



Low-dose slow infusion thrombolysis in the treatment of prosthetic heart valve thrombosis: a clinical case

Agnė Kraujelytė¹, Indrė Justina Ignatavičiūtė¹, Vilius Janušauskas², Aleksėjus Zorinas², Jurij Šabliauskas³,
Donata Ringaitienė³

¹*Vilnius University, Faculty of medicine, Vilnius, Lithuania.*

²*Heart and Chest Surgery Center, Cardiac Surgery department – Vilnius University Hospital Santaros Clinics*

³*Institute of Clinical Medicine- Vilnius University- Faculty of Medicine, Clinic of Anesthesiology and Reanimatology- Vilnius University Hospital Santaros Clinics - Centre of Anaesthesiology- Intensive Therapy and Pain Management, Vilnius, Lithuania.*

Background and Aims. Describe and present a clinical case of a patient treated with low-dose slow infusion thrombolysis after prosthetic valve thrombosis.

Methods. The patient is a 75 year old women treated with low–dose slow infusion thrombolysis in the Resuscitation and Intensive Care Unit II of Vilnius University Hospital. Data was monitored since 2017 till 2020. A detailed analysis of the patient's life and medical history was made. The course and dynamics of examinations and treatment procedures / medications prescribed to the patient were analyzed in a structured way. The literature on the selected topic is examined in detail in order to compare the efficacy and outcome of low-dose slow infusion thrombolysis with the results of previous studies and in the case we presented. Permission to use patient data has been obtained with the consent of the personal data protection specialist. Patient confidentiality was guaranteed - name, surname, address and other personal data were not collected. The results of the study are published only in a summary form.

Results. A 75-year-old patient had a prosthetic mitral mechanical valve in 2009 St. Jude 29 MJ. In 2015, the valve was replaced due to high thrombosis. Since 2016 the woman was hospitalized 4 times (once a year) in December for recurrent mitral valve thrombosis for a low-dose slow infusion thrombolysis procedure. Overall of 12 thrombolysis were performed. Actilyse 25 mg / 6 h was infused with heparin after each thrombolysis for aPTT 50-80 sec. The efficacy of thrombolysis was evaluated by repeated transesophageal ultrasound examinations. The mean pressure gradient dynamics was decreasing (24mmHg →4.3mmHg). A geneticist and hematologist were consulted for suspected thrombophilia that had not been diagnosed, but hyperhomocysteinemia had been identified. 2020 she was hospitalized in July for suspected recurrent MV prosthetic thrombosis, but there were insufficient data on thrombosis, so the patient was admitted to outpatient treatment, recommending a Level III cardiologist consultation twice a year.

Conclusions. Low-dose, slow-infusion thrombolytic therapy is currently increasingly being used in patients with prosthetic valve thrombosis. This is because it has safety, efficacy, and a lower incidence of complications. However, this clinical case demonstrates that such treatment does not always prevent recurrence of thrombosis.

Keywords: Actilyse, low – dose, slow infusion thrombolysis, prosthetic valve thrombosis.

Mažų dozių lėtos infuzijos trombolizė gydant protezuotų širdies vožtuvų trombozę: klinikinis atvejis

Agnė Kraujelytė¹, Indrė Justina Ignatavičiūtė¹, Vilius Janušauskas², Aleksėjus Zorinas², Jurij Šabliauskas³,
Donata Ringaitienė³

¹Medicinos fakultetas, Vilniaus universitetas;

²Širdies ir krūtinės chirurgijos centras, VUL Santaros klinikos;

³Anesteziologijos, intensyvios terapijos ir skausmo gydymo centras, VUL Santaros klinikos.

Santrauka

Tikslas. Aprašyti ir pristatyti pacientės, gydytos mažų dozių lėtos infuzijos trombolize po dirbtinių širdies vožtuvų trombozės, klinikinį atvejį.

Metodai. Nuo 2017 metų rugsėjo mėnesio pradėta stebėti 75 metų pacientės, gydytos mažų dozių trombolize Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų II – amės Reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyriuje, gydymo eiga. Duomenų stebėjimas tęstas iki 2020 metų, renkant pacientės duomenis per pakartotines hospitalizacijas mažų dozių trombolizei. Atlikta išsami pacientės gyvenimo ir ligos anamnezės analizė. Struktūrizuotai išanalizuota pacientei paskirtų tyrimų ir gydymų procedūrų/medikamentų eiga bei dinamika. Išsamiai išnagrinėta literatūra pasirinkta tema, siekiant palyginti mažų dozių lėtos infuzijos trombolizės efektyvumą bei išeitis su anksčiau atliktų studijų rezultatais ir mūsų pristatomu atveju. Leidimas naudoti pacientės duomenis gautas, pritariant asmens duomenų apsaugos specialistui. Pacientės konfidencialumas užtikrintas - vardas, pavardė, adresas ir kiti asmeniniai duomenys nebuvo renkami. Tyrimo rezultatai skelbiami tik apibendrinti.

Rezultatai. 75 metų pacientei 2009 metais protezuotas mitralinis mechaninis vožtuvas St. Jude 29 MJ. 2015 metais vožtuvas pakeistas dėl didelio trombozės. Nuo 2016 m. gruodžio mėnesio hospitalizuota 4 kartus (kartą per metus) dėl pasikartojančios mitralinio vožtuvo trombozės mažų dozių lėtos infuzijos trombolizės procedūrai. Iš viso atlikta 12 trombolizių Aktalize 25 mg/6val, po kiekvienos trombolizės skirta heparino infuzija, siekiant ADTL 50-80 sek. Trombolizės efektyvumas vertintas atliekant pakartotinius transezofaginės echoskopijos tyrimus. Vidutinis spaudimų gradientas Gvid dinamikoje buvo mažėjantis (24mmHg→4,3mmHg). Atliktos genetiko bei hematologo konsultacijos dėl įtariamos trombofilijos, kuri nebuvo diagnozuota, tačiau nustatyta hiperhomocisteinemija. 2020m. liepos mėnesį hospitalizuota dėl įtariamos rekurentinės MV protezo trombozės, tačiau pakankamų duomenų už trombozę nebuvo, todėl pacientė paleista ambulatoriniam gydymui, rekomenduojant III lygio kardiologo konsultaciją 2 kartus per metus.

Išvados. Šiuo metu vis dažniau yra taikoma mažų dozių, lėtos infuzijos trombolitinė terapija pacientams, kuriems pasireiškia protezuoto vožtuvo trombozė. Taip yra todėl, kad ji pasižymi saugumu, efektyvumu ir mažesniu komplikacijų dažniu. Vis dėlto šis klinikinis atvejis parodo, jog toks gydymas nevisada apsaugo nuo trombozės pasikartojimo.

Raktažodžiai: Aktalize, lėtos infuzijos trombolizė, mažų dozių trombolizė, protezuotų vožtuvų trombozė.

Įvadas

Širdies vožtuvų ligos išlieka viena pagrindinių ir dažniausių širdies ligų. Remiantis oficialios statistikos duomenimis Europos šalyse širdies vožtuvų ligų paplitimas siekia 13,3 milijonų atveju per metus (1). Klinikinių stebėjimų su pacientais, sergančiais širdies vožtuvų patologijomis, metu pastebėta, kad minėta patologija pasireiškia dažniau vyresniems žmonėms (>65m) ypač ypatingai išsivysčiusiose šalyse, tuo tarpu jaunesni asmenys (<30m) širdies vožtuvų ligomis serga dažniau besivystančiose šalyse. Manoma, kad gyvenimo amžiaus ir išsivystymo lygis koreliuoja dėl didelio širdies reumatinių ligų paplitimo, taip pat trumpo gyvenimo trukmės (2). Vienas iš gydymo pasirinkimų yra trombolitinė terapija, tačiau toks gydymo metodas turi didelę embolizacijos, kraujavimų bei mirties riziką. Vis dėlto taikant mažų dozių lėtos infuzijos trombolizę minėtų komplikacijų dažnis yra mažesnis (3). Pristatome 75 metų moters, turinčios pasikartojančias širdies protezuoto vožtuvo trombozes bei kitas gretutines ligas, klinikinį atvejį, parodantį galimas išėitis ir gydymo eigą taikant mažų dozių lėtos infuzijos trombolizę.

Tikslas

Aprašyti ir pristatyti pacientės, gydytos mažų dozių lėtos infuzijos trombolize po protezuoto širdies vožtuvo trombozės, klinikinį atvejį.

1. Aprašyti pacientės, gydytos mažų dozių trombolize po protezuoto širdies vožtuvo trombozės, gydymo eigą.
2. Įvertinti pacientei skirtos trombolizės efektyvumą, išanalizuojant kiekvienos pacientei taikytos trombolizės eigą ir ypatumus.

Metodai

Nuo 2017 metų rugsėjo mėnesio pradėta stebėti 75 metų pacientės, gydytos mažų dozių trombolize Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų II – amės Reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyriuje, gydymo eigą. Duomenų stebėjimas tęstas iki 2020

metų, renkant pacientės duomenis per pakartotines hospitalizacijas mažų dozių trombolizei. Atlikta išsami pacientės gyvenimo ir ligos anamnezė analizė. Struktūrizuoti išanalizuota pacientei paskirtų tyrimų ir gydomųjų procedūrų/medikamentų eiga bei dinamika. Išsamiai išnagrinėta literatūra pasirinkta tema, siekiant palyginti mažų dozių lėtos infuzijos trombolizės efektyvumą bei išėitis su anksčiau atliktų studijų rezultatais ir mūsų pristatomu atveju. Leidimas naudoti pacientės duomenis gautas, pritariant asmens duomenų apsaugos specialistui. Pacientės konfidencialumas užtikrintas - vardas, pavardė, adresas ir kiti asmeniniai duomenys nebuvo renkami. Tyrimo rezultatai skelbiami tik apibendrinti.

Klinikinis atvejis

75 metų pacientė. Medicininė anamnezė: operuota po didelės viso kūno traumos dėl blužnies plyšimo (prieš 50 metų), stuburo operacija dėl išvaržos, pirminė arterinė hipertenzija II laipsnio AKS padidėjimas, ŠN C. F.kl. III (NYHA). 2008 metais 2 kartus patyrė miokardo infarktą, diagnozuota poinfarktinė sklerozė, hipertenzinė kardiomiopatija su KSH, 2009 metais - trijų koronarų liga, atlikta AOKJO, triburio vožtuvo anuloplastika, protezuotas mitralinis mechaninis vožtuvas St. Jude 29 MJ. 2015 metais vožtuvas pakeistas dėl didelio trombozės, atlikta triburio vožtuvo reanuloplastika. Taip pat diagnozuotas lėtinis obstrukcinis bronchitas, stuburo Th dalies osteochondrozė, spondiliozė, dislipidemija. Šeiminės anamnezės trombozių atžvilgiu nenurodo.

2016 metų kovo mėnesį ambulatorinio apsilankymo pas kardiologą metu atliktas širdies UG tyrimas, kurio metu nustatytas I laipsnio MVP nesandarumas, KSIF 25proc. Tų pačių metų lapkritį skundėsi dusuliu nedidelio fizinio krūvio metu, silpnumu. Širdies ultragarsinio tyrimo metu pastebėtas reikšmingas gradiento per MVP padidėjimas – didelio laipsnio MV protezo stenoze. Atlikta plaučių perfuzijos scintigrafija: lėtinės smulkių šakų PATE scintigrafiniai požymiai. Pakartotinio TEE tyrimo

metu nustatytas sumažėjęs gradientas Gvid per MV (24mmHg → 9mmHg). Dėl gauto gero trombolizės efekto širdies chirurginė intervencija nebuvo indikuotina, nes operacija būtų rizikinga dėl mažo KSIF ir PATE vaizdo. Atliktos dvi mažų dozių lėtos infuzijos trombolizės, kurių efektas buvo geras.

2017 metų rugpjūčio mėnesį diagnozuota pakartotinė MV protezo stenozė ir trombozė, esant skundams (oro trūkumas, 4 dienas vargino dusulys menkiausio fizinio krūvio metu, turėdavo sustoti kas 200 metrų). Atliktos penkios mažų dozių lėtos infuzijos trombolizės. Pacientė konsultuota hematologo dėl įtartos trombofilijos esant rekurentinėms protezuoto MV trombozėms Warfarino fone (INR 2-3). Atlikus imunologinį tyrimą, AF Ak neaptikta, tačiau diagnozuota saiki hiperhomocisteinemija ir padidėjusi lipoproteino a koncentracija. Taip pat paskirta genetiko konsultacija dėl hiperhomocisteinemijos. Atliktas nukleotidų sekos nustatymas sekoskaitos metodu - nustatyta MTHFR geno pokytis heterozigotinėje būklėje, kuris nėra siejamas su hiperhomocisteinemija ar venų ar arterijų trombozės rizika.

2018 metų kovo mėnesį dėl jau anksčiau išsakytų skundų, pacientė hospitalizuota, atlikta trimatė transezofaginė echokardiografija su vaizdu: MVP trombozė (priekinis protezo lapelis padengtas trombinėmis masėmis, atsidarė tik užpakalinis protezo lapelis - per jį Gvid 8mmHg), todėl diagnozuota MV protezo trombozė, taikytas tas pats pakartotinis trombolitinis gydymas.

2019 metų spalio mėnesį skundėsi bendru silpnumu, epigastriumo skausmu, dusuliu menko fizinio krūvio metu – progresavo stazinis širdies nepakankamumas. Nustatyti staziniai plaučių pakitimai, veninė stazė kepenyse, laisvas skystis pilvo ertmėje (paskirtas Sol. Digoxini 0,25mg i/v.). Atlikus širdies echoskopiją aptiktas MV protezo priekinio lapelio nejudrumas (trombas MVP, judrus trombas KP ausytėje), todėl hospitalizuota į RITS mažų dozių lėtos infuzijos

trombolizei Aktilize. Taikytos kelios trombolizės, antiagregacinė terapija aspirinu, stresinių opų profilaktika, antikoaguliacija, elektrolitų korekcija. Hospitalizacijos eigoje sutriko pacientės kalba, nusviro kairysis lūpų kampas, negalėjo pajudinti kairiųjų galūnių (diagnozuota PSIP dešiniajame VSA baseine, vėliau būklė regresavo). Įvertinus pagerėjusią pacientės būklę, didelę hemoragijos riziką, mažą sėkmingos rekanalizacijos tikimybę - trombektomija neatlikta. Nuo mažų dozių trombolizės susilaikyta 7 dienas nuo galvos smegenų infarkto simptomų pradžios pagal neurologų rekomendacijas dėl didelės intrakranijinio kraujavimo rizikos. Praėjus minėtam laikotarpiui, atlikta pakartotina trombolizė vis dar stebint vieno lapelio nejudrumą. Trombolizės dinamika teigiama (Gvid 20mmHg→4,3mmHg). KSIF 25proc.

2020 metų liepos mėnesį hospitalizuota į kardiologijos skyrių dėl įtariamos MV protezo trombozės ir ŠN paūmėjimo. Atlikta MVP rentgenoskopija – duomenų už MVP trombozę nėra. Skyrus intraveninius diuretikus pacientės dusulys sumažėjo, karkalai išnyko, pacientė pasijuto geriau – stabilios būklės išleista ambulatoriniam gydymui, rekomenduojant III lygio kardiologo konsultaciją 2 kartus per metus.

Nuo 2016 m. gruodžio mėnesio iš viso hospitalizuota 4 kartus (maždaug kartą per metus) dėl pasikartojančios mitralinio vožtuvo trombozės mažų dozių lėtos infuzijos trombolizės procedūrai. Iš viso atlikta 12 trombolizių Aktilize 25 mg/6val, po kiekvienos trombolizės skirta heparino infuzija, siekiant ADTL 50-80 sek. Trombolizės efektyvumas vertintas atliekant pakartotinius transezofaginės echoskopijos tyrimus. Vidutinis spaudimų gradientas Gvid dinamikoje buvo mažėjantis (24mmHg→4,3mmHg).

Diskusija

Chirurginis natyvinių vožtuvų pakeitimas į biologinius ar mechaninius laikomas auksiniu

standartu pacientams, turintiems sunkią širdies vožtuvo patologiją. Tačiau po tokios operacijos yra komplikacijų rizika. Viena iš labiausiai pasireiškiančių, gyvybei pavojingų nepageidaujamų reakcijų – protezuoto vožtuvo trombozė (PVT) (4). Pastebėta, jog PVT dažniau pasireiškia pacientams, kuriems natyvinis vožtuvas pakeistas į mechaninį lyginant su biologiniu (5). Mitralinio mechaninio PVT yra maždaug dvigubai dažnesnė negu aortos ar triburio mechaninio PVT (6). Metinis mechaninių PVT dažnis svyruoja nuo 0,1% iki 5,7% (5). Pirmaisiais metais po operacijos trombozės rizika siekia 24%, antrais – ketvirtais apie 15 %, o vėliau rizika mažėja (6).

Patofiziologinis procesas, sukiantis trombus, yra kompleksinis, susijęs su sąveika tarp paviršių (prasta endotelizacija), hemostaze (suboptimali antikoaguliacija, hiperkoaguliacija) ir hemodinamika (mažas srautas, prastas protezo našumas, netinkama protezo padėtis) (4). Prie PVT rizikos veiksnių taip pat priskiriama protrombozinės būklės, pavyzdžiui, prieširdžių virpėjimas, skilvelių disfunkcija. Tačiau dažniausia priežastis - nepakankama antikoaguliacija (6). Mūsų klinikinio atveju pacientės pirmą kartą hospitalizuojant dėl mechaninio vožtuvo trombozės INR 2,02, antros hospitalizacijos metu diagnozuotas PV-PP, INR 2,85, trečios - implantuotas EKS, INR 4,89.

Protezuoto vožtuvo trombozė gali pasireikšti įvairiais simptomais. Pacientams, kuriems yra vožtuvo obstrukcija, būdinga fizinio krūvio netoleravimas, nuovargis, dusulys, plaučių edema, kardiogeninis šokas, retai staigi mirtis (4,6). Ligoniams, kuriems nėra obstrukcijos, specifinių simptomų gali ir nebūti. Abiejų rūšių PVT atvejais klinikinė išraiška gali būti insultas ar sisteminė tromboembolija (4).

Protezuoto vožtuvo trombozei nustatyti yra naudojami instrumentiniai tyrimai: transtorakalinė echokardiografija (TTE) ir transezofaginė echokardiografija (TEE). TTE yra pradinis, lengvai

prieinamas įvairios ligoninėse tyrimas, tačiau jo diagnostinė vertė yra ribota (4,7). TEE yra svarbiausias tyrimas, taikomas diagnostiniais, terapiniais bei prognostiniais tikslais (4). TEE savo didele skiriamąja geba gali atskirti trombą nuo vegetacijos, įvertinti trombo dydį, mobilumą ir vietą, kas padeda nuspręsti dėl tolimesnės gydymo taktikos (7).

Protezuoto vožtuvo trombozei taikomi keli gydymo metodai, tokie kaip sustiprinta antikoaguliacija (heparinu), trombolitinė terapija (TT) ar chirurginis trombo pašalinimas. Pirmasis būdas taikomas pacientams, turintiems didelę riziką operacijai ir kontraindikacijų trombolizei. Tačiau antikoaguliacijos veiksmingumas yra pagrįstas remiantis ribotu kiekiu publikacijų (4). Chirurginis gydymas rekomenduojamas pacientams, kuriems yra kontraindikacijų trombolizei, turi padidėjusią kraujavimo riziką, gretutinių ligų ar aukštesnę NYHA klasę (6).

Trombolizės ar chirurginio gydymo pasirinkimas kelia daug diskusijų. Amerikos kardiologų draugijos ir Amerikos širdies asociacijos gairės (ACC/AHA) kaip pirmo pasirinkimo gydymą rekomenduoja mažos dozės lėtos infuzijos trombolizę (8). Jai yra naudojama maža dozė (25 mg) audinių plasminogeno aktyvatoriaus (t-PA) ir lašinama 6 valandas be boliuso (7). Tuo tarpu Europos kardiologų draugijos gairės (ESC) pirmenybę teikia chirurginiam gydymui, o trombolizei rekomenduoja standartinę dozę t-PA (10mg) boliusu bei 90 mg infuzija per 90 min. ACC/AHA gairės remiasi keliais tyrimais, atliktais Özkan ir kitų (8). Remiantis literatūra, tik viename tyrime buvo tiriamas mažos dozės, lėtos infuzijos fibrinolitinio gydymo poveikis PVT. Jo metu buvo taikomos penkios skirtingos trombolizinio gydymo strategijos: greita streptokinaze (1.5 MU/3h), lėta streptokinaze (1.5 MU/ 24h), didele doze t-PA (10mg boliusas ir 90 mg/5h), puse dozės t-PA ir lėta infuzija (50 mg/6h), maža dozė t-PA, lėta infuzija (25mg/6h).

Gydymo efektyvumas visose grupėse nesiskyrė, tačiau pastebėta, kad komplikacijų dažnis buvo žymiai mažesnis grupėje, kurioje buvo skirta maža dozė t-PA, lėta infuzija (25mg/6h) (9). ESC gairės remiasi metaanalizių tyrimų duomenimis (8). Vienos sisteminės apžvalgos, kurios metu buvo analizuojami duomenys gauti iš 1418 pacientų, duomenys parodė, kad 30 dienų po gydymo mirštamumas chirurginėje grupėje buvo 15%, o TT – 8%. Tačiau trombozės pasikartojimo ir komplikacijų dažnis buvo didesnis pacientams, kuriems buvo taikytas trombolitinis gydymas (6). Kitame metaanaliziniame tyrime, kuriame dalyvavo 2239 pacientai, buvo nustatytas reikšmingas mirtingumo skirtumas tarp dviejų grupių pacientų: pirmojoje grupėje, kurioje taikytas chirurginis gydymas - 18,1%, antrojoje – trombolizė – 6,6%. Tuo tarpu insulto dažnis abiejose grupėse panašus: atitinkamai 5,6% ir 4,3%. Tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo tarp kraujavimo dažnio ir intrakranijinės hemoragijos tarp abiejų grupių nebuvo (6).

Visgi, šiuo metu vis dažniau yra taikoma mažos dozės, lėtos infuzijos trombolitinė terapija pacientams, kuriems pasireiškia protezuoto vožtuvo trombozė. Taip yra todėl, kad ji pasižymi saugumu, efektyvumu ir mažesniu komplikacijų dažniu (7), tačiau šis klinikinis atvejis parodo, jog toks gydymas ne visada apsaugo nuo trombozės pasikartojimo.

Išvados

Protezuoto vožtuvo trombozė yra reta, bet gyvybei pavojinga būklė. Jos klinikinė išraiška gali būti įvairi: nuo besimptomės būklės iki dusulio, krūtinės anginos, insulto. PVT diagnozuojama transezofaginės echokardiografijos būdu. Šiuo klinikiu atveju pristatėme vieną iš gydymo būdų - mažų dozių lėtos infuzijos trombolizę, kuri yra siejama su mažesniu komplikacijų dažniu bei efektyvumu, vis dėlto mūsų pateiktu atveju neapsaugojo nuo pakartotinės trombozės kelis metus iš eilės.

Literatūra

1. Søndergaard L, Saraste A, Christersson C, Vahanian A. The year in cardiology 2017: valvular heart disease. *Eur Heart J* [Internet]. 2018 Feb 21 [cited 2021 Apr 21];39(8):650–7. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx772>
2. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, de Bonis M, Hamm C, Holm PJ. Valvular heart disease Supplement to 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* (2017) 38(36):2739–91.
3. Özkan M., Gündüz S., Biteker M., Astarcioglu M.A., Cevik C., Kaynak E., Yıldız M., Oğuz E., Aykan A.Ç., Ertürk E., Karavelioğlu Y., Gökdeniz T., Kaya H., Gürsoy O.M., Çakal B. Comparison of different TEE-guided thrombolytic regimens for prosthetic valve thrombosis: the TROIA trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:206–216.
4. Gündüz S, Kalçık M, Gürsoy MO, Güner A, Özkan M. Diagnosis, treatment & management of prosthetic valve thrombosis: the key considerations. *Expert Rev Med Devices*. 2020 Mar;17(3):209–21.
5. Dangas GD, Weitz JI, Giustino G, Makkar R, Mehran R. Prosthetic Heart Valve Thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Dec 20;68(24):2670–89.
6. Araiza-Garaygordobil D, Aguilar-Rojas LA, Mendoza-García S, Barajas-Campos RL, Casal-Alonso S, Briseño-de-la-Cruz JL, et al. Thrombolytic treatment for acute prosthetic valve thrombosis: Is it better than surgery? *J Cardiol Cases*. 2017 Aug 18;16(5):162–4.
7. Guner A, Kalcik M, Gursoy MO, Gunduz S, Ozkan M. How to perform and manage low-dose and slow/ultra-slow tissue type plasminogen activator infusion regimens in patients with prosthetic valve thrombosis. *J Thromb Thrombolysis*. 2018 Oct;46(3):399–402.
8. Singh M, Sporn ZA, Schaff HV, Pellikka PA. ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Prosthetic

Heart Valve Management: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Apr 9;73(13):1707–18.

9. Karakurt A, Başbuğ HS. Prosthetic heart valve thrombosis treated with low-dose slow-infusion fibrinolytic therapy. *J Cardiol Cases.* 2015 Apr 25;12(1):12–5.