

DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL DISFUNCTIILOR DE PROTEZE VALVULARE CARDIACE

DIAGNOSIS AND SURGICAL TREATMENT OF PROSTHETIC CARDIAC VALVE DYSFUNCTION

Gheorghe Manolache¹, Vitalie Moscalu¹, Aureliu Batrînac¹, Vladislav Moroza¹, Sergiu Barnaciuc², Nelea Ghicavii³, Vitalie V. Moscalu⁴

¹ - dr. în medicină,

² - cercetător științific,

³ - medic cardiolog,

⁴ - medic chirurg

IMSP – Spitalul Clinic Republican, secția Vicii Cardiace Dobândite

Rezumat

Necătând la succesele obținute în diagnosticul și tratamentul disfuncțiilor de proteze valvulare, incidența lor rămâne a fi în creștere. Odată cu mărirea numărului de pacienți operați și posibilităților contemporane de diagnostic ne atenționează aplicarea unor metode mai progresive de diagnostic și tratament al acestor complicații severe, ca: deteriorarea structurală a protezei, disfuncția nonstructurală, tromboză, endocardita de proteză și evenimentele hemoragice la bolnavii care necesită anticoagulante.

Recomandările din această lucrare sunt bazate pe standarde internaționale și pot fi aplicate de medici în diagnosticarea și tratamentul medicamentos și chirurgical în disfuncțiile protezelor valvulare cardiace.

Summary

Heart valves have a simple open-and-close mechanism. Device effectiveness is easy to document.

Although heart valve prosthesis has an excellent clinical performance, they also may have common complications (thromboembolism, thrombosis, bleeding, leak and infection). These complications are well known and easily to be detected.

In this study we analyzed the disfunction of the heart valve prosthetics with the recommendation for early diagnosis and management.

Actualitatea

Înlocuirea valvulară rămâne a fi cea mai frecventă intervenție chirurgicală la bolnavii cardiovasculari, iar în acest an se împlinesc 52 de ani de la primele protezări valvulare efectuate cu succes de Star și Harken în 1960.

La pacienții cu valvulopatii reumatismale cu indicații de operație, chirurgul poate alege două tipuri de intervenții: intervențiile de reconstrucție valvulară (ce depinde de tipul leziunii și experiența chirurgului) și intervențiile de înlocuire valvulară cu proteze metalice sau biologice.

Câteva noțiuni despre protezările valvulare sunt importante, pentru a lămuri unele complicații, care pot surveni în perioada postoperatorie precoce și tardivă.

Protezele în general sunt construite dintr-un inel de cobalt sau titanat de bariu acoperit cu teflon, ce se fixează de inelul valvular, respectiv și un sistem de ocluzie a acestui inel. Sistemul de ocluzie mecanic poate fi cu bilă de tip Starr-Edwards, care practic nu este folosită în prezent, sau cu disc din pirolit carbon tip „Lix, ЭМИКС, Mix, Bjork-Shiley, Sorin, Metronic etc. Pentru favorizarea fluxului sanguin central St. Jude a construit în 1977 o valvă, la care ocluzia se făcea cu 2 discuri semicirculare ce se deschid lateral, numită și proteza „butterfly”. Actualmente se utilizează și protezele Мединж-2, Sorin, Medtronic, Carbomedix, AST etc. Protezele biologice au apărut în anul 1968, asigurând ocluzia indiferent de locul de implantare, prin 3 valvule confecționate din material biologic conservat în glutaraldehidă. Materialul biologic poate fi pericardul (Bionix,

Ionescu-Shiley), Biocor, Trifecta, valve aortice de porc domestic (Carpantier), Hancock II. Proteză ideală nu există. Aceasta ar trebui să îndeplinească următoarele condiții:

1. materialul din care este construită să fie chimic inert;
2. să fie atraumatică pentru globulele roșii și netrombogenă;
3. să fie durabilă;
4. să nu prezinte obstrucție;
5. să realizeze debit central;
6. să nu-l jeneze pe bolnav prin zgomotul pe care-l produc;
7. să crească odată cu organismul în cazul implementării la copii.

Protezele de care dispunem în prezent pun 3 mari probleme: 1) hemodinamice; 2) durabilitatea valvelor; 3) complicații posibile ca:

- tromboembolismul;
- complicații mecanice;
- endocardită infecțioasă de proteză precoce sau tardivă;
- degenerarea sau calcifierile bioprotezelor.

Hemodinamica protezelor valvulare

Toate protezele valvulare, mecanice sau biologice au un orificiu mai mic decât orificiul natural normal. Acest orificiu devine și mai mic după epitelizarea inelului, ceea ce are drept consecință menținerea unui obstacol în curgerea sângelui. Un alt factor care se adaugă la producerea gradientului este inerția sistemului de ocluzie, cel mai mare gradient observându-se la protezele cu bilă.

În poziție mitrală orificiul valvular eficient este de 1,7 - 2 cm², la o proteză în poziția aortică orificiul valvular este de 1,1-1,3 cm², iar gradientul sistemic transvalvular în repaus variază între 15 și 35 mmHg. Aceste constatări sunt importante pentru a înțelege anumite sufluri și modificări la bolnavii cu proteză valvulară cu funcție normală [4, 11, 12, 17].

Durabilitatea protezei

Protezele metalice au o durabilitate foarte bună, până la 20-25 de ani. Ele necesită tratament cu anticoagulante continuu, începând cu a 2-a zi după operație datorită riscului crescut de tromboembolism. În pofida tratamentului corect cu anticoagulante, incidența emboliilor fatale este de 0,2-0,4%, iar a emboliilor nefatale de 1-3% pacient/an. La 5 ani riscul emboliilor este de 5-15% pentru proteza aortică și 10-25% pentru proteza mitrală [4, 7, 11, 12].

Protezele biologice au o durată mai limitată datorită alterărilor celulare, pierderii de colagen, depozitelor de fibrină și îndeosebi depunerii de calciu (mai frecvent la copii). La copii sub 12 ani, 35-50% din valve se calcifică în primii 5 ani. Deteriorarea valvelor începe după 4-5 ani și este necesară reoperația între 8 și 10 ani (în medie). Aceste date și îndeosebi calitatea țesutului din care se confecționează valvele explică și marea variabilitate a durabilității valvelor biologice comunicată în literatură [6, 13]. Se preferă protezările biologice la bolnavii la care tratamentul cu anticoagulante este dificil de controlat, la cei cu contraindicație la anticoagulante și la bolnavii de peste 65-70 de ani, la care problema durabilității nu mai este așa de importantă, iar riscul unei hemoragii e mare [2, 5].

Urmărirea bolnavilor cu proteze valvulare

Un bolnav cu proteză valvulară nu este vindecat și nu este protejat de o nouă afecțiune. Obiectivele pe care le urmărim:

- 1) Readaptarea cordului la noile condiții realizate de protezare valvulară.
- 2) Funcționalitatea protezei.
- 3) Surprinderea elementelor negative de disfuncție a protezei.
- 4) Depistarea precoce a complicațiilor legate de proteză.
- 5) Evoluția eventualelor valvulopatii coexistente corectate paliativ sau necorectate.
- 6) Apariția altor suferințe cardiace (coronariene), care afectează funcția cardiacă.

Practic orice bolnav protezat trebuie să fie dispensarizat pe o fișă specială și urmărit de cardiolog și chirurg în primele 3 luni, ulterior de cardiolog.

Planul de urmărire:

- Evaluarea înainte de externare, apoi lunară în primele 3 luni, la 6 luni de la operație și la 1 an;
- Evaluarea bianuală ulterioară.

Este absolut necesară cunoașterea criteriilor de normofuncție a protezelor valvulare. Numai astfel, într-o situație de urgență la un purtător de proteză valvulară, se poate aprecia dacă în problema urgenței este implicată proteza și disfuncția acesteia sau dacă există alte situații care pot genera urgențe cardiace la acești bolnavi. Disfuncția protezei valvulare poate fi sugerată de o modificare în intensitatea sau calitatea zgomotelor cardiace, apariția unui suflu nou sau de modificare a caracteristicilor unui suflu preexistent.

Ecocardiografia transtoracică și metodele Doppler sunt cele mai importante explorări paraclinice pentru evaluarea

bolnavului protezat. Ecocardiografia bidimensională se utilizează pentru evaluarea stabilității inelului protezei și a mișcării foițelor protezei biologice; totuși, evaluarea protezelor mecanice este mai dificilă, din cauza reverberațiilor în imagine a structurilor metalice. Prin metode Doppler se calculează gradientele maxim și mediu transprotețice, aria orificiului mitral sau aortic, după caz. Prima evaluare postoperatorie a protezei rămâne cea de comparare pentru viitor, fiecare bolnav având propriul său etalon.

Ecocardiografia transesofagiană are posibilitatea de a vizualiza AS neumbrit de reverberațiile din proteză, imaginea fiind una de înaltă rezoluție. Ecocardiografia transesofagiană trebuie efectuată în toate situațiile când este suspectată o disfuncție de proteză. Cu toate acestea, metoda dată are posibilități limitate de a evalua obstrucția sau regurgitarea pe protezele aortice, mai ales dacă bolnavul are două proteze, în poziție aortică și în poziție mitrală. Ecocardiografia transesofagiană combinată cu tehnicile Doppler creează posibilitatea detectării obstrucției valvulare sau regurgitărilor intra- sau paraprotețice, precum și a severității acestora [18,20].

Complicațiile protezelor valvulare

Aceste complicații pot fi: deteriorarea structurală a protezei, disfuncția nonstructurală, tromboza, embolismul, evenimentele hemoragice la bolnavii care necesită anticoagulare, endocardita; protezele valvulare pot produce hemoliză, datorită protezei însăși sau prezenței unei regurgități periprotețice; unele disfuncții ale protezelor valvulare se instalează lent, de exemplu, degenerarea unei proteze biologice sau depunerea de pannus la nivelul unei proteze mecanice. Complicațiile care pot genera urgențe majore sunt: dehiscența, disfuncția, infecția, embolismul și tromboza. Tromboza și embolismul reprezintă cele mai importante complicații ale protezelor valvulare care pot declanșa situații de urgență. Tromboza unei proteze mecanice reprezintă o complicație foarte periculoasă, întrucât aceasta se asociază deseori cu embolismul și/sau cu deteriorarea amenințătoare de viață a stării pacientului; complicațiile tromboembolice sunt, în continuare, o cauză frecventă de morbiditate și de mortalitate la purtătorii de proteze mecanice.

Obstrucția unei valve protețice poate fi produsă prin tromb, prin apariția unui țesut de neoformație (pannus) sau prin ambele. Tromboza protezei este definită ca orice tromb, în absența infecției, atașat de/sau situat în imediata apropiere a unei proteze care obstruează în parte fluxul sanguin prin proteză sau interferează cu funcția acesteia. Riscul complicațiilor tromboembolice este mai mic, dar nu neglijabil în cazul protezelor biologice, mai ales dacă acestea necesită anticoagulare de durată. Obstrucția masivă (la bolnavii aflați clinic în clasa NYHA IV) apare mai frecvent la protezele cu un disc decât la cele cu două hemidiscuri.

Obstrucția în sens hemodinamic și evaluată prin creșterea gradientilor transprotețici, folosind metodele Doppler, poate avea etiologii nonstructurale („leak”) sau poate interveni nepotrivirea (*mismatch*) dintre proteză și inelul valvular al pacientului.

Incidența complicațiilor tromboembolice la protezele valvulare este cuprinsă între 0,03% și 4,3% pacient/an. Incidența trombozelor este mai mare la protezele mecanice în poziția tricuspidiană și la cele mitrale, în comparație cu cele aortice.

Trombozele protezelor valvulare depind de tipul și de localizarea protezei. Principala cauză o reprezintă anticoagularea

insuficientă, dar pot interveni și alți factori legați de prezența stazei cardiace: AS mai mare de 45 mm. Ecografic, fibrilația atrială, tromboza AS. Factorii predispozanți ai trombozei includ: Fb plasmatic crescut, vâscozitatea sângelui crescută, agregabilitatea hematiilor crescută față de cea a persoanelor sănătoase. Aceste anomalii reologice nu depind de intervalul de timp scurs de la implantarea protezei, dimensiunea ei și de ritmul cardiac. De altfel, studiile *in vitro* ale performanțelor hemodinamice au arătat că valvele artificiale creează o regiune de stagnare a fluxului în imediata vecinătate a suprastructurii protezei valvulare; împreună cu tulburările reologice ale sângelui, viteza regională a fluxului sanguin se reduce, fapt ce poate contribui la formarea unui tromb pe suprafața protezei valvulare; tratamentul anticoagulant ineficient poate fi un factor adițional important [1, 6, 8, 10, 18, 20].

Strategiile terapeutice în tromboza protezelor valvulare

Aceasta problematică rămâne un subiect controversat. Tratamentul trombozei protezelor valvulare, reflectat succint în ghidul ACC/AHA din 1997, poate fi medical, prin tromboliză sau chirurgical, cu ușor accent pe acesta din urmă, dar fără recomandări ferme.

1. Trombectomia sau înlocuirea protezei valvulare reprezintă tratamentul de elecție; totuși, mortalitatea postoperatorie este mai mare, situându-se între 8% și 20%:

- Pentru cazuri operate în urgență, mortalitatea este și mai mare, de 37-54%, mai ridicată pentru cei aflați în stare critică;
- Mortalitatea perioperatorie este de 17,5% la bolnavii aflați în clasa funcțională NYHA IV și doar de 4,7% la cei din clasele NYHA I-III.

2. Tromboliza a apărut ca o alternativă terapeutică foarte interesantă încă din anul 1980, din cauza riscului chirurgical crescut la unii pacienți. Tromboliza este recomandată pentru tromboza obstructivă masivă; aceasta se utilizează ca drog de primă linie la bolnavii cu proteze St. Jude cu două hemidiscuri, deoarece în aceste situații procedura pare eficientă. Pe o serie mare de bolnavi, Roudaut și colaboratorii au raportat o eficiență crescută a tratamentului trombolitic la protezele aortice (85%) comparativ cu cele mitrale (63%). Decizia terapeutică este mai greu de luat în cazul trombozelor nonobstructive; chirurgia poate fi considerată, în aceste situații, prea agresivă și se face numai în centre foarte bine pregătite.

Tromboliza este contraindicată în cazul unui accident cerebrovascular recent, documentat prin tomografia computerizată sau imediat postchirurgical; de altfel, un accident cerebrovascular recent contraindică și intervenția chirurgicală.

Înainte trombolizei trebuie exclus un tromb mare, prin ecocardiografia transesofagiană, prezența acestuia îndrumă cazul spre rezolvarea chirurgicală:

- La pacientul stabil hemodinamic, dacă persistă neclarități în legătură cu mecanismul și gradul obstrucției, se practică ecocardiografia transesofagiană.
- Tromboliza poate fi aleasă ca metodă terapeutică în obstrucțiile subacute, după eliminarea posibilității unui tromb masiv, prin ecocardiografia transesofagiană.
- Dacă trombul depășește dimensiunea de 5 mm, alegem între tratamentul chirurgical și tromboliză; când trombul este mic, este indicată inițierea tratamentului cu heparină.

• În aceste situații, tratamentul trombolitic ar trebui considerat ca reprezentând a doua alegere, dacă repetarea ecocardiografiei transesofagiene confirmă persistența sau creșterea trombului vizualizat anterior, cu apariția fenomenelor obstructive. Recomandările pentru tratamentul bolnavilor cu tromboză pe proteză valvulară sunt:

1. Toți pacienții suspecți de tromboză de proteză valvulară trebuie să fie examinați ecocardiografic prin metoda transtoracică. Dacă nu se poate obține o imagine ecocardiografică optimă prin metoda transtoracică, se cere efectuarea unei ecocardiografii transesofagiene.

2. Pacienții cu tromboza protezei de cord drept vor fi supuși tratamentului trombolitic, respectiv cu rt-Pa intravenos (100 mg, din care 10 mg în bolus, apoi 90 mg în perfuzie, timp de 90 de minute) sau SK (500.000 UI, timp de 20 de minute, apoi 1,5 mil. UI, infuzat, în 10 ore); dozele mult mai mici se utilizează la copii sau la adulți de talie foarte mică.

3. Pacienții aflați în stare critică la prezentare, cu tromboză de proteză (edem pulmonar acut, hipoTA, clasa NYHA III sau IV) trebuie să primească, imediat după confirmarea ecocardiografică a trombozei, terapie trombolitică intravenoasă.

a) la acest grup de bolnavi, se cer ecocardiografiile seriata pentru evaluarea rezultatelor trombolizei; tromboliticul poate fi repetat, dacă nu s-a obținut rezoluția completă a trombului;

b) dacă la tromboliza repetată nu se obține rezoluția trombului, bolnavul este consultat și este indicată intervenția chirurgicală.

4. Bolnavii cu tromboză de proteză valvulară clinic stabili, aflați în clasa NYHA I sau II, pot fi tratați conservativ, cu trombolitic/antitrombotic sau chirurgical, cu înlocuire valvulară, în funcție de preferințele medicului și ale bolnavului [15].

Regurgitarea paravalvulară severă se constată la bolnavi adeseori simptomatici, cu fenomene de IC sau anemie severă.

Clinic, auscultația relevă un suflu nou; complicația nu este frecventă, poate apărea în context infecțios de endocardită, care trebuie exclusă prin hemoculturi.

Bolnavii pot fi asimptomatici, dacă regurgitarea paraprotetică este în cantitate mică; dacă aceasta este semnificativă, se pot prezenta ca urgențe. Este posibil ca insuficiența mitrală semnificativă periprotetică să nu fie determinată la examenul obiectiv, lucru de care trebuie să ținem cont atunci când avem o deteriorare funcțională acută la un purtător de proteză valvulară mitrală. Ecocardiografia transtoracică și, mai ales, cea transesofagiană stabilesc exact locul (locurile) regurgitării paraprotetice, procentul ariei regurgitante din jurul inelului protetic și evaluează cantitativ severitatea acesteia. Rareori este necesar cateterismul cardiac, pentru evaluarea presiunii din sistemul capilar pulmonar, în situațiile de insuficiență valvulară acută prin „leak-ul” paraprotetic; în aceste cazuri, rezolvarea este chirurgicală de reparare sau înlocuire a valvei protetice [4, 7].

Endocardita la purtătorii de proteze valvulare poate genera urgențe medico-chirurgicale majore.

Prin endocardită de proteză valvulară se înțelege orice infecție care prinde valva operată; morbiditatea asociată unei endocardite infecțioase active, de exemplu, tromboza protezei, embolia trombotică, un eveniment hemoragic sau o regurgitare paraprotetică, este inclusă în acest caz, în contextul endocar-

ditei. EI pe protezele valvulare reprezintă 20% din totalitatea endocarditelor infecțioase; după înlocuirea valvulară, 0,5-1% dintre bolnavi vor face, în decursul timpului, o endocardită. Riscul endocarditei este mult crescut: 50% la cei protezați pentru sau în plină endocardită infecțioasă; incidența anuală pe proteze valvulare este de 4/1000 de pacienți/an; riscul anual pentru endocardită la protezații cu proteză mecanică și în poziție mitrală este de 0,18% pacient/an, respectiv 0,75% pacient/an în cazul protezelor aortice; pentru protezele biologice, riscul anual de EI este de 0,49% pacient/an pentru protezele mitrale, respectiv 0,91% pacient/an pentru protezele aortice; în cazul implanturilor multiple, riscul anual de EI este de 0,29% pacient/an [1, 9, 11]. Criteriile de diagnostic nu diferă de cele ale endocarditei pe valve native. În primele două luni postoperator, endocardita se numește precoce și rezultă din bacteriemia perioperatorie provenită de la piele, infecții de plăgi sau din contaminarea structurilor intravasculare; cea mai frecventă etiologie o reprezintă *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* și fungii.

EI precoce este severă și se manifestă deseori acut, cu semne de deteriorare a perfuziei periferice, deteriorare hemodinamică rapidă și severă, insuficiențe de organ, tulburări de conducere AV etc., reprezentând urgențe medico-chirurgicale.

EI tardivă (care apare la mai mult de 60 de zile postoperator) este produsă de aceiași germeni care produc EI pe valve native.

Riscul de EI este similar pentru protezele mecanice și pentru cele biologice.

Cel mai frecvent simptom este febra, pot apărea sufluri noi, embolii sistemice sau fenomene de IC acută, la peste 90% dintre pacienți hemoculturile (la două recoltări succesive) sunt pozitive.

Complicațiile endocarditei care pot genera situații de urgență sunt mai severe în perioada postoperatorie imediată, atunci când infecția se poate extinde la inelul adiacent și la țesuturi, dând naștere la abcese, fistule și la dehiscenta protezelor valvulare, în special a celor aortice. Bioprotezele pot ajunge rapid la distrucția foițelor, frecvent apărând leak-ul paraprotetic. Aceste complicații apar mai des atunci când indicația de protezare valvulară se face pentru endocardită.

Mortalitatea asociată cu EI pe proteze valvulare este de 30-80% pentru forma precoce și de 20-40% pentru forma tardivă.

Urgențe se consideră și bolnavii cu:

- Proteze și vegetații ecografice cu dimensiuni de peste 10 mm, mobile.
- Evenimentul tromboembolic cu vegetații ce pot fi demonstrate ecografic.
- Sepsis persistent peste 48 de ore, în condiții antibioterapiei corecte.
- Dehiscenta periprotetică cu insuficiență cardiacă acută severă.

În aceste situații, se impune tratamentul chirurgical în regim de urgență; indicația de intervenție chirurgicală trebuie să țină cont de comodități, vârsta etc.

Mortalitatea operatorie este legată de distrucția anatomică prin procesul infecțios care, la rândul său, depinde de agresivitatea microorganismului și de durata bolii. Aproximativ o jumătate dintre protezații cu EI prin *Streptococ viridans* pot fi tratați doar cu antibiotice, parenteral. Pacienții la care diagnosticul a putut fi precizat precoce, cei cu hemoculturi pozitive cu *Streptococ viridans*, cu vegetații mici ecografice, fără semne de distrucție de țesut perivalvular, fără disfuncție severă de proteză sunt candidați pentru tratament conservativ.

Insuficiența structurală a bioprotezelor

Aproximativ 30% dintre bioprotezele xenogene și 10-20% dintre homografe necesită înlocuire în 10-15 ani, din cauza insuficienței structurale. Mulți bolnavi la care aceste proteze devin insuficiente au regurgități severe, din cauza unor deformări sau rupturi ale oneia sau mai multor cuspe valvulare. Puțini bolnavi au stenoze valvulare severe, prin calcifierea bioprotezelor. Incidența insuficienței structurale a bioprotezelor este mai mare la bolnavii cu vârsta sub 40 de ani și la cei cu proteze biologice în poziție mitrală. Bolnavii cu degenerare de proteză biologică relatează, de obicei, debutul progresiv al dispneei și apariția altor semne de IC. Insuficiența și/sau stenoza pot fi detectate stetoacustic, iar severitatea disfuncției protezei poate fi evaluată ecografic sau prin cateterism cardiac.

Disfuncția este rareori acută, în afara cazurilor de EI.

Hemoliza intravasculară subclinică, așa cum este evidențiată prin creșterea concentrațiilor serice ale lactat-dehidrogenazei, scăderea haptoglobinei serice și reticulocitoză, poate apărea la majoritatea bolnavilor cu proteze mecanice normofuncționale. Anemia hemolitică severă este neobișnuită și sugerează leak-ul paravalvular datorat dehiscentei parțiale a protezei sau prin EI. La bolnavii cu proteză tip „bilă în cușcă” sau proteze multiple, incidența și severitatea hemolizei sunt crescute.

Complicațiile secundare anticoagularii de durată

Complicațiile trombotice și hemoragice reprezintă cauzele majore de morbiditate și mortalitate la bolnavii protezați. Riscul hemoragic este mai mare decât cel de tromboembolism. Pentru 100 de pacienți/an, riscul de tromboză valvulară raportat este cuprins între 1 și 3, cel de tromboembolism este de 0,71, iar cel de sângerare de 2,68. Mortalitatea este mai mare prin accidente hemoragice decât prin complicații tromboembolice, fiind de 0,3 versus 0,03/pacient/an, fapt ce reflectă probabilitatea de deces prin hemoragie cerebrală extinsă [2, 4, 7]. Riscul crescut de accidente hemoragice se asociază cu vârsta de peste 70 de ani. Evenimentele hemoragice pot apărea chiar în perioada de anticoagulare optimă și se tratează prin controlul corect și de durată al anticoagularii.

Bibliografie

1. Akowuah E.F. et. al., Prosthetic valve endocarditis, early and late outcome following medical or surgical treatment, *Heart*, 2003; 89, 269-72.
2. Alpert J.S. et. al., The Thrombosed Prosthetic Valve. Current Recommendations Base don Evidence From the Literature, *J.Am. Coll. Cardiol.*, 2003;41(4), 659-60.
3. Bedeleanu D., Echocardiografia transesofagiană, Ed. Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca, 2000, ISBN 973-9494-80-4, 68-72.
4. Groves P. et. al., Surgery of valve disease, late results and late complications, *Heart*, 2001; 86, 715-721.
5. Gupta D. et. al., Thrombolytic therapy for prosthetic valve thrombosis, short-and long-term results, *Heart*, 2000,140, 906-16.
6. Macarie C., Actualități în patologia protezelor valvulare, În L.Gherasim, E.Apetrei, Actualități în Cardiologie, Ed. Amaltea, București, 1998; p.120-132.
7. Ozkan M., et. al., Intravenous thrombolytic treatment of mechanical prosthetic valve thrombosis, a study using serial transesophageal echocardiography, *J.Am. Coll. Cardiol.*, 2000; 35, 1881-9.

8. Pieper C. et.al., Prosthetic valve endocarditis, *Heart*, 2001; 85, 590-93.
 9. Tornos P. et.al., Management of prosthetic valve endocarditis, a clinical challenge, *Heart*, 2003; 89, 245-46.
 10. Hammermeister K. et. al., Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve, final report, *J. Am. Coll. Cardiol.*, oct. 2000; 36(94), 1152-8.
 11. Robert O., Bonow et. al., ACC/AHA Guidelines for the Management of patients with valvular heart disease, *J. Rom. Coll. Cardiol.*, 1998; 32, p 486-588.
 12. Jesse Habets, Ricardo P. Budde, Petr Symersky, Renee B. van den Brink, Bas A. de Mol, Willem P. Mali, Lex A. van Herwerden & Steven A. Chamuleau Diagnostic evaluation of left-sided prosthetic heart valve dysfunction *Review Cardio* 2011, 8, 466-478,
 13. Yacoub, M. H. & Takkenberg, J. J. Will heart valve tissue engineering change the world? *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2005. 2, 60-61.
 14. Cannegieter, S. C. , Rosendaal, F. R. & Briet, E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 1994, 89, p. 635-641 .
 15. Grunkemeier, G. L. , Li, H. H. , Naftel, D. C. , Starr, A. & Rahimtoola, S. H. Long-term performance of heart valve prostheses. *Curr. Probl. Cardiol.* 2000. 25, p.73-154 .
 16. Akins, C. W. et al. Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008. 135, p.732-738.
 17. Guiar-Souto, P. , Mirelis, J. G. & Silva-Melchor, L. Guidelines on the management of valvular heart disease. *Eur. Heart J.* 2007. 28, 1267-1268 .
 18. Bleiziffer, S. et al. Prediction of valve prosthesis-patient mismatch prior to aortic valve replacement: which is the best method? *Heart.* 2000.793, 615-620 .
 19. Mahesh, B. , Angelini, G. , Caputo, M. , Jin, X. Y. & Bryan, A. Prosthetic valve endocarditis. *Ann. Thorac. Surg.* 2005, 80, 1151-1158 .
 20. E. Angeloni, G. Melina, P. Pibarot, U. Benedetto, S. Refice, G. M. Ciavarella, A. Roscitano, R. Sinatra, and J. R. Pepper Impact of Prosthesis-Patient Mismatch on the Regression of Secondary Mitral Regurgitation After Isolated Aortic Valve Replacement With a Bioprosthetic Valve in Patients With Severe Aortic Stenosis *Circ Cardiovasc Imaging*, January 1, 2012; 5(1). 36 - 42.
-