

Zaburzenia krzepnięcia w zwężeniach zastawkowych i podzastawkowych ujścia aortalnego – implikacje kliniczne

Coagulation abnormalities in valvular and subvalvular aortic stenosis – clinical implication

Paweł Petkow-Dimitrow, Anetta Undas

Instytut Kardiologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Kardiol Pol 2008; 66: 569-573

Wprowadzenie

Kilkanaście lat temu przedstawiono przykład, że specjaliści zajmujący się zaburzeniami hemostazy oraz specjaliści od wad serca mają wspólne pole zainteresowania i, korzystając z komplementarnej eksploracji badawczej, rozwiązują zagadki kardiologii. Wykryte wówczas zjawisko spoczynkowego kontrastowania krwi w lewym przedsionku (LA) słusznie zostało skojarzone ze stanem nadkrzepliwości [1]. Z hemodynamicznego punktu widzenia podstawowym mechanizmem tego zjawiska jest zwolnienie przepływu krwi. Cechy nadkrzepliwości występowały nawet mimo braku migotania przedsionka (AF), które to początkowo wydawało się warunkiem koniecznym zaistnienia tej patologii. Obecnie wiemy już, że nawet przy zachowanym rytmie zatokowym, spontaniczne kontrastowanie krwi niesie ze sobą zwiększone ryzyko trombozy [2]. Przechodząc od patologicznie wolnego przepływu krwi do zagadnienia „rwących nurtów” hemodynamicznych – nasuwa się następujące pytanie: Czy szybki turbulentny przepływ (powstający za zwężeniem) może wywołać stan prozakrzepowy, aktywując układ krzepnięcia? Można przyjąć, że zaburzenia koagulologiczne w zwężeniach zastawkowych i podzastawkowych mogą mieć dwojakie oblicze, bowiem wiążą się zarówno z tendencją do krwawień (zespół Heyde’a opisany w zwężeniu zastawki aortalnej [3]), jak i ze stanem wzmożonej krzepliwości. W poniższym artykule zaprezentowano aktualny stan wiedzy na temat tych dwóch typów zaburzeń w odniesieniu do wad ujścia aortalnego. Najwięcej uwagi poświęcono chorym z rytmem zatokowym, ponieważ dobrze znany jest fakt prozakrzepowego działania AF często towarzyszącego wadom mitralnym serca.

Tendencja do występowania krwawień

Zespół Heyde’a – przypadkowa koincydencja czy coś więcej?

W 1958 r. Heyde jako pierwszy opisał związek między stenozą aortalną i masywnym krwawieniem z przewodu pokarmowego bez uchwytnej przyczyny [3]. Obserwacja ta została potwierdzona w następnych latach. Analizując morfologię miejsc krwawienia, zaobserwowano, że u chorych ze stenozą aortalną, u których doszło do krwawienia, stosunkowo często występuje angiodyspłazja [4]. Ta nieprawidłowość polega na występowaniu w błonie śluzowej i podśluzowej przewodu pokarmowego poszerzonych naczyń o nieznannej etiologii, najczęściej w prawej części okrężnicy [5]. Angiodyspłazję stwierdza się u 1–6% osób hospitalizowanych z powodu krwawienia z przewodu pokarmowego, zwłaszcza w podeszłym wieku [6, 7]. Opisano ją nie tylko w stenozie aortalnej, ale także kardiomiopatii przerostowej, niewydolności nerek, marskości wątroby, nadciśnieniu płucnym, twardzinie układowej [8–10]. Rozpoznanie angiodyspłazji ustala się zwykle po wykonaniu endoskopii, angiografii naczyń krezkowych lub laparotomii eksploratywnej [5–7], a od niedawna również korzystając z kamer kapsułkowych.

Dane na temat związku między angiodyspłazją i stenozą aortalną nie są jednoznaczne, między innymi dlatego że malformacje nie są łatwe do rozpoznania. Przegląd systematyczny retrospektywnych badań wykazał, że średnio u 23% chorych z potwierdzoną angiodyspłazją jelitową stwierdza się stenozę aortalną [6], ale kolejna analiza z 1988 r. pokazała, że taki związek między wadą i angiodyspłazją nie istnieje [11]. Według najnowszych koncepcji [12], głównym czynnikiem wiążącym te patologie jest po-

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Paweł Petkow-Dimitrow, II Klinika Kardiologii, Instytut Kardiologii CM UJ, ul. Kopernika 17, 31-501 Kraków, tel.: +48 12 424 71 70, e-mail: dimitrow@mp.pl

Praca wpłynęła: 13.11.2007. Zaakceptowana do druku: 14.11.2007.

deszły wiek odpowiedzialny za degradację tkanek – zarówno zastawkowej, jak i jelitowej. Dodatkowo zwężenie zastawki aortalnej powoduje zmniejszenie perfuzji jelit i hipoksemiczną, utrwaloną wazodylatację naczyń w błonie śluzowej, która sprzyja powstawaniu angiodysplazji. Efekt ostateczny, czyli krwawienie, jest wypadkową co najmniej dwóch zaburzeń: hipoksemicznego uszkodzenia śluzówki jelit i mechanicznego upośledzenia funkcji płytek (patrz poniżej).

Mechanizmy krwawienia

Ostatnia duża analiza pozwoliła stwierdzić, że kryptogenne krwawienie z przewodu pokarmowego wystąpiło u 21 z 1811 chorych ze stenozą aortalną i, zmiennie rzadziej, u 1 z 1812 chorych ze stenozą mitralną, co wskazuje, że choć krwawienia występują rzadko, to jednak istotnie częściej u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej [13]. Zatem nie sama obecność stenotycznej wady serca, ale przede wszystkim bezwzględna wielkość gradientu determinuje ryzyko krwawienia. Również w kardiomiopatii przerostowej krwawienia występowały u chorych ze znacznym gradientem podzastawkowym i ustępowały po redukcji gradientu metodami farmakologicznymi (propranololem, werapamilem) lub niefarmakologicznymi, tj. za pomocą ablacji alkoholowej lub miektomii przegrody międzykomorowej [9, 14–17].

Badania przeprowadzone w ciągu ostatnich 20 lat wykazały, że chorzy ze stenozą aortalną, u których występuje tendencja do krwawień z błon śluzowych jamy ustnej, nosa, skóry (ok. 20% z ciężką postacią wady) i z przewodu pokarmowego (ok. 3% z ciężką postacią wady), cechują się współwystępowaniem nabytej choroby von Willebranda typu 2A (vWD-2A) [13, 18–21]. Hematolodzy definiują ją jako upośledzenie czynności czynnika von Willebranda (vWF) wynikające ze znacznego zmniejszenia liczby dużych multimerów vWF. Okazało się, że w stenozie aortalnej dochodzi do rozbicia dużych multimerów vWF w czasie przepływu krwi przez zwężone ujście zastawkowe w warunkach dużych sił ścinania [15, 22]. Pula vWF w krążącej krwi, która jest przede wszystkim pochodzenia śródbłonkowego, składa się z różnej wielkości multimerów (500–20 000 kD) o masie jednostki ok. 250 kD w zróżnicowanej postaci – od długich włókienek po kule o średnicy 200–300 nm. Właściwość wywoływania adhezji płytek w tętnicach poprzez przyłączenie vWF do glikoproteiny płytkowej Ib α i kolagenu typu I, III, IV wykazują jedynie duże multimery vWF. Narażenie na działanie dużych sił ścinania powoduje rozwinięcie globularnej struktury vWF. W konsekwencji zwiększa się wrażliwość vWF na hydrolizę wiązania między Tyr642-Met843 w domenie A2 vWF katalizowaną przez jedną z cynkowych metaloproteinaz. Ten enzym regulujący w warunkach fizjologicznych wielkość vWF określa się skrótem ADAMTS13 (ang. *a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motifs*) [23]. Zmniejszenie liczby dużych multimerów vWF

pod wpływem ADAMTS13 prowadzi do upośledzenia adhezji płytek za pośrednictwem vWF, co uważa się za jeden z mechanizmów chroniących układ tętniczy przed tworzeniem się zakrzepów. Istnieje ujemna korelacja pomiędzy odsetkiem dużych multimerów vWF a zaawansowaniem zwężenia zastawki aortalnej, czyli gradientem [23]. Warto zaznaczyć, że taki sam mechanizm tłumaczy występowanie vWD-2A u niektórych osób z takimi chorobami, jak kardiomiopatia przerostowa z zawężaniem odpływu z lewej komory (LV) i gradientem podzastawkowym [15], nadzastawkowym zwężeniem aorty [24], ubytkiem przegrody międzykomorowej [25] oraz drożnym przewodem tętniczym [26].

Badanie umożliwiające rozpoznanie vWD-2A nie jest dostępne rutynowo [27]. Za „złoty standard” uważa się pracochłonną elektroforezę białka na żelu, która pozwala uwidocznic nieobecność dużych multimerów vWF. Inne metody o mniejszej czułości i swoistości to ocena pierwotnej hemostazy przy dużych siłach ścinania za pomocą PFA-100 (Platelet Function Analyzer-100), pomiar poziomu antygeny vWF oraz czasu krwawienia [28].

Skutki wszczepienia protezy zastawkowej

Wymiana zastawki aortalnej prowadzi do poprawy lub całkowitego ustąpienia vWD u >95% chorych ze stenozą aortalną [29, 30]. Z drugiej strony w razie niedostosowania wielkości protezy zastawkowej (zjawisko *mismatch* ze zwiększonym gradientem przez protezę zastawkową) krwawienia mogą nawracać wraz z redukcją liczby dużych multimerów vWF. Po w pełni udanych operacjach kardiologicznych obserwuje się zwiększenie liczby dużych multimerów vWF [31]. Co więcej, znaczne zmniejszenie częstości krwawień po wszczepieniu protezy zastawkowej stwierdza się mimo wciąż obecnych malformacji naczyniowych w ścianie jelit [23]. Ustąpienie cech vWD-2A obserwowano także po korekcji wrodzonych zwężeń zastawkowych [32].

Z praktycznego punktu widzenia najważniejsze jest pytanie, czy i jak leczyć vWD-2A towarzyszące wadom serca. W odróżnieniu od wrodzonych postaci choroby von Willebranda, niewiele jest doniesień dotyczących postaci nabytych – próbowano z powodzeniem podawać rekombinowany czynnik VII [13]. Podstawowy sposób leczenia to jednak korekcja wady serca. Nie jest jasne, czy występowanie istotnych powikłań krwotocznych należy traktować jako pierwszoplanowe wskazanie do zabiegu operacyjnego. Sugerowano, że wymiana zastawki może być nawet wykonywana w trybie pilnym w nawracających masywnych krwawieniach [33, 34], chociaż istnieją doniesienia wskazujące, że mimo pooperacyjnego spadku gradientu przez zastawkę aortalną może dojść do nawrotu krwawień [35, 36]. Wydaje się zatem, że inne czynniki, nieznanne dotychczas, przyczyniają się do występowania zróżnicowanego „efektu hemostatycznego” redukcji gradientu po operacji.

Stan prozakrzepowy

Turbulentny przepływ krwi jako przyczyna?

Akceleracja prędkości przepływu krwi (ze zmianą charakteru przepływu z laminarnego na turbulentny) i gwałtownie rosnące siły ścinania wydają się jednym z ważniejszych hemodynamicznych czynników prozakrzepowych [37]. Model wirowego przepływu strumienia krwi (na wielu poziomach) po sforsowaniu zwężenia [38] można obejrzeć też na e-Posterze (slajd nr 4) pod adresem internetowym: <http://www.posters2view.com/esc2007/view.php?nu=81754>.

Turbulentny przepływ krwi przez zwężone ujście zastawki mitralnej powoduje zwiększoną generację trombin, której poziom ulega korzystnej redukcji po spadku gradientu przez zastawkę w wyniku plastyki balonowej zastawki mitralnej [39]. W kolejnej publikacji [40] wykazano, że redukcja gradientu powodowała również zmniejszenie stężenia selektyny P, co wskazuje na pozabiegowe zmniejszenie aktywności mediatorów płytkowych. Istotne jest, że zwiększona trombinogenezą [39] i stężenie selektyny P [40] miały miejsce pomimo rytmu zatokowego (zatem AF aktywujące krzepnięcie było nieobecne) i przy względnie niewielkiej turbulencji przepływu krwi (gdyż gradient w zwężeniu zastawki mitralnej jest relatywnie niewielki). W porównaniu ze zwężeniem zastawki mitralnej znacznie większe wartości gradientu ciśnienia występują w zwężeniu zastawki aortalnej, która jest najczęstszą wadą zastawkową i narastającym problemem zdrowotnym z powodu rosnącej długości życia populacji.

Odnosnie do zwężenia zastawki aortalnej brakuje danych dotyczących stanu prozakrzepowego, natomiast badania własne [41–43] u chorych z zawężającą kardiomiopatią przerostową i rytmem zatokowym wykazały podwyższenie poziomu parametrów generacji trombin oraz aktywację płytek. Wzrost wartości tych parametrów korelował z hemodynamicznym wskaźnikiem zawężania (tzn. z wielkością gradientu podzastawkowego) oraz ze stopniem mechanicznego utrudnienia przepływu w zawężonym torze wypływu LV, tzn. z zaawansowaniem objawu SAM (skurczowego ruchu przedniego płata zastawki mitralnej, ang. *systolic anterior motion*) [41–43]. Przepływ podzastawkowy jest zaburzony przez SAM w kierunku przegrody międzykomorowej. U niektórych chorych zawężenie w drodze odpływu LV może w skrajnej sytuacji polegać na całkowitym kontakcie przedniego płata zastawki mitralnej z przegrodą międzykomorową w czasie skurczu. Hemodynamiczne (siły Venturiego i pociągania) i morfologiczne (proliferacyjne uszkodzenia płata) konsekwencje zaawansowanego objawu SAM są znaczne. O mocno destrukcyjnym efekcie kontaktu płata z przegrodą mogą właśnie świadczyć znaczne zmiany proliferacyjno-degeneracyjne na powierzchniach obu tych struktur.

Wcześniejsze badania Yamamoto i wsp. [44] co prawda także wykazały nasilenie generacji trombin, ale autorzy nie analizowali rytmu serca i gradientu podzastawkowego. Nie było zatem jasne, czy uczestniczyli w nim chorzy

z AF ani czy występowało zawężanie toru wypływu LV. Niedawno opublikowane w *Heart* [42] własne badanie nie tylko potwierdziło nasilenie trombinogenezы w kardiomiopatii przerostowej, ale również zbliżyło nas do wyjaśnienia mechanizmów tego zjawiska.

Implikacje kliniczne obecności stanu prozakrzepowego

Otwarte pozostaje pytanie o implikacje kliniczne powyższej obserwacji. Warto zaznaczyć, że incydenty zakrzepowo-zatorowe, takie jak udar mózgu i obwodowe zatory tętnicze, są nierzadkim powikłaniem w przebiegu kardiomiopatii przerostowej, szczególnie u chorych >50. roku życia [45, 46]. Badania przeprowadzone przez Marona i wsp. [46] na dużej grupie 900 chorych wykazały 6% częstość występowania udaru lub innych systemowych powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z kardiomiopatią przerostową. Prawdopodobnie ten odsetek jest zaniżony, ponieważ nie obejmuje bezobjawowych zatorów. Na przykład asymptotyczne mózgowo-zatory lakunarne są dość częstym i późno wykrywanym powikłaniem nadciśnienia tętniczego [47]. Z klinicznego punktu widzenia, odnośnie do asymptotycznych udarów ważne może być to, że u chorych (z innymi schorzeniami niż kardiomiopatia przerostowa) stwierdzono stosunkowo niewielki, bo 30% wzrost markerów generacji trombin: aktywności kompleksu trombina-antytrombina i fragmentu protrombiny 1+2 [47]. Zatem stosunkowo niewielka aktywacja układu krzepnięcia może się wiązać z ryzykiem wystąpienia zatoru. W badaniach własnych wykazano podobny, 30–40% wzrost parametrów aktywacji układu krzepnięcia u chorych z zawężającą formą kardiomiopatii przerostowej [42].

Stwierdzono, że AF 8-krotnie zwiększa ryzyko udaru u chorych z kardiomiopatią przerostową [46]. Zaskakująca jest zatem obserwacja o braku oczekiwanej różnicy w częstości występowania powikłań zatorowo-zakrzepowych u chorych z jednorazowym epizodem w porównaniu z chorymi z nawracającymi napadami i utrwalonym AF [46]. Co więcej, Olivotto i wsp. wykazali, że w długoterminowej obserwacji AF przebiega z dużą różnorodnością obrazu klinicznego, który nie musi być niekorzystny dla osób z kardiomiopatią przerostową. W dość znacznym odsetku, bo u 35% chorych z AF wiktającym kardiomiopatią przerostową, nie wystąpiły epizody zakrzepowo-zatorowe w czasie 6-letniej obserwacji [48]. Można zatem przypuszczać, że AF nie jest jedynym czynnikiem determinującym zatorowość u osób z kardiomiopatią przerostową. Innymi czynnikami o sugerowanej, ale jeszcze niepotwierdzonej ostatecznie roli, są: zaawansowany wiek, powiększony wymiar LA, zwężenie w drodze odpływu LV i płeć żeńska [45].

Zwężenie w drodze odpływu LV jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym zwiększającym całkowite ryzyko najpoważniejszych powikłań obejmujących: nagły zgon, zgon w przebiegu niewydolności krążenia i udar

mózgu [49]. Gdyby wykonać przesiewowe badanie mózgu rezonansem magnetycznym u każdego chorego z kardiomiopatią przerostową (w celu wykrycia małych, asymptomatycznych udarów mózgu), to prawdopodobnie zwiększona liczba wykrytych udarów u chorych z gradientem podzastawkowym okazałaby się wystarczającą do stwierdzenia samodzielnej korelacji pomiędzy obstrukcją a udarami.

Kierunki dalszych badań

Szybki, turbulentny przepływ, występujący m.in. w zwężeniu zastawki aortalnej i zawężającej kardiomiopatii przerostowej, z jednej strony może sprzyjać krwawieniom (destrukcja dużych multimerów aWF), a z drugiej strony aktywować układ krzepnięcia. Żeby ocenić efekt kliniczny tych wielokierunkowych zaburzeń, powinniśmy rozpocząć poszukiwania ewentualnych powikłań krwotocznych i zakrzepowych, i to głównie powikłań w skali mikro, czyli tych mniej uchwytanych. U chorych z zastawkowym i podzastawkowym zwężeniem ujścia aortalnego powinniśmy więcej uwagi poświęcać anemizacji i/lub błahym, drobnym krwawieniom, a z drugiej strony prowadzić diagnostykę w kierunku skąpoobjawowych, przemijających epizodów neurologicznych, które mogą być pochodzenia zatorowego i wywodzić się z serca (jak często może umknąć rozpoznanie miernego i przejściowego osłabienia siły mięśniowej kończyny lub chwilowego pogorszenia wzroku). Można przypuszczać, że uświadomienie sobie niebezpieczeństwa zatorowania (w tym mikrozatorowania) stanie się przesłanką do poszerzenia badań diagnostycznych u niektórych chorych. Ponieważ nadal wiele pytań pozostaje bez odpowiedzi, tym niecierpliwiej oczekujemy wyników dalszych badań nad wciąż jeszcze tajemniczymi związkami między zaburzeniami hemostazy i wadami ujścia aortalnego.

Piśmiennictwo

- Black IW, Stewart WJ. The role of echocardiography in the evaluation of cardiac source of embolism: left atrial spontaneous echo contrast. *Echocardiography* 1993; 10: 429-39.
- Topaloglu S, Boyaci A, Ayaz S, et al. Coagulation, fibrinolytic system activation and endothelial dysfunction in patients with mitral stenosis and sinus rhythm. *Angiology* 2007; 58: 85-91.
- Heyde EC. Gastrointestinal bleeding in aortic stenosis (Letter). *N Engl J Med* 1958; 259: 196.
- Olearchyk AS. Heyde's syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 823-4.
- Höchter W, Weingart J, Kuhner W, et al. Angiodysplasia in the colon and rectum. Endoscopic morphology, localisation and frequency. *Endoscopy* 1985; 17: 182-5.
- Clouse RE, Costigan DJ, Mills BA, et al. Angiodysplasia as a cause of upper gastrointestinal bleeding. *Arch Intern Med* 1985; 145: 458-61.
- Foutch PG. Angiodysplasia of the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 807-18.
- Heer M, Sulser H, Hany A. Angiodysplasia of the colon: an expression of occlusive vascular disease. *Hepatogastroenterology* 1987; 34: 127-31.
- Fujita H, Tomiyama J, Chuganji Y, et al. Diffuse angiodysplasia of the upper gastrointestinal tract in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Intern Med* 2000; 39: 385-8.
- Fressinaud E, Meyer D. International survey of patients with von Willebrand disease and angiodysplasia. *Thromb Haemost* 1993; 70: 546.
- Imperiale TF, Ransohoff DF. Aortic stenosis, idiopathic gastrointestinal bleeding, and angiodysplasia: is there an association? A methodologic critique of the literature. *Gastroenterology* 1988; 95: 1670-6.
- Sucker C. The Heyde syndrome: proposal for a unifying concept explaining the association of aortic valve stenosis, gastrointestinal angiodysplasia and bleeding. *Int J Cardiol* 2007; 115: 77-8.
- Pate GE, Chandavimol M, Naiman SC, et al. Heyde's syndrome: a review. *J Heart Valve Dis* 2004; 13: 701-12.
- Shimizu M, Masai H, Miwa Y. Occult gastrointestinal bleeding due to acquired von Willebrand syndrome in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Intern Med* 2007; 46: 481-5.
- Riis Hansen P, Hassager C. Septal alcohol ablation and Heyde's syndrome revisited. *J Intern Med* 2003; 253: 490-1.
- Schwartz J, Rozenfeld V, Habet B. Cessation of recurrent bleeding from gastrointestinal angiodysplasia, after beta blocker treatment in a patient with hypertrophic subaortic stenosis – a case history. *Angiology* 1992; 43: 244-8.
- Alam M, Lewis JW Jr. Cessation of gastrointestinal bleeding from angiodysplasia after surgery for idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Am Heart J* 1991; 121: 608-10.
- Warkentin TE, Moore JC, Morgan DG. Aortic stenosis and bleeding gastrointestinal angiodysplasia: is acquired von Willebrand's disease the link? *Lancet* 1992; 340: 35-7.
- Pareti FI, Lattuada A, Bressi C, et al. Proteolysis of von Willebrand factor and shear stress-induced platelet aggregation in patients with aortic valve stenosis. *Circulation* 2000; 102: 1290-5.
- Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, et al. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 343-9.
- Sadler JE. Aortic stenosis, von Willebrand factor, and bleeding. *N Engl J Med* 2003; 349: 323-5.
- Shankaran H, Alexandridis P, Neelamegham S. Aspects of hydrodynamic shear regulating shear-induced platelet activation and self-association of von Willebrand factor in suspension. *Blood* 2003; 101: 2637-45.
- Tsai HM. Shear stress and von Willebrand factor in health and disease. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29: 479-88.
- Doi T, Koh Y, Eishi K, et al. A case of supravalvular aortic stenosis complicated with von Willebrand's disease. *Kyobu Geka* 1987; 40: 766-9.
- Tatebe S, Kanazawa H, Yamazaki Y, et al. Closure of a ventricular septal defect in a patient with von Willebrand disease. *Surg Today* 1997; 27: 661-3.
- Rauch R, Budde U, Girsch M, et al. Acquired von Willebrand disease in an infant. Resolution by interventional occlusion of patent ductus arteriosus. *Thromb Res* 2001; 102: 407-9.
- Veyradier A, Fressinaud E, Meyer D. Laboratory diagnosis of von Willebrand disease. *Int J Clin Lab Res* 1998; 28: 201-10.
- Warkentin TE, Moore JC, Anand SS, et al. Gastrointestinal bleeding, angiodysplasia, cardiovascular disease, and acquired von Willebrand syndrome. *Transfus Med Rev* 2003; 17: 272-86.
- Anderson RP, McGrath K, Street A. Reversal of aortic stenosis, bleeding gastrointestinal angiodysplasia, and von Willebrand syndrome by aortic valve replacement. *Lancet* 1996; 347: 689-90.

30. Love JW. The syndrome of calcific aortic stenosis and gastrointestinal bleeding: resolution following aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83: 779-83.
31. Valen G, Blombäck M, Sellei P, et al. Release of von Willebrand factor by cardiopulmonary bypass, but not by cardioplegia in open heart surgery. *Thromb Res* 1994; 73: 21-9.
32. Gill JC, Wilson AD, Endres-Brooks J, et al. Loss of the largest von Willebrand factor multimers from the plasma of patients with congenital cardiac defects. *Blood* 1986; 67: 758-61.
33. Schödel J, Obergfell A, Maass AH. Severe aortic valve stenosis and nosebleed. *Int J Cardiol* 2007; 120: 286-7.
34. Henne S, Denzer U, Seitz U, et al. Recurrent gastrointestinal bleeding and aortic valve stenosis (Heyde syndrome): need for valve replacement? *Z Gastroenterol* 2007; 45: 245-9.
35. Giovannini I, Chiarla C, Murazio M, et al. An extreme case of Heyde syndrome. *Dig Surg* 2006; 23: 387-8.
36. De Palma GD, Salvatori F, Masone S, et al. Acute gastrointestinal bleeding following aortic valve replacement in a patient with Heyde's syndrome. Case report. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2007; 53: 29.
37. Thrall G, Lip GY. Exercise and the prothrombotic state: a paradox of cardiovascular prevention or an enhanced prothrombotic state? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 265-6.
38. Bernard PS. Turbulent flow properties of large-scale vortex systems. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 10174-9.
39. Atak R, Yetkin E, Yetkin O, et al. Increased systemic and regional coagulation activity in patients with mitral stenosis and sinus rhythm. *Angiology* 2003; 54: 593-7.
40. Topaloglu S, Aras D, Ergun K, et al. Plasma level of soluble P-selectin in patients with rheumatic mitral stenosis and sinus rhythm undergoing percutaneous mitral balloon valvuloplasty. *J Thromb Thrombolysis* 2007; 23: 199-204.
41. Dimitrow PP, Undas A, Bober M, et al. Obstructive hypertrophic cardiomyopathy is associated with enhanced thrombin generation and platelet activation. *Eur Heart J* 2007; 28 (abstract supplement): P4540.
42. Dimitrow PP, Undas A, Bober M, et al. Obstructive hypertrophic cardiomyopathy is associated with enhanced thrombin generation and platelet activation. *Heart* 2008; 94: e21.
43. Dimitrow PP, Undas A, Bober M, et al. Plasma biomarkers of endothelial dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Pharmacol Rep* 2007; 59: 715-20.
44. Yamamoto K, Ikeda U, Furuhashi K, et al. The coagulation system is activated in idiopathic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1634-40.
45. Maron BJ, Olivotto I, Spirito P, et al. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation* 2000; 102: 858-64.
46. Maron BJ, Olivotto I, Bellone P, et al. Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 301-7.
47. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, et al. Hyperinsulinemia and hemostatic abnormalities are associated with silent lacunar cerebral infarcts in elderly hypertensive subjects. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 871-7.
48. Olivotto I, Cecchi F, Casey SA, et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 104: 2517-24.
49. Maron MS, Olivotto I, Betocchi S, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003; 348: 295-303.