

## ترومبوز حاد دریچه های مصنوعی قلب درمان جراحی یا ترومبولیتیک

دکتر ناصر اصلان آبادی: استادیار قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط  
دکتر احمد علی خلیلی: استادیار جراح قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

E-mail: Aslanabadin@tbzmed.ac.ir

دریافت: ۸۶/۲/۸ پذیرش: ۸۶/۸/۲۱

### چکیده

**زمینه و هدف:** ترومبوز دریچه مصنوعی قلب یکی از عوارض خطرناک آن می باشد. شیوع ترومبوز ۰/۱٪ در سال در آئورت و ۰/۳۵٪ در میترال می باشد. این عارضه اغلب به علت درمان ضد انعقادی ناکافی رخ می دهد. درمان جراحی مداخله اصلی است که با ریسک بالای مرگ و میر همراه بوده و درمان ترومبولیتیک به عنوان یک آلترناتیو جراحی همواره مورد بحث است. این بررسی ده ساله نتایج مداخلات جراحی یا ترومبولیتیک را در بیماران با اختلال دریچه فلزی بستری شده ارزیابی می نماید.

**مواد و روش ها:** در این مطالعه ۶۵ بیمار را که طی سالهای ۱۳۷۵ لغایت ۱۳۸۴ در بیمارستان شهید مدنی تبریز با اختلال عملکرد دریچه مصنوعی فلزی بستری و تحت درمان قرار گرفته بودند مورد بررسی قرار دادیم، که در این بررسی اتیولوژی اختلال عملکرد دریچه، وضعیت انعقادی هنگام بستری، علائم بالینی، نوع درمان اتخاذ شده به همراه ارزیابی مداخلات درمان جراحی و ترومبولیتیک استخراج گردیده و نتایج حاصله به صورت درصد فراوانی بیان گردید.  
**یافته ها:** از ۶۵ بیمار ۴۶ مورد (۷۰/۷٪) با دریچه مصنوعی میترال و ۱۹ مورد (۲۹/۳٪) با دریچه مصنوعی آئورت بودند. علائم کلینیکی بیماران ۵۴ مورد (۸۳٪) تنگی نفس، ۵ مورد (۷/۷٪) کاهش صدای دریچه مصنوعی و ۴ مورد (۶٪) آمبولی محیطی و ۲ مورد (۳٪) پیش قلب بود و در ۵۷ بیمار (۸۸٪) INR زیر حد درمانی ثبت شده بود. در این بیماران ۱۷ مورد درمان ترومبولیتیک دریافت نموده بودند که ۱۱ مورد (۸۴/۶٪) پاسخ کامل به درمان و ۳ مورد (۱۷/۶٪) پاسخ ناکامل و کاندید جراحی بطور کلی و ۳ مورد (۱۷/۶٪) مرگ در این گروه ثبت گردیده بود که موارد پاسخ با درمان جراحی اختلاف معنی داری داشت (۰/۰۵ < P). درمان جراحی در ۵۱ مورد بیماران صورت گرفته بود که (۲۰٪) ۱۰ مورد مرگ در این بیماران وجود داشت که در مقایسه با درمان طبی موارد مرگ و میر بطور معنی داری بیشتر بود (۰/۰۵ < P). در حین جراحی ۳۰ مورد ترومبوس و ۱۱ مورد پانوس و ۱۰ مورد ترومبوس بر روی پانوس گزارش شده بود.

**نتیجه گیری:** درمان با ترومبولیتیک وریدی در اغلب موارد ترومبوز حاد دریچه های مصنوعی فلزی سمت چپ قلب، روش مؤثری بوده و بخصوص در مواردیکه از شروع علائم زمان کمتری سپری شده و جراحی اورژانس با احتمال عوارض بالا و مرگ و میر بیشتری همراه است بسیار حیاتی بنظر می رسد.

**کلیدواژه ها:** ترومبوز دریچه مصنوعی، درمان ترومبولیتیک، درمان جراحی

### مقدمه

و اجزای آن و یا رشد نسوج اضافی اسکارو فیروز در محل تعبیه دریچه (پانوس) بوجود می آید و عمدتاً تظاهراتی حاد داشته و با علائمی مانند تنگی نفس، ادم ریه، درد قفسه سینه، استروک و یا آمبولی های محیطی همراه است (۱ و ۵).

از آنجاییکه علت تشکیل ترومبوز در دریچه های مصنوعی اغلب ناشی از وضعیت ضد انعقادی ناکافی بوده و این موضوع مستقیماً به میزان آگاهی و فرهنگ بیمار در مصرف دقیق داروهای ضد انعقادی مربوط است، به نظر می رسد در جوامع در حال توسعه از شیوع بالاتر برخوردار باشد. در بعضی مواقع نیز ناشی از در دسترس نبودن امکانات آزمایشگاهی و عدم دسترسی به پزشک

بیماریهای دریچه ای قلب در کشورهای در حال توسعه، از جمله ایران، شیوع بالایی دارند و در راس علل آن، بیماریهای روماتیسمی قلبی می باشد. عمل جراحی تعویض دریچه، مهمترین اقدام درمانی در موارد پیشرفته بیماریهای دریچه ای می باشد، که با نتایج دراز مدت عالی همراه است. علیرغم این، تعویض دریچه در کوتاه مدت یا دراز مدت ممکن است عوارضی همراه داشته باشد که منجر به مرگ و میر یا ناتوانی بیماران گردد. یکی از مهمترین این عوارض اختلال عملکرد دریچه می باشد. اختلال عملکرد در دریچه های بیولوژیک تدریجی و ناشی از دژنراسیون بافتی می باشد و در دریچه های فلزی به علت تشکیل لخته روی دریچه

در مناطق دورافتاده است. در این بررسی ۱۰ ساله، ویژگیهای بیماران، علل اختلال عملکرد، و نتایج مداخله جراحی یا ترومبولیتیک را در بیمارانی که با تشخیص اختلال عملکرد دریچه فلزی بستری شده اند مورد بررسی قرار داده ایم.

## مواد و روش ها

نوع مطالعه بصورت یک مطالعه (Case - control) بوده است از نوع درمان اتخاذ شده برای تشخیص اختلال عملکرد دریچه مصنوعی، بدون دخالت در تصمیم گیری پزشکان مربوطه انجام پذیرفته است. این بیماران از سال ۱۳۷۵ لغایت ۱۳۸۴ با تشخیص نهایی اختلال عملکرد دریچه مصنوعی فلزی، در بیمارستان شهید مدنی که مرکز ارجاع بیماران فوق در شمال غرب کشور است، بستری شده اند. اطلاعات دموگرافیک، علائم کلینیکی، INR<sup>۱</sup> در زمان پذیرش، و یافته های اکوکاردیوگرافی و فلوروسکوپی قبل از اقدام درمانی از پرونده ها بدست آمد. تشخیص اختلال کارکرد دریچه، بر اساس افزایش گرادیان در سطح دریچه مصنوعی در اکوکاردیوگرافی ترانس توراسیک (از طریق سینه)، اختلالات حرکات دریچه یا مشاهده ترومبوس روی آن در اکوکاردیوگرافی مری، همراه با اختلال حرکات لتهای دریچه در هنگام فلوروسکوپی از زوایای مختلف می باشد. (۱) بعد از تشخیص، برای هر کدام از بیماران یکی از برنامه های درمانی جراحی مجدد یا ترومبولیتیک وریدی براساس شرایط بیمار و انتخاب نوع درمان توسط پزشک معالج، در نظر گرفته شده است. نتایج جراحی و اتیولوژی اختلال کارکرد دریچه با توجه به شرح عمل جراحی بیمار که توسط تیم جراحی ثبت شده، مشخص و پاسخ به ترومبولیتیک با انجام اکوکاردیوگرافی و فلوروسکوپی سریال و پاسخ کلینیکی بیمار تعیین گردیده است. داده های گردآوری شده با نرم افزار آماری SPSS v.13.0 شد و داده های کمی بین دو گروه با استفاده از آزمون آماری Independent t-test و داده های کیفی با آزمون Chi-square یا exact Fisher's test بسته به شرایط مورد آتالیز آماری قرار گرفت. سطح معنی داری  $P \leq 5\%$  در نظر گرفته شده است.

## یافته ها

در فاصله زمانی مزبور، ۶۵ بیمار در محدوده سنی ۶۷-۱۸ سال با تشخیص اختلال عملکرد دریچه مصنوعی بستری شدند که شامل ۴۶ بیمار با دریچه مصنوعی میترال (۳۱ مورد خانمها ۶۷٪ و ۱۵ مورد آقایان ۳۳٪) و ۱۹ بیمار با دریچه مصنوعی آئورت (۱۰ مورد آقایان ۵۲٪ و ۹ مورد خانمها ۴۸٪) بودند. (جدول شماره ۱). علامت کلینیکی غالب در ۸۳٪ بیماران مراجعه کننده (۵۴ مورد)، تنگی نفس به درجات مختلف بوده است. آمبولی محیطی در ۶٪ (۴ بیمار)، کاهش صدای دریچه مصنوعی در ۷٪ (۵ بیمار)، و تپش قلب در ۳٪ (۲ بیمار) مشاهده شده است. بیماران به دو دسته به ترتیب حاد و مزمن تقسیم شدند و گروه اول نصف

بیماران (۳۳ نفر) کمتر از دو هفته از شروع علائم و گروه دوم بیش از دو هفته از شروع علائم سپری شده بود. تقسیم بندی فوق از این جهت دارای اهمیت است، که بیماران با تظاهر حاد با احتمال بالاتری دچار لخته (ترومبوس) روی دریچه هستند تا بیماران با علائم مزمن، و این مسئله در تصمیم درمانی بیمار نیز دخالت داشته است. هیچ یک از بیماران در FCI<sup>۱</sup> نبودند. ۸ بیمار در FCII (۱۲٪) ۳۵ بیمار در FCIII (۵۳٪) و ۱۹ بیمار در FCIV (۱۹٪) بودند. در سه بیمار تعیین FC از پرونده مقدور نشد. در این مطالعه FC بیمار تاثیری در انتخاب نوع درمان نداشته است و بیشتر تحت تاثیر زمان مراجعه و انتخاب و توصیه پزشکان معالج شامل کاردیولوژیست و جراح بوده است.

جدول شماره ۱: بیماران بستری شده با اختلال دریچه مصنوعی

موقعیت دریچه	خانمها	آقایان	جمع
میترال	۳۱ (۶۷٪)	۱۵ (۳۳٪)	۴۶
آئورت	۹ (۴۸٪)	۱۰ (۵۲٪)	۱۹
	۴۰	۲۵	۶۵

مجموعاً ۱۷ بیمار در این مدت ترومبولیتیک دریافت کردند که با توجه به اینکه تنها داروی ترومبولیتیک موجود در بیمارستانهای ما استرپتوکیناز می باشد، از این دارو استفاده شده است. پروتکل درمانی به این صورت بوده است که ابتدا ۲۵۰۰۰۰ واحد در عرض نیم ساعت به صورت بولوز و سپس ۱۰۰۰۰۰ واحد در ساعت انفوزیون وریدی تجویز می شده و با اکوکاردیوگرافی سریال از نظر تغییر گرادیان داپلر در سطح دریچه مصنوعی و با انجام فلوروسکوپی و مشاهده حرکات لتهای دریچه مصنوعی، پاسخ بیمار مانیتور می گردیده است. در صورت عدم پاسخ تا ۷۲ ساعت پس از انفوزیون یا مشاهده عوارض، انفوزیون دارو قطع می شده است. در صورت عدم رویت پاسخ کامل که بصورت برگشت گرادیان اکوکاردیوگرافیک به حد پایه طبیعی بر اساس نوع دریچه و بازگشت حرکات زمان لتهای دریچه در فلوروسکوپی می باشد نیز انفوزیون متوقف می گردیده است. بیمارانی که ترومبولیتیک دریافت کردند مدت علائم کمتر از ۲ هفته (علائم حاد) داشتند. از ۱۷ بیمار فوق ۱۱ مورد (۸۴٪) پاسخ کامل بصورت کلینیکی همراه با برگشت حرکات و گرادیان دریچه به حالت نرمال داشتند. این میزان پاسخ به درمان در مقایسه با گروه جراحی شده بیشتر می باشد. ۳ بیمار پاسخ ناکامل داشتند که کاندید جراحی شدند. این بیماران در وضعیت کلینیکی و همودینامیک بهتری نسبت به زمان پذیرش بودند. ۳ مورد مرگ در این گروه وجود داشت که ۲ مورد به علت ادم ریه و شوک بدون جواب به ترومبولیتیک قبل از انتقال به اتاق عمل، و یک مورد به علت خونریزی مغزی، ۴۸ ساعت بعد از پایان ترومبولیتیک برگشت وضعیت کارکرد دریچه به حالت نرمال بوده است (نمودار ۱).

1. International normalized ratio, INR  
2. Function class, FC



نمودار ۱: درصد بیماران براساس پاسخ به مداخله درمانی در هر گروه ترومبولیتیک و جراحی

ترومبوآمبولی ۱۲٪، استروک ۱۰-۵٪، مرگ و میر ۶٪، خون ریزی ماژور ۵۰٪، و ترومبوز مجدد ۱۱٪ ذکر شده است. (۵) مطالعات تجویز ترومبولیتیک در بیماران با فانکشنال کلاس III و IV یا هیپوتانسیون یا ادم ریه، که ریسک بالا برای جراحی دارند و همچنین مشاهده ترومبوز انسدادی در سطح دریچه مصنوعی میترا یا آئورت در اکوکاردیوگرافی از راه مری مورد توافق می باشد. در بیمارانی که با علائم خفیف تر ظاهر می کنند، مداخله جراحی مجدد با مرگ و میر کمی همراه بوده و در مقابل درمان ترومبولیتیک با عوارض آمبولیک (۱۷-۱۲)٪ همراه است. (۶) در مطالعه ای که اخیراً منتشر شده، اهمیت سایز ترومبوس اندازه گیری شده در اکوی ترانس ازوفازیال و ارتباط آن با عوارض آمبولیک و نتایج کلینیکی مطرح شده است. این مطالعه سایز سطح ترومبوس زیر  $0.8 \text{ cm}^2$  را بعنوان گروه با ریسک پایین عوارض بدون توجه به NYHA<sup>1</sup> کلاس مطرح کرده است. (۷)

نوع دریچه و یا مدت زمان احتمالی ترومبوس دریچه بنظر نمی رسد در اندیکاسیون درمان یا انتخاب نوع درمان دخالت داشته باشد (۸ و ۹). در مواردیکه بیمار ترومبوز غیر انسدادی داشته و علائم کلینیکی Stable است (فانکشنال کلاس II و I)، هپارین وریدی و یا تشدید درمان ضد انعقادی خوراکی می تواند بکار رود. (۱۰)

در این مطالعه بطور روتین اکوی ترانس ازوفازیال در بیماران انجام نشده، لذا نمی توان در مورد ویژگیهای ترومبوس و ارتباط آن با نتایج صحبت کرد. همچنین با توجه به اینکه نتایج مداخله در بیماران با ادم ریه و شوک چه بصورت جراحی و چه دریافت ترومبولیتیک ضعیف می باشد، بنظر می رسد درمان ترومبولیتیک بعنوان خط اول درمان در بیماران با اختلال کارکرد دریچه به علت ترومبوس بعد از انجام اکوکاردیوگرافی مری منطقی باشد، بخصوص در شرایطی که به علت محدودیت امکانات و تیم جراحی، امکان جراحی اورژانس در بسیاری موارد امکان پذیر نمی باشد. در مقالات اخیر بعضی از نویسندگان معتقد هستند، در صورت عدم کتراندیکاسیون، ترومبولیتیک وریدی بایستی به

در بیمارانی که جراحی بعنوان اقدام درمانی انتخاب شده (۵۱ مورد)، ۳۰ مورد ترومبوس، ۱۱ مورد پانوس و ۱۰ مورد ترومبوس بر روی پانوس تشخیص داده شده است. ۱۰ مورد مرگ و میر در بیماران جراحی وجود داشت (۲۰٪) (نمودار ۱). میزان مرگ و میر در گروه جراحی شده به طور معنی داری از گروهی که درمان ترومبولیتیک گرفته بودند بیشتر بود ( $P < 0.05$ ). بررسی وضعیت ضد انعقادی بیماران نشان داد که در ۵۷ بیمار  $INR < 1.8$ ، زیر حد درمانی (پایین تر از ۲/۵) بوده است.

## بحث

اختلال کارکرد دریچه مصنوعی قلبی یکی از خطرناک ترین و کشنده ترین عوارض در بیماران با سابقه تعویض دریچه می باشد. بخصوص لخته یا ترومبوس دریچه مصنوعی نیاز به تشخیص سریع و درمان به موقع دارد. میزان وقوع ترومبوز دریچه مصنوعی در هنگام درمان با وارفارین بسته به نوع دریچه، محل آن، و مهمتر از همه کفایت درمان ضد انعقاد دارد. ترومبوز دریچه یک عارضه بسیار خطرناک بوده و انسیدانس آن ۱/۰٪ در سال در موقعیت آئورت و ۳۵/۰٪ در سال در موقعیت میترا می باشد. (۱) این عارضه تقریباً در همه موارد به علت درمان ضد انعقادی ناکافی رخ میدهد. (۲) همچنان که در مطالعه ما هم دیده شد درمان کافی ضد انعقادی در اکثریت قریب به اتفاق موارد اختلال کارکرد دریچه وجود دارد، و اهمیت توجه بیشتر به این مساله، بخصوص توجه به وضعیت فرهنگی و اقتصادی بیماران توسط پزشکان را نشان می دهد. درمان جراحی بطور سنتی مداخله اصلی در اختلال کارکرد دریچه می باشد که هم شامل موارد پانوس و هم ترومبوس بوده و با ریسک بالای مرگ و میر همراه می باشد. (۳) مورتالیتیه بسته به وضعیت بیمار قبل از عمل جراحی از ۷/۴٪ در بیماران کمتر علامت دار تا ۴۱٪ در مورد شوک کاردیوژنیک و ادم ریه، متغیر می باشد. (۴)

درمان ترومبولیتیک به عنوان یک آلترناتیو جراحی همواره مورد بحث بوده و در مطالعات انجام شده میزان موفقیت ۸۲٪،

کلینیکال تریال راندومیزه انجام نشوند، نمی توان در مورد برتری مشخص یک رویه درمانی بر دیگری اظهار نظر کرد.

### نتیجه گیری

درمان با ترومبولیتیک وریدی در اغلب موارد ترومبوز حاد دریچه های سمت چپ قلب، روشی کاملاً مؤثر بوده و نتایج و عوارض آن قابل مقایسه با روش جراحی، و یا شاید در بعضی شرایط و موارد بهتر از آن باشد.

عنوان خط اول درمان در مورد ترومبوز دریچه مصنوعی در نظر گرفته شود (بدون توجه به فانکشنال کلاس و سایز ترمبوس) و البته اکوی مری قبل و حین درمان انجام می شود (۱۱) از طرف دیگر جراحی مجدد درمانی کاملتر بوده و با برداشتن کامل ترومبوس و بافتهای اضافه، امکان مشاهده دریچه ترومبوزه و مشاهده دقیق دریچه در ارتباط با فاکتورهای موضعی مربوط به عود ترومبوس مهیا می شود. در نهایت، تا زمانی که مطالعات

## References

- Braunwald E, Braunwald's Heart Disease, In: Kaplan NM, Systemic hypertension, *Mechanisms and diagnosis*. 7th ed., Elsevier Saunders, 2005. p:1553-1621.
- Catherine M.O. Valvular heart disease. W.B. Saunders, Philadelphia 1999; p: 380-408.
- Horstkotte D, Burckhardt D. Prosthetic valve thrombosis. *J Heart Valve Dis*. 1995; **4**: 141-53.
- Husebye DG, Pluth JR, Piehler JM, Schaff HV, Orszulak TA, Puga FJ, Danielson GK. Reoperation on prosthetic heart valves. An analysis of risk factors in 552 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983; **86**: 543-52.
- Lengyel M, Fuster V, Keltai M, Roudaut R, Schulte HD, Seward JB, Chesebro JH, Turpie AG. Guidelines for management of left-sided prosthetic valve thrombosis: a role for thrombolytic therapy. Consensus Conference on Prosthetic Valve Thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 1998; **32**: 550-1.
- Birdi I, Angelini GD, Bryan AJ. Thrombolytic therapy for left sided prosthetic heart valve thrombosis. *J Heart Valve Dis*. 1995; **4**: 154-9.
- Tong At, Roudaut R, Ozkan M, Sagie A, Shahid MS, Pontes Junior SC, et al. Prosthetic Valve Thrombolysis - Role of Transesophageal Echocardiography (PRO-TEE) Registry Investigators. Transesophageal echocardiography improves risk assessment of thrombolysis of prosthetic valve thrombosis: results of the international PRO-TEE registry. *J Am Coll Cardiol*. 2004; **43**: 77-84.
- Roudaut R, Labbe T, Lorient-Roudaut MF, Gosse P, Baudet E, Fontan F, Besse P, Dallochio M. Mechanical cardiac valve thrombosis. Is fibrinolysis justified? *Circulation*. 1992; **86**(5): II8-15.
- Reddy NK, Padmanabhan TN, Singh S, Kumar DN, Raju PR, Satyanarayana PV, Rao DP, Rajagopal P, Raju BS. Thrombolysis in left-sided prosthetic valve occlusion: immediate and follow-up results. *Ann Thorac Surg*. 1994; **58**: 462-70.
- Hering D, Piper C, Horstkotte D. Management of prosthetic valve thrombosis. *Eur Heart J* 2001; **(3)**, Q22-26.
- Lengyel M. Thrombolysis should be regarded as first-line therapy for prosthetic valve thrombosis in the absence of contraindications. *J Am Coll Cardiol*. 2005; **45**: 325.