

Powikłania krwotoczne i zakrzepowo-zatorowe u chorych ze sztuczną zastawką serca – nadal niedoceniany problem, wciąż bez bezpiecznych rozwiązań

Haemorrhagic and thrombo-embolic complications in patients with prosthetic valves – the underappreciated problem with no safe solutions

Przemysław Trzeciak, Lech Poloński, Marian Zembala

Katedra i Oddział Kliniczny Kardiochirurgii i Transplantologii, Śląska Akademia Medyczna, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

Kardiologia Pol 2006; 64: 1038-1042

Jaka jest rzeczywista skala powikłań krwotocznych i zakrzepowo-zatorowych?

Problematyka powikłań krwotocznych i zakrzepowo-zatorowych u chorych wymagających przewlekłej antykoagulacji po operacjach zastawkowych jest zagadnieniem niedocenianym, a przecież w Europie co roku przeprowadza się prawie 50 tys. zabiegów wszczepienia sztucznej zastawki serca i prawie tyle samo zabiegów naprawczych [1]. W nielicznych analizach częstość występowania powikłań krwotocznych i zakrzepowo-zatorowych jest zróżnicowana i zależy nie tylko od intensywności leczenia przeciwkrzepliwego, ale i kryteriów rozpoznania. Autorzy opracowań naukowych podają zwykle częstość występowania tzw. głównych powikłań i nie dokumentują tych mniejszych, również ważnych dla chorego [2–5]. Do powikłań krwotocznych najczęściej zalicza się krwawienia śródczaszkowe, zaotrzewnowe, utraty krwi powikłane zgonem lub wymagające transfuzji bądź hospitalizacji. W analizach Saoura i wsp. [6], Acara i wsp. [7] i Lafforta i wsp. [8] częstość występowania tzw. głównych powikłań krwotocznych wynosiła odpowiednio 1,0%/rok, 4,1%/rok i 8,3%/rok. Częstość występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych w grupie chorych po wszczepieniu sztucznej zastawki jest oceniana na 1–2% rocznie [9–12].

Szukając odpowiedzi na pytanie o rzeczywistą skalę problemu, należy przytoczyć wyniki analizy Horskotte'a i wsp., w której oceniano częstość występowania powikłań związanych z leczeniem antykoagulacyjnym

w grupie 600 chorych poddanych zabiegowi wymiany zastawki aortalnej, mitralnej lub obydwu zastawek serca. Wystąpienie powikłań krwotocznych lub zakrzepowo-zatorowych I, II lub III stopnia podczas 10-letniej obserwacji stwierdzono odpowiednio u 48,5% i 33% chorych [3].

Przy ogromnym postępie technologii sztucznych protez zastawkowych, techniki zabiegowej i opieki okołoperacyjnej, wciąż zapominamy, że najsilniejszym niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu po zabiegu wymiany zastawki jest niewłaściwa kontrola leczenia przeciwkrzepliwego, zwłaszcza u chorych z dużą zmiennością wskaźnika INR [2].

Wyniki analizy Horskotte'a i wsp. pokazują, jak trudnym zadaniem jest niejednokrotnie osiągnięcie zalecanych wartości antykoagulacji. Wykazał on, że spośród 132 503 oznaczeń wskaźnika INR w 10-letniej obserwacji 600 chorych po operacji zastawkowej, przeszło 30% było poza założonym przedziałem terapeutycznym [3].

Jakie powinno być bezpieczne leczenie przeciwzakrzepowe u chorych ze sztuczną zastawką serca?

Pomimo skali problemu, poprzednie zalecenia amerykańskie z 1998 r. koncentrowały się przede wszystkim na zagadnieniu diagnostyki i leczenia chorób zastawkowych, a postępowaniu z chorym po zabiegu kardiochirurgicznym poświęcały niewiele uwagi. Podobnie jest w przypadku opublikowanych w sierpniu bieżącego ro-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Przemysław Trzeciak, III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii ŚAM, Śląskie Centrum Chorób Serca, ul. Szpitalna 2, 41-800 Zabrze, tel.: +48 32 271 52 61, faks: +48 32 278 43 34, e-mail: przemyslawt@wp.pl

Tabela I. Zalecenia ACC/AHA dotyczące antykoagulacji u chorych po zabiegu wszczepienia protezy zastawkowej

Klasa I określa postępowanie przydatne, skuteczne i udokumentowane oraz zgodne z opiniami ekspertów
<ol style="list-style-type: none"> 1. U chorych po wymianie zastawki aortalnej (AVR), u których zastosowano zastawkę mechaniczną dwupłatkową lub Medtronic Hall (jednopłatkowa), przy braku czynników ryzyka* zalecany poziom INR wynosi 2,0–3,0. Jeżeli u chorego stwierdza się obecność czynników ryzyka, należy dążyć do osiągnięcia poziomu INR w przedziale 2,5–3,5 [B]. 2. U chorych po AVR z zastosowaniem zastawki Starr-Edwards lub mechanicznej dyskowej (innej niż Medtronic Hall), u chorych bez czynników ryzyka* zaleca się stosowanie doustnego antykoagulantu w dawce pozwalającej na osiągnięcie poziomu INR w przedziale 2,5–3,5 [B]. 3. U chorych po wymianie zastawki mitralnej (MV) z zastosowaniem jakiegokolwiek rodzaju mechanicznej zastawki zalecany poziom INR wynosi 2,5–3,5 [C]. 4. U chorych po zabiegu wszczepienia biologicznej protezy w ujście aortalne lub mitralne przy braku czynników ryzyka* zaleca się stosowanie ASA w dawce 75–100 mg na dobę [C]. 5. U chorych po wszczepieniu biologicznej zastawki w ujście aortalne przy obecności czynników ryzyka* zaleca się stosowanie doustnego antykoagulantu, a docelowy poziom INR wynosi 2,0–3,0 [C]. 6. Po zabiegu wszczepienia biologicznej zastawki w ujście mitralne przy współistnieniu czynników ryzyka* zaleca się stosowanie doustnego antykoagulantu, a docelowy poziom INR wynosi 2,5–3,5 [C]. 7. U chorych, którzy nie mogą otrzymywać doustnego antykoagulantu, po zabiegu wymiany zastawki mitralnej lub aortalnej zaleca się stosowanie ASA w dawce 75–325 mg na dobę [B]. 8. Dodanie ASA w dawce 75–100 mg raz na dobę do terapeutycznej dawki doustnego antykoagulantu zaleca się wszystkim chorym z mechaniczną i biologiczną protezą zastawkową przy obecności czynników ryzyka* [B].
Klasa IIa określa postępowanie, gdzie wyniki badań, opinie ekspertów wskazują na przydatność i skuteczność
<ol style="list-style-type: none"> 1. W ciągu pierwszych 3 mies. po wszczepieniu mechanicznej zastawki w ujście aortalne uzasadnione jest stosowanie leku przeciwzakrzepowego, a docelowy poziom INR wynosi 2,5–3,5 [C]. 2. W okresie pierwszych 3 mies. po wszczepieniu biologicznej protezy zastawkowej w ujście aortalne lub mitralne u chorych bez czynników ryzyka* uzasadniony jest docelowy poziom INR w przedziale 2,0–3,0 [C].
Klasa IIb przydatność, skuteczność jest słabiej potwierdzona przez wyniki badań lub opinie ekspertów
U chorych z grupy wysokiego ryzyka z mechaniczną protezą zastawkową, u których aspiryna nie może być zastosowana, uzasadnione może być stosowanie kłopidogrelu (75 mg na dobę) lub doustnego antykoagulantu z docelowymi wartościami INR w przedziale 3,5–4,5 [C].

* czynniki ryzyka obejmują migotanie przedsionków, przebyty epizod zakrzepowo-zatorowy, dysfunkcję lewej komory i schorzenia związane z hiperkoagulacją

ku zaleceń ACC/AHA dotyczących postępowania z chorym z wadą zastawkową serca (Tabela I) [9]. Przeprowadzone dotychczas badania z randomizacją porównujące efektywność utrzymywania różnych poziomów INR nie wnoszą niestety zbyt wiele do praktyki klinicznej ze względu na ograniczenia, które wynikają ze stosowanych w nich kryteriów włączenia, małej liczebności grup badanych i krótkiego okresu obserwacji, a także różnej metodologii, co uniemożliwia ich metaanalizę [1, 2, 6, 13–15]. Tym bardziej warto przytoczyć najnowsze zalecenia ACC/AHA dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego, czyli antykoagulacji, u chorych po zabiegu wszczepienia protezy zastawkowej [9].

W opublikowanym na łamach *Kardiologii Polskiej* Stanowisku Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) dotyczącym postępowania z chorymi po operacjach zastawek serca doustne leczenie przeciwzakrzepowe zaleca się w następujących sytuacjach: 1) do końca życia u wszystkich chorych z zastawkami mechanicznymi; 2) do końca życia u chorych z protezami biologicznymi lub po zabiegach naprawczych zastawki mitralnej, u których obecne są inne wskazania do takiego leczenia, np. migotanie przedsionków, niewydolność serca i upośledzona funkcja lewej komory (LVEF <30%) oraz 3) przez pierwsze 3 mies.

u wszystkich chorych z protezami biologicznymi lub po zabiegach naprawczych zastawki mitralnej z wszczepionym pierścieniem do plastyki. W stanowisku ESC podkreśla się, że docelowe wartości wskaźnika INR nie powinny zależeć wyłącznie od rodzaju wszczepionej zastawki, ale także od obecności innych obciążeń, które warunkują wskazania do antykoagulacji [1].

Czy i kiedy stosować kwas acetylosalicylowy u chorych ze sztuczną zastawką serca?

Choć wymienione w Tabeli I zalecenia ACC/AHA obejmują również wskazania do stosowania kwasu acetylosalicylowego (ASA) u chorych po zabiegu implantacji protezy zastawkowej, to wiele dyskusji wywołuje rutynowe stosowanie ASA. Stanowiska obydwu towarzystw różnią się, przy czym ESC zaleca większą ostrożność w łączeniu acenokumarolu z ASA. W zaleceniach ACC/AHA dodanie niewielkich dawek aspiryny (75–100 mg na dobę) do terapii doustnym antykoagulantem (przedział INR 2,0–3,5) nie tylko zmniejsza ryzyko zakrzepowo-zatorowe [7, 14, 16, 17], ale również obniża śmiertelność związaną z chorobami układu sercowo-naczyniowego, jednak należy mieć na uwadze niewielki wzrost ryzyka krwawień [14, 18]. Choć nie ma danych dotyczących chorych ze sztuczną zastawką stosujących łącznie doustny antyko-

Tabela II. Względne wskazania i przeciwwskazania do stosowania leków przeciwplatek z doustnym lekiem przeciwzakrzepowym u chorych po zabiegu implantacji zastawki serca wg ESC

wskazania względne	przeciwwskazania względne
<ol style="list-style-type: none"> współistnienie choroby tętnic stan po wszczępieniu stentu do tętnicy wieńcowej nawrotowa zatorowość, jednak dopiero po przeprowadzeniu pełnej diagnostyki, skorygowaniu zidentyfikowanych czynników ryzyka i zoptymalizowaniu leczenia przeciwzakrzepowego, gdy podjęte środki zaradcze nie zdołały zapobiec kolejnym incydentom u chorych z protezami kulkowymi (np. Starr Edwards) należy rozważyć przede wszystkim zastosowanie dipirydamolu, a nie ASA, ze względu na jego ewidentną skuteczność w odniesieniu do zastawek o tej szczególnej konstrukcji przy mniejszym ryzyku krwawienia niż w przypadku ASA 	<ol style="list-style-type: none"> krwawienie z przewodu pokarmowego w wywiadzie, szczególnie w wyniku choroby wrzodowej lub angiodysplazji wygórowana reakcja na ASA z nadmiernym wydłużeniem czasu krwawienia niezadowolająco kontrolowane nadciśnienie tętnicze ze względu na zwiększone ryzyko krwotoku domózgowego oraz nieskuteczność ASA w zapobieganiu udarom mózgu u chorych z nadciśnieniem chorzy w podeszłym wieku, zwłaszcza kobiety >75. roku życia stosowanie wielu leków jednocześnie, osoby wymagające częstych kuracji antybiotykami oraz bardzo duże wahania INR mimo podejmowania wszelkich wysiłków, by temu zapobiec

agulant i aspirynę w dawce 100–325 mg/dobę, to dawki wysokie – 500–1000 mg dziennie – ewidentnie powodują wzrost ryzyka krwawienia i dlatego nie powinny być stosowane [19–21]. Według zaleceń ACC/AHA dodanie aspiryny w dawce 75–100 mg do warfaryny powinno być poważnie rozważane, jeżeli nie ma przeciwwskazań do jej zastosowania (np. krwawienie lub nietolerancja ASA). Takie połączenie jest szczególnie zalecane u chorych, u których pomimo doustnej antykoagulacji stwierdzono zatorowość, u pacjentów z rozpoznaną chorobą naczyń i w przypadkach nadkrzepliwości [9].

Według zaleceń ESC, leków przeciwplatek nie należy zalecać wszystkim chorym po wszczępieniu protez zastawkowych, lecz ograniczyć ich stosowanie tylko do określonych przypadków. Wyników badań wykazujących korzyści ze stosowania leków przeciwplatek u osób z chorobą naczyń [22] i protezami zastawkowymi [16] nie należy traktować jako dowodu na to, że podobne korzyści odniosą również osoby z protezami, ale bez choroby naczyń. U każdego chorego trzeba zbilansować potencjalne korzyści i zwiększone ryzyko krwawienia, zwłaszcza śródczaszkowego, ponieważ to ostatnie powikłanie wiąże się z bardzo dużym ryzykiem zgonu. Prawdopodobnie jedynie poza wszczępieniem stentu do tętnic wieńcowych, wszystkie inne wskazania do terapii przeciwplatekowej mają charakter względny [1]. Autorzy stanowiska ESC wyróżnili względne wskazania i przeciwwskazania do stosowania leków przeciwplatek w skojarzeniu z doustnym antykoagulantem (Tabela II) [1, 21–24].

Potwierdzeniem faktu, że dodanie ASA do leczenia doustnym lekiem przeciwzakrzepowym zwiększa częstość powikłań krwotocznych, są wyniki niektórych analiz. Turpie i wsp. [16] wykazał większą częstość tzw. głównych powikłań krwotocznych u chorych ze sztuczną zastawką serca, którzy oprócz doustnego antykoagulantu (zalecany poziom terapeutyczny 3,0–4,5) otrzymywali aspirynę w dawce 100 mg w porównaniu z pacjentami leczonymi wyłącznie acenokumarolem,

odpowiednio: 10,3% vs 12,9. Altman i wsp. [19] porównywał częstość powikłań krwotocznych w zależności od dawki ASA, odpowiednio 100 i 600 mg/dobę, u chorych leczonych acenokumarolem z zalecanym przedziałem INR: 2,0–3,0. Częstość powikłań krwotocznych wynosiła 7,2% w grupie otrzymującej mniejszą dawkę ASA i 9,4% u pacjentów leczonych dawką 600 mg.

Jak skuteczniej chronić chorego ze sztuczną zastawką serca przed powikłaniami doustnej antykoagulacji?

W ostatnich latach jesteśmy świadkami widocznego postępu technologicznego w uzyskiwaniu i wdrażaniu na potrzeby chorych sztucznych zastawek o coraz mniejszym stopniu trombogenności. Pomimo prowadzenia zarówno przez ośrodki kardiochirurgiczne, jak i samych producentów rejestrów chorych, którym wszczępieno sztuczną zastawkę serca, nie istnieją wystarczające dane na temat częstości występowania zakrzepicy w zależności od typu protezy, charakterystyki chorego oraz uzyskanego podczas leczenia poziomu wskaźnika INR [1].

Podstawowym lekiem u chorych po wszczępieniu sztucznej zastawki serca pozostaje od wielu lat acenokumarol, wprowadzony do użytku klinicznego już w latach 40. XX wieku [25], który w Stanach Zjednoczonych jako warfaryna w latach 90. zajmował 5. miejsce wśród najczęściej przepisywanych leków w chorobach układu krążenia i 13. wśród ogółu leków wydawanych na receptę [26]. Wytyczne towarzystw klinicznych nie zalecają zasadniczych zmian w leczeniu przeciwzakrzepowym, gdyż w dobie medycyny opartej na faktach trudno jest opracować zalecenia na podstawie wyników nielicznych analiz, najczęściej bez randomizacji. Problem dotyczy nie tyle samego typu sztucznej zastawki, co monitorowania przez chorego i współpracującego z nim lekarza skuteczności leczenia przeciwzakrzepowego.

Pojawiają się pytania: jak skutecznie uchronić chorego po zabiegu wszczępienia sztucznej zastawki serca

przed powikłaniami krwotocznymi i zakrzepowo-zatorowymi? Od czego zależy ryzyko wystąpienia niebezpiecznych powikłań zakrzepowo-krwotocznych? Czy należy wszczepiać najnowsze, często najdroższe sztuczne zastawki, które wg opinii producenta charakteryzuje niska trombogenność?

Nasze działania nie mogą się ograniczyć tylko do określenia w karcie informacyjnej właściwego wskaźnika INR, oczywiście zgodnego z najnowszymi i obowiązującymi wytycznymi. Czy zawsze łączyć doustny antykoagulant z ASA, wobec potencjalnych powikłań krwotocznych? Koncentrowanie się wyłącznie na tych zagadnieniach z pewnością nie uchroni pacjentów po zabiegu kardiologicznym od potencjalnych zagrożeń.

Według naszych doświadczeń najważniejsze zadania na okres najbliższych lat obejmują:

- **Edukację chorego** rozpocząć jeszcze przed zabiegiem, kiedy kardiolog, ale także kardiolog i anestezjolog wspólnie z chorym omawiają strategię zabiegu, mówią o ryzyku możliwych powikłań i przyjmują uwagi i życzenia od pacjenta. Niestety, wciąż w Polsce zapominamy i nie doceniamy tego, jak ważną rolę odgrywa edukacja chorego w zakresie leczenia przeciwkrzepliwego i zagrożeń z nim związanych, z uwzględnieniem interakcji acenokumarolu z lekami i pokarmami oraz zasad samodzielnego korygowania terapii. W Śląskim Centrum Chorób Serca najwcześniej jak to możliwe w okresie wczesnej rehabilitacji pozabiegowej, zwykle już w 2. dobie, rozpoczyna się edukacja w taki sposób, aby w trakcie 3–5 dni pobytu po operacji przekonać chorego, że w największym stopniu od niego samego zależy właściwe przestrzeganie naszych zaleceń, w tym dotyczących leczenia przeciwkrzepliwego i jego monitorowania, ale także dbałość o poziom glikemii, dietę czy ranę/bliznę pooperacyjną. Wychodząc ze szpitala, chory otrzymuje nie tylko *Legitymację pacjenta ze sztuczną zastawką serca* [27], w której podane są m.in. najważniejsze wiadomości na temat zagrożeń, objawów niepożądanych i powikłań związanych z leczeniem przeciwkrzepliwym, interakcji acenokumarolu z lekami i pokarmami czy zachowanie wskaźnika protrombinowego. Chory i jego opiekunowie powinni być także przygotowani na to, by stanowczo odmówić stomatologowi, lekarzowi zabiegowemu lub rodzinnemu sugerującemu możliwość kilkudniowego zaprzestania leczenia przeciwzakrzepowego. Argumentem dla takich działań ze strony niektórych lekarzy jest dobry stan zdrowia pacjenta, a konsekwencje bywają dramatyczne. *Legitymacja* zawiera ponadto szczegółowy opis bezpiecznego przerywania leczenia acenokumarolem bezpośrednio przed planowanym zabiegiem operacyjnym i właściwego leczenia przeciwkrzepliwego w okresie około- i pooperacyjnym [11, 28].
- **Identyfikację chorych z grupy wysokiego ryzyka i objęcie ich szczególną troską.** Jest to możliwe poprzez od-

ważne i stanowcze działania organizacyjno-logistyczne polegające na utworzeniu na terenie ośrodków kardiologiczno-kardiologicznych w Polsce poradni wad serca, w których pacjent otoczony jest bardziej profesjonalną opieką kardiologa i kardiochirurga doświadczonego w leczeniu wad serca, gdzie kierowani są w okresie pooperacyjnym chorzy trudniejsi, z grupy wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, ale także infekcyjnych. Zwracamy uwagę na widoczne na polskim rynku usług medycznych zjawisko *nadkompetencji* wśród lekarzy rodzinnych oraz innych specjalności i niedocenywanie problemu powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz infekcyjnego zapalenia wsierdza u chorych ze sztuczną zastawką serca. Dlatego szkolenie lekarzy tych pokrewnych specjalizacji jest także wyzwaniem dla współczesnej kardiologii i kardiologii w Polsce.

- Dążąc do zmniejszenia liczby powikłań krwotocznych i zakrzepowo-zatorowych, nie można pominąć **znaczenia dostępności i częstości kontroli wskaźnika INR**, zwłaszcza u chorych szczególnie narażonych na ich wystąpienie. Wydaje się celowe i uzasadnione, aby dla szczególnie trudnych chorych z grupy wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych wprowadzić z częściowym dofinansowaniem przez NFZ lub innych ubezpieczycieli przenośne, tzw. domowe systemy do kontroli wskaźnika INR.
- W naszym kraju co roku wszczepia się ponad 5 tys. protez zastawkowych serca u dorosłych i dzieci [29]. Pomimo że chorych wymagających przewlekłej antykoagulacji jest wielokrotnie więcej, z bardzo wielu innych ważnych wskazań (np. chorzy z zatorowością płucną, żylną chorobą zakrzepowo-zatorową), to w wielu miastach i regionach Polski widoczny jest brak dostępności do dobrze funkcjonujących, łatwo dostępnych i nieskazywanych na zamknięcia z powodu przekroczenia limitów świadczeń nowoczesnych poradni leczenia przeciwkrzepliwego działających na wzór sprawdzonych w Stanach Zjednoczonych i Europie Zachodniej *Anticoagulant Clinics* czy *Thrombosis Centers*. Funkcjonowanie w Śląskim Centrum Chorób Serca takiego rozwiązania w postaci Poradni Wad Serca potwierdza konieczność szerszego upowszechnienia w naszym kraju sprawdzonych za granicą wzorów.

Ochrona pacjenta przed wystąpieniem powikłań krwotocznych i zakrzepowo-zatorowych wymaga wielu ukierunkowanych działań. Do czasu wprowadzenia nowych leków przeciwkrzepliwych acenokumarol pozostanie z pewnością najczęściej stosowanym antykoagulantem z wszystkimi swoimi zaletami i ograniczeniami.

Monitorowanie skutecznego, a jednocześnie bezpiecznego leczenia heparynami i lekami antyagregacyjnymi, poheparynowej małopłytkowości czy oporności na aspirynę, to kolejne wyzwania, które już stanęły przed nami. Tylko ścisła medyczna i organizacyjno-eko-

nomiczna współpraca kardi chirurga, kardiologa, kardi anestezyjologa, internisty i lekarza rodzinnego – specjalistów dziedzin zabiegowych – przy dużej świadomości wagi problemu ze strony pacjenta pozwoli utrwalić dobre wyniki leczenia operacyjnego i zmniejszyć ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań. Nas, lekarzy w Polsce, cieszy wspólna Europa nie tylko dlatego, że nasza pozycja zawodowa, społeczna, ale i ekonomiczna będzie wzrastać w ślad za pozycją naszych zachodnich kolegów. Musimy jednak mieć świadomość, że rośnie także odpowiedzialność za skuteczność naszych działań. Wymaga to od nas korzystania w codziennej praktyce z utrwalonych, od lat rozpowszechnionych za granicą, sprawdzonych postaw i wzorców.

Piśmiennictwo

- Butchart EG, Gohlke-Barwolf C, Antunes AJ, et al. Postępowanie z chorymi po operacjach zastawek serca. Stanowisko Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiologia Polska* 2006; 64: 282-94.
- Butchart EG, Payne N, Li HH, et al. Better anticoagulation control improves survival after valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 715-23.
- Horskotte D, Schulte HD, Bircks W, et al. Lower intensity anticoagulation therapy results in lower complication rate with the St. Jude Medical prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 1136-45.
- Maliwa MA, Van der Heijden GJ, Bots ML, et al. Quality of life and NYHA class 30 years after mechanical aortic valve replacement. *Cardiovasc Surg* 2003; 11: 381-7.
- Van Nootem GJ, Belleghem YV, Caes F, et al. Lower-intensity anticoagulation for mechanical heart valves: a new concept with the ATS bileaflet aortic valve. *J Heart Valve Disease* 2003; 12: 495-502.
- Saour JN, Sieck JO, Mamo LA, et al. Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1990; 322: 428-32.
- Acar J, Lung B, Boissel JP. AREVA: multicenter randomized comparison of low-dose versus standard-dose anticoagulation in patients with mechanical prosthetic heart valves. *Circulation* 1996; 94: 2107-12.
- Laffort P, Roudaist R, Roques X, et al. Early and long-term (one-year) effects of the association of aspirin and oral anticoagulant on thrombi and morbidity after replacement of the mitral valve with the St. Jude medical prosthesis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 739-46.
- Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2006 Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1-148.
- Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, et al. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1152-8.
- Grunckmeier GL, Li HH, Natafel DC, et al. Long-term performance of heart valve prostheses. *Curr Probl Cardiol* 2000; 25: 73-154.
- Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant Treatment. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 287S-310S.
- Turpie AG, Gunstensen J, Hirsh J, et al. Randomised comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. *Lancet* 1988; 1: 1242-5.
- Altman R, Rouvier J, Gurfinkel E, et al. Comparison of two levels of anticoagulant therapy in patients with substitute heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 427-31.
- Huth C, Friendl A, Rost A, et al. Intensity of oral anticoagulation after implantation of St. Jude Medical aortic prosthesis: analysis of GELIA database. *Eur Heart J* 2001; 3 (Suppl Q): Q33-Q38.
- Turpie AG, Gent M, Laupacis A, et al. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart valve replacement. *N Engl J Med* 1993; 329: 524-9.
- Cappelleri JC, Fiore LP, Brophy MT, et al. Efficacy and safety of combined anticoagulant and antiplatelet therapy versus anticoagulant monotherapy after mechanical heart valve replacement: a metaanalysis. *Am Heart J* 1995; 130: 547-52.
- Thrombosis prevention trial: randomized trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk: the Medical Research Council's General Practise Research Framework. *Lancet* 1998; 351: 233-41.
- Altman R, Bouillon F, Rouvier J, et al. Aspirin and prophylaxis of thromboembolic complication in patients with substitute heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976; 72: 127-9.
- Dale J, Myhre E, Storstem O, et al. Prevention of arterial thromboembolism with acetylsalicylic acid: a controlled clinical study in patients with aortic ball valves. *Am Heart J* 1977; 94: 101-11.
- Chesebro JH, Fuster V, Elveback LR, et al. Trial of combined warfarin plus dipyridamole or aspirin therapy in prosthetic heart valve replacement: danger of aspirin compared with dipyridamole. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1537-41.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
- Orford JL, Fasseas P, Melby S, et al. Safety and efficacy of aspirin, clopidogrel, and warfarin after coronary stent placement in patients with an indication for anticoagulation. *Am Heart J* 2004; 147: 463-7.
- Hart RG, Pearce LA, McBride R, et al. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke* 1999; 30: 1223-9.
- Ansell JE, Hughes R. Evolving models of warfarin management: Anticoagulation clinics, patient self-monitoring, and patient self-management. *Am Heart J* 1996; 132: 1095-100.
- La Piana Simonsen L. Top 200 drugs. *Pharmacy Times* 1995; 61: 17-23.
- Trzeciak P, Zembala M, Foremny J, et al. Nowy ambulatoryjny system opieki nad chorym ze sztuczną zastawką serca – Poradnia Wad Serca. *Kardiologia i Torakochirurgia Polska* 2005; 3: 103-8.
- Trzeciak P, Foremny J, Szygula-Jurkiewicz B, et al. Chory ze sztuczną zastawką serca wymaga szczególnego postępowania. Poradnia Wad Serca – system opieki ambulatoryjnej nad chorym po zabiegu wszczepienia sztucznej protezy zastawkowej. Prewencja infekcyjnego zapalenia wsierdzia oraz powikłań krwotocznych i zakrzepowo-zatorowych. *Fam Med and Prim Care* (in print).
- Raport Klubu Kardiologów Polskich. *Kardiologia i Torakochirurgia Polska* 2006; 3: 108-9.