promenljivost individualnog odgovora ogleđa se u činjenici da propisana doza varfarina varira od 1 do 40 mg³. Kod 95% bolesnika na oralnoj antikoagulantnoj terapiji zadovoljavajući terapijski odgovor postiže se dozom varfarina od 1 do 9 mg⁴. Na osnovu toga, Routledge i sar.⁴ rezistenciju na varfarin definisali su kao potrebu za davanjem više od 9 mg dnevno. Međutim, definicija rezistencije trpela je izmene i danas je prihvaćeno da ona postoji kada je potrebno uneti više od 20 mg leka na dan⁵. Razlozi za rezistenciju na oralne antikoagulantne lekove mogu se podeliti na one koji utiču na farmakokinetiku i one koji menjaju njihovu farmakodinamiku^{4,6}. U farmakokinetičke razloge za rezistenciju ubrajaju se oni koji utiču na apsorpciju i eliminaciju lekova, a u farmakodinamske oni koji menjaju hemostatski odgovor na lek dat u određenoj dozi zbog uticaja na sintezu i klirens K vitamin-zavisnih faktora koagulacije. Uprkos činjenici da je ovom podelom jasno definisan mehanizam nastanka rezistencije na oralne antikoagulantne lekove, šire je prihvaćena pojednostavljena podela na stečenu i naslednu rezistenciju.

Stečena rezistencija definiše se kao rezistencija nastala zbog interakcije oralnih antikoagulantnih sredstava sa hranom i lekovima. Najčešći uzrok stečene rezistencije je unos hrane bogate vitaminom K. U našoj sredini luk, zeleno povrće i riba, uneti u većoj količini (više od 250 g/dan), mogu dovesti do kompeticije sa oralnim antikoagulansima na nivou hepatocita. U zemljama severne Amerike najviše se pominje interakcija sa avokadom i brokolima⁷. Parenteralna nutricija može biti uzrok stečene rezistencije na varfarin i to zbog vezivanja leka za proteinske komponente u njoj⁸. Pored poznatog povećanja senzitivnosti na varfarin, hronični unos alkohola, kod nekih bolesnika može potencirati klirens varfarina i na taj način usloviti potrebu za povećanjem doze leka⁶.

Rezistencija na oralne antikoagulanse neizbežno se javlja kod bolesnika koji sedam dana unose više od 5 mg vitamina K⁷. Wells i sar.⁹ su utvrdili da primena osam od 86 ispitanih lekova i supstancija dovodi do pojave rezistencije na varfarin. Od lekova koji inhibišu dejstvo varfarina najčešće se pominju holestiramin, barbiturati, hlordiazepoksid, nafcilin. Oni različitim mehanizmima utiču na metabolizam oralnih antikoagulantnih lekova. Holestiramin i holestipol smanjuju apsorpciju varfarina. Barbiturati, karbamezapin i rifampicin indukcijom enzimskog sistema povećavaju elimi-

naciju oralnih antikoagulantnih sredstava. Estrogeni, grizeofulvin, 6-merkaptopurin, haloperidol umanjuju antikoagulantni efekat varfarina, ali mehanizam njihovog delovanja nije jasan. Opisani su pojedinačni slučajevi rezistencije zbog korišćenja sulfasalazina i teikoplanina^{6,10}.

Pored unosa hrane, nekih supstancija i lekova koji utiču na individualnu osjetljivost prema varfarinu, na njegovu primenu utiče i hipotireoza zbog smanjenog klirensa faktora koagulacije zavisnih od vitamina K koji umanjuju efikasnost varfarina. Mogući uzrok rezistencije na oralne antikoagulantne lekove je i malapsorcija⁵. Hiperholesterolemija može biti uzrok prolazne rezistencije na varfarin⁴.

Kod prikazane bolesnice indirektno je isključeno postojanje stečene rezistencije. Naime, ona nije uzimala hranu bogatu vitaminom K, takođe nije uzimala nijedan od lekova koji bi mogao da umanja dejstvo oralnih antikoagulantnih lekova, a nije postojalo nijedno pridruženo oboljenje ili stanje koje bi uticalo na odgovor na oralnu antikoagulantnu terapiju. Koncentracija faktora koagulacije, takođe, bila je normalna. Nažalost, u periodu kad je prikazana bolesnica lečena nije bilo mogućnosti za određivanje koncentracije leka u krvi koja je inače visoka kod nasledne rezistencije. Tako, moglo se pretpostaviti da se radi o naslednoj rezistenciji na oralne antikoagulantne lekove.

Pre više od pet decenija započeto je sa primenom oralnih antikoagulantnih lekova prilikom uništavanja glodara. Pre više od tri decenije objavljeni su prvi prikazi genetski uslovljene senzitivnosti i rezistencije na varfarin¹¹. Prvo je otkriven gen odgovoran za enzim CYP2C9 koji ima ulogu u metabolizmu farmakološki potentnijeg S-enantiomera varfarina u inaktivne metabolite i genetske varijacije koje u značajnoj meri smanjuju aktivnost enzima. Rasvetljena genetski uzrokovana senzitivnost na varfarin navela je na pretpostavku da je povećanje aktivnosti CYP2C9 odgovorno za farmakokinetički oblik hereditarne varfarinske rezistencije¹². Međutim, uloga enzima CYP2C9 u klirensu varfarina nije dovoljno dokazana, ali utvrđeno je da na njega utiču genske duplikacije i mutacija enzima P450 u njegovom fenotipskom ispoljavanju¹³.

Drugi, daleko značajniji farmakodinamski oblik hereditarne varfarinske rezistencije nastaje zbog mutacije gena za epoksid reduktazu vitamina K (VKOR) koji se kod ljudi nalazi na 16. hromozomu¹⁴. Poznato je da varfarin deluje inhibicijom enzima VKOR. Taj enzim reciklira vitamin K 2,3 epoksid u redukovani vitamin K koji se oksidacijom vraća u formu vitamin K hidrokinon koji je uključen u karboksilaciju i aktivaciju faktora koagulacije II, VII, IX i X. Rost i sar.¹⁴ identifikovali su gen VKOR kompleks jedinica 1 (VCORC1) sa glavnom ulogom u regulisanju aktivnosti VKOR. Oni su prikazali četiri bolesnika sa rezistencijom na varfarin sa različitim mutacijama ovog gena (Val29Leu, Val45Ala, Arg58Gly i Leu128Arg).

Od tada su se proširila saznanja o mutacijama gena za VKORC1 u interindividualnoj reaktivnosti i rezistenciji na terapiju varfarinom. Do sada je kod ljudi izdvojeno 10 najčešćih singl-nukleotid polimorfizama za VCORC1 koji se javljaju kod oko 5% ljudi. Istovremeno, izdvojeno je pet najčešćih haplotipova (H1, H2, H7, H8, H9) od kojih su dva (H7 i H9 halo-

tipskih sekvencija TCGGTCCGCA i TACGTTCGCG) odgovorna za povećanje doze varfarina radi ostvarivanja očekivanog terapijskog odgovora¹⁵. Pored utvrđivanja mogućih mutacija danas se pažnja posvećuje utvrđivanju značaja, pojedinih genskih mutacija odgovornih za rezistenciju na varfarin prema učestalosti¹⁶.

Kod prikazane bolesnice nije predstavljala problem samo rezistencija na oralne antikoagulantne lekove, već njeno neadekvatno zbrinjavanje. Bolesnici je savetovano da nastavi sa primenom niskomolekuskog heparina koji je ona samoinicijativno koristila u dozi dva puta nižoj od savetovane što je rezultovalo nekluzivnom trombozom valvule.

Zbog svojih farmakokoinetkih i farmakodinamskih svojstava, niskomolekulski heparin predstavljao je primamljivu alternativu kod bolesnika sa mehaničkim valvulama kojima je bilo potrebno prekinuti davanja oralnih antikoagulantnih sredstava. Međutim, klinička potvrda njegove sigurne i efikasne primene izostala je kod disk valvula plasiranih na mitralnoj poziciji i kod pridružene apsolutne aritmije, tako da se prednost daje primeni standardnog heparina¹⁷.

Na osnovu iznetih podataka o problemu rezistencije na oralne antikoagulantne lekove može se zaključiti da kod propisivanja ovih lekova treba imati uvid u kliničko stanje i navike bolesnika. Jasno je da pridružene bolesti, način ishrane, unos alkohola, telesna masa i pridružena terapija utiču na ostvarivanje adekvatnog terapijskog odgovora. Nesumnjivu ulogu ima i genetski polimorfizam, kako u pojavi senzitivnosti, tako i u pojavi rezistencije na lek. Otkriće gena za VKOR rasvetlilo je u značajnoj meri genetsko poreklo rezistencije i interindividualne razlike u osetljivosti na primenjenu dozu leka. Međutim, navedeni napredak u saznanjima ne prati rutinsko ispitivanje genetskog porekla rezistencije na varfarin ni u razvijenijim delovima sveta.

Zaključak

Kada ne postoje pridružene komplikacije kao što je apsolutna aritmija, nalaz rezistencije na oralna antikoagulantna sredstva indikacija je za zamenu mehaničke proteze biološkom, što je i učinjeno kod prikazane bolesnice.

L I T E R A T U R A

1. *Cannegieter SC, Torn M, Rosendaal FR.* Oral anticoagulant treatment in patients with mechanical heart valves: how to reduce the risk of thromboembolic and bleeding complications. *J Intern Med* 1999; 245(4): 369–74.
2. *El Rouby S, Mestres CA, LaDuca FM, Zucker ML.* Racial and ethnic differences in warfarin response. *J Heart Valve Dis* 2004; 13(1): 15–21.
3. *Hall AM, Wilkins MR.* Warfarin: a case history in pharmacogenetics. *Heart* 2005; 91(5): 563–4.
4. *Routledge PA, Shetty HG, White JP, Collins P.* Case studies in therapeutics: warfarin resistance and inefficacy in a man with recurrent thromboembolism, and anticoagulant-associated priapism. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46(4): 343–6.
5. *Spyropoulos AC.* Managing oral anticoagulation requires expert experience and clinical evidence. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 21(1): 91–4.
6. *Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL; American Heart Association; American College of Cardiology Foundation.* American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation* 2003; 107(12): 1692–711.
7. *Schulman S.* Clinical practice. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *N Engl J Med* 2003; 349(7): 675–83.
8. *Penrod LE, Allen JB, Cabacungan LR.* Warfarin resistance and enteral feedings: 2 case reports and a supporting in vitro study. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; 82(9): 1270–3.
9. *Wells PS, Holbrook AM, Crowther NR, Hirsh J.* Interactions of warfarin with drugs and food. *Ann Intern Med* 1994; 121(9): 676–83.
10. *Teefty AM, Martin JE, Kovacs MJ.* Warfarin resistance due to sulfasalazine. *Ann Pharmacother* 2000; 34(11): 1265–8.
11. *Pelz HJ, Rost S, Hünerberg M, Fregin A, Heiberger AC, Baert K, et al.* The genetic basis of resistance to anticoagulants in rodents. *Genetics* 2005; 170(4): 1839–47.
12. *Linder MW.* Genetic mechanisms for hypersensitivity and resistance to the anticoagulant Warfarin. *Clin Chim Acta* 2001; 308(1–2): 9–15.
13. *Wallin R, Hutson SM.* Warfarin and the vitamin K-dependent gamma-carboxylation system. *Trends Mol Med* 2004; 10(7): 299–302.
14. *Rost S, Fregin A, Ivaskевич V, Conzelmann E, Hörtnagel K, Pelz HJ, et al.* Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature* 2004; 427(6974): 537–41.
15. *Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, Nickerson DA, Eby CS, McLeod HL, et al.* Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 2005; 352(22): 2285–93.
16. *Loebstein R, Dvoskin I, Halkin H, Vecsler M, Lubetsky A, Rechavi G, et al.* A coding VKORC1 Asp36Tyr polymorphism predisposes to warfarin resistance. *Blood* 2007; 109(6): 2477–80.
17. *Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, Bussey HI, Horstkotte D, Miller N, et al.* Antithrombotic therapy in valvular heart disease—native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(3 Suppl): 457S–482S.

Rad je primljen 21. VII 2008.