

Trattamento anticoagulante nei portatori di protesi valvolari cardiache

Domenico Paparella, Chiara d'Agostino, Luigi de Luca Tuppiti Schinosa

Riassunto. I pazienti con protesi valvolari cardiache hanno un maggior rischio di fenomeni tromboembolici rispetto alla popolazione normale. Molto spesso, dopo l'impianto di una protesi valvolare cardiaca, è necessaria la terapia anticoagulante. Il rischio tromboembolico dipende dal design della protesi, dallo stato clinico del paziente e dalla adeguatezza dell'anticoagulazione. In questa rassegna vengono analizzati i più recenti dati relativi alla patogenesi della trombosi nei pazienti portatori di protesi valvolari cardiache e le caratteristiche farmacologiche degli anticoagulanti più usati. Vengono fornite indicazioni sui regimi di anticoagulazione da prescrivere in base ai più recenti studi clinici, tenendo conto del tipo di protesi, della sede dell'impianto e delle caratteristiche del paziente. Sono discussi suggerimenti sulla gestione di complesse situazioni, quali gravidanza ed emorragie gravi, in cui è necessario sospendere l'anticoagulazione.

Parole chiave. Anticoagulazione, embolia, eparina, gravidanza, protesi valvolari cardiache, warfarin.

Summary. *Anticoagulation in patients with cardiac valve prostheses.*

Patients with heart valve prostheses carry a higher risk of thromboembolic events compared to the normal population. In many cases anticoagulation is required after heart valve replacement. Thromboembolic risk is related to valve prosthesis design, patient own characteristics and adequacy of anticoagulation. Recent advance in the understanding of the pathophysiology of thrombus formation and pharmacological characteristics of most used anticoagulants are discussed. Suggestions for anticoagulation regimen are given according to recent randomised clinical trials based on prosthesis type, site of implant and patients clinical characteristics. Emphasis is given for cumbersome situations such as pregnancy and major hemorrhage in which anticoagulation has to be interrupted.

Key words. Anticoagulation, heart valve prostheses, heparin, pregnancy, thromboembolism, warfarin.

Introduzione

I pazienti con protesi valvolari cardiache hanno un maggior rischio di complicazioni tromboemboliche rispetto alla popolazione generale. Le iniziali esperienze con le protesi di prima generazione hanno evidenziato la necessità di un trattamento anticoagulante in modo da diminuire il rischio di episodi tromboembolici e migliorare il risultato dopo la sostituzione valvolare¹⁻⁴.

Nonostante un netto miglioramento nella struttura e nel funzionamento delle nuove protesi valvolari, problemi di ostruzione e di episodi tromboembolici correlati sono ancora causa di morbidità e mortalità e rendono la terapia anticoagulante necessaria nella maggior parte dei casi⁵.

Diversi fattori possono influenzare la comparsa di trombosi delle protesi meccaniche e di quelle biologiche. Il contatto del sangue con la superficie non fisiologica delle protesi può indurre la formazione di fibrinogeno e l'aggregazione piastrinica. Il flusso di sangue attraverso le protesi valvolari non è fisiologico e si possono creare aree di basso flusso (di solito dal lato dell'outflow della valvola) con un rallentamento ematico, generando un aumento della viscosità ematica e della coagulabilità, aumento che può determinare la formazione di trombina. D'altro canto, aree di alto flusso possono indurre la attivazione e l'adesione piastrinica. Il flusso turbolento attraverso le protesi può inoltre causare un riarrangiamento anormale delle cellule endoteliali così da ridurre la normale tromboresistenza dell'endocardio⁶⁻⁷.

La fibrina e i trombi così prodotti sono responsabili della comparsa di eventi tromboembolici e, più raramente, di ostruzione valvolare.

L'incidenza della formazione di trombi sulla superficie delle protesi è sicuramente sottostimata. Eventi embolici periferici, infatti, possono essere non riconosciuti. Inoltre, depositi di fibrina o trombi di piccole dimensioni (<5 mm) possono essere visualizzati solo tramite l'ecocardiografia transesofagea che non viene eseguita in maniera costante nei controlli clinici di questi pazienti. Gli effetti della sostituzione valvolare aortica e mitralica sull'attivazione delle diverse vie della coagulazione sono stati recentemente valutati. Tre mesi dopo la sostituzione valvolare aortica, i livelli plasmatici di P-selectina (marker di attivazione piastrinica) e del fattore von Willebrand (vWf, marker di disfunzione endoteliale) sono stati trovati significativamente più alti in confronto ai valori preoperatori nei pazienti che hanno ricevuto una valvola meccanica (nonostante il trattamento anticoagulante), mentre sono risultati immutati nei pazienti cui è stata impiantata una protesi biologica⁸. I livelli plasmatici di vWf sono anche risultati più alti tre mesi dopo la sostituzione valvolare mitralica se confrontati con i valori preoperatori, nei pazienti sottoposti a impianto di protesi meccaniche, mentre non si sono osservate variazioni in coloro sottoposti a interventi di plastica della mitrale⁹. Anche la produzione di trombina (misurata attraverso il TAT e F1+2) è aumentata in modo significativo 3-4 settimane dopo un impianto di protesi valvolare meccanica, nonostante il trattamento con anticoagulanti¹⁰.

Rischi tromboembolici dopo sostituzione valvolare

Secondo le più aggiornate linee guida¹¹, la trombosi valvolare è considerata "un qualsiasi trombo, in assenza di processi infettivi, aderente ad una valvola sottoposta a manipolazione chirurgica o nella zona ad essa contigua", mentre un episodio embolico valvola-correlato è descritto come "qualsiasi evento embolico che avviene in assenza di infezioni nell'immediato periodo postoperatorio", includendo un TIA, un deficit neurologico ischemico reversibile, un ictus o un'embolia periferica.

I rischi di complicanze di natura tromboembolica dopo sostituzione valvolare sono soggetti a diverse variabili: la struttura delle protesi valvolari, le caratteristiche proprie del paziente e l'efficacia del trattamento anticoagulante. Tutti questi fattori possono avere un ruolo importante nella determinazione del rischio.

Oltre la trombogenicità della protesi, anche i fattori di rischio del paziente (quali ipertensione, iperfibrinogenemia, diabete, abitudine tabagica, obesità, dieta, ipercolesterolemia, fibrillazione atriale e dilatazione ventricolare sinistra) andrebbero sempre considerati nella valutazione del rischio preoperatorio.

Quando si effettua una valutazione a lungo termine di pazienti portatori di protesi valvolare cardiaca, bisognerebbe sempre considerare che l'ictus e l'emorragia cerebrale rappresentano la terza causa di morte negli Stati Uniti e che circa 500.000 casi di ictus avvengono ogni anno¹². Pertanto gli eventi tromboembolici riportati nei pazienti con protesi cardiache spesso riflettono il rischio generico della popolazione e sono erroneamente considerati tutti valvola-dipendenti.

PROTESI VALVOLARI MECCANICHE

I risultati delle protesi valvolari aortiche meccaniche di prima generazione (Starr-Edwards, Bjork-Shiley) pubblicati nei primi anni '80, hanno mostrato un'incidenza di complicanze tromboemboliche compresa fra 0,4 e 1,3/100 pazienti/anno e un range di libertà da eventi tromboembolici a 5 anni di 85-98%¹³.

Nel caso di protesi valvolari di prima generazione in sede mitralica, l'incidenza era compresa fra 0,5 e 1,6/100 pazienti/anno con un range di libertà a 5 anni da tali complicanze di 65-81%¹⁴. La libertà da eventi tromboembolici a 10 anni per quanto riguarda le valvole Starr-Edwards in posizione aortica è stata valutata dell'86,7%. A 30 anni la libertà da eventi tromboembolici con le stesse protesi variava dal 71,7% per la sostituzione in sede aortica all'83,3% per quella mitralica. In uno studio non randomizzato non è stata riscontrata alcuna differenza significativa nella comparsa di trombo-embolie dopo interventi di sostituzione valvolare aortica confrontando le valvole "caged ball", con le protesi "bileaflet" a basso profilo¹⁶. L'incidenza di tromboembolie in pazienti con protesi a disco oscillante non è diversa: la libertà a 10 anni varia dall'87% in posizione aortica al 79% in sede mitralica, al 77% per la doppia sostituzione¹⁷.

L'utilizzo di protesi bileaflets a basso profilo di ultima generazione ha anche esso dato risultati molto variabili riguardo alla trombogenicità delle protesi. Gli studi a medio e lungo termine hanno mostrato un rischio variabile da 0,9% a 2% per paziente per anno. Gli eventi tromboembolici sono risultati più frequenti nel primo anno dopo la sostituzione valvolare e il rischio risulta aumentato per interventi di doppia sostituzione valvolare¹⁸⁻²⁵.

PROTESI VALVOLARI BIOLOGICHE

Le bioprotesi sono meno trombogeniche delle protesi meccaniche. Per quanto riguarda le protesi valvolari biologiche con anello di sostegno rigido, l'unica zona trombogenica è rappresentata dall'anello valvolare nella zona di sutura. Nelle valvole senza anello rigido di sostegno (stentless) il trombo si potrebbe formare solo a livello della linea sottile di sutura. Molti studi retrospettivi hanno dimostrato una minore incidenza di eventi embolici nel caso di impianto di bioprotesi invece che di protesi meccaniche²⁶⁻²⁸.

Uno studio prospettico randomizzato a lungo termine (15 anni) sulle protesi meccaniche e biologiche a livello aortico o mitralico ha invece dimostrato una minore mortalità nel caso delle protesi meccaniche senza una differenza significativa per gli eventi embolici fra i due gruppi²⁹. L'incidenza delle complicanze tromboemboliche nelle bioprotesi è di 0,2-2,3% per paziente per anno in sede aortica e di 0,6-2,6% per paziente per anno in sede mitralica³⁰. Il più alto rischio di tromboembolie in questo caso è stato osservato nei primi tre mesi, prima che avvenga la endotelizzazione delle strutture di sutura della nuova protesi. La fibrillazione atriale aumenta tale rischio. L'anticoagulazione riduce il rischio tromboembolico nel caso di bioprotesi in sede mitralica³¹, mentre non sembra conferire vantaggi per le bioprotesi in sede aortica³².

Pazienti con bioprotesi aortiche *stentless* hanno un minor rischio di tromboembolie. La libertà da tali complicazioni a 5 anni varia dal 91 al 93%^{33,34}. Tuttavia, nessuno degli eventi riportati in questi studi è sembrato essere valvola-correlato.

Anticoagulanti

EPARINA ED EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE

L'eparina è stata scoperta nel 1916 da J. Mc Lean³⁶.

L'eparina non frazionata è un glicosaminoglicano, una miscela di polisaccaridi solfati, il cui peso molecolare varia da 3000 a 30000 dalton (peso molecolare medio 15000). L'eparina interagisce con una proteina plasmatica, l'antitrombina, inducendo in essa un cambio di conformazione che accelera di molto il suo ruolo di inibitore della trombina e del fattore Xa della coagulazione. Solo 1/3 dell'eparina somministrata si lega all'antitrombina, mentre la restante parte si lega a proteine plasmatiche, soprattutto quando si attiva il sistema dell'infiammazione³⁷. Per questo motivo e per l'eterogeneità del peso molecolare, l'effetto anticoagulante è molto variabile e va monitorizzato tramite il tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT). L'eparina è in minima parte assorbita al livello gastroenterico, per cui viene somministrata per via endovenosa o sottocutanea; se si usa la via endovenosa, l'infusione continua è preferita a quella intermittente per boli, in quanto riduce il rischio di sanguinamento. Nei pazienti sottoposti a sostituzione valvolare l'eparina viene generalmente usata in associazione al warfarin nel primo periodo postoperatorio, fino a quando con il warfarin non si raggiungono efficaci livelli di anticoagulazione. La dose di eparina va adeguata in modo da ottenere un range terapeutico di aPTT di 60-70 sec o di aPTT ratio di 1,5-2,5³⁸. Diversi fattori concomitanti, quali un deficit di antitrombina, un'aumentata clearance di eparina, un aumento di proteine plasmatiche, del fibrinogeno, del PF4 o del fattore VIII possono causare una resistenza all'eparina. Per pazienti in cui, nonostante alte dosi di eparina (>35000 U/24 ore), l'aPTT rimane invaria-

to, i livelli di eparina nel plasma (anti-Xa) andrebbero monitorizzati ed adeguati in modo da ottenere valori di 0,35-0,70 UI/mL³⁹.

Il più comune effetto collaterale di questo farmaco è il sanguinamento. Tale complicanza dipende dalla dose somministrata, dalla via di somministrazione usata e dalla risposta del paziente. Inoltre l'eparina può determinare trombocitopenia ed osteoporosi, quest'ultima descritta dopo terapia eparinica a lungo termine. La trombocitopenia indotta da eparina è un disturbo immunitario, dimostrato nel 3% dei pazienti trattati⁴⁰. La formazione di anticorpi contro il complesso antigenico eparina-fattore piastrinico 4 (PF4) può portare alla formazione di paradossali fenomeni tromboembolici arteriosi o venosi.

Le eparine a basso peso molecolare sono ottenute attraverso trattamenti chimici dall'eparina non frazionata. Poiché possono essere usati diversi metodi chimici, le forme commerciali di eparine a basso peso molecolare hanno diverse proprietà farmacocinetiche e diverso peso molecolare (varia da 1000 a 10000 dalton con un peso medio di 5000). Il meccanismo di azione è lo stesso dell'eparina non frazionata ma, a causa delle minori dimensioni, l'interazione è maggiore con il fattore Xa che con la trombina. Per questo motivo il monitoraggio prevede il dosaggio dei livelli plasmatici di eparina anti Xa, mentre l'aPTT è solo parzialmente modificato⁴². Inoltre, hanno una minore affinità per le proteine plasmatiche e la loro efficacia anticoagulante è maggiormente prevedibile rispetto a quella dell'eparina non frazionata. Se si usa la via sottocutanea, un monitoraggio di laboratorio non è necessario. Anche l'incidenza della trombocitopenia e dell'osteoporosi è ridotta. La efficacia delle eparine a basso peso molecolare nel trattamento della TVP, dell'embolia polmonare, dell'ictus e della cardiopatia ischemica è stata già dimostrata^{39,42}.

L'efficacia nella profilassi in pazienti con sostituzioni valvolari cardiache non è stata ancora dimostrata in nessuno studio prospettico, randomizzato. L'impiego di tali farmaci in questi pazienti non dovrebbe essere considerato fino a quando un ampio studio caso-controllo, randomizzato, non proverà la loro efficacia e sicurezza.

ANTICOAGULANTI ORALI

Gli anticoagulanti orali (di cui il warfarin è il più usato) rappresentano un mezzo sicuro ed essenziale di anticoagulazione nei pazienti sottoposti a sostituzione valvolare cardiaca^{5,47}. Durante gli ultimi 10 anni numerosi studi prospettici randomizzati hanno dimostrato che l'utilizzo del warfarin va dosato in modo da ottenere i migliori risultati terapeutici con i minori rischi di sanguinamento.

La scelta dell'operazione e del tipo di protesi da usare non può essere fatta senza tener conto del rapporto rischio/beneficio della terapia anticoagulante.

L'effetto del warfarin e di altri anticoagulanti dicumarinici dipende dalla sua interazione con il metabolismo della vitamina K. Il warfarin inibisce la carbossilazione dei fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti (protrombina, fattore VII, IX e X) e con le proteine plasmatiche (proteine C ed S). Il warfarin viene generalmente dato per via orale e raramente per via endovenosa quando il paziente non può assumere farmaci *per os* (il dosaggio dovrebbe essere lo stesso).

Il warfarin è una miscela racemica di due isomeri, la forma R e S. Dopo la somministrazione per via orale, viene rapidamente assorbito a livello gastroenterico e la massima concentrazione plasmatica si raggiunge dopo 90 minuti. La risposta al trattamento è estremamente variabile e quindi il dosaggio va determinato in base alla risposta individuale. Sono state descritte diverse forme di resistenza genetica al warfarin e in questi pazienti la dose raccomandata può essere da 5 a 20 volte superiore alla dose media⁴⁸. Una dieta ricca di vegetali con molta vit. K può alterare l'efficacia anticoagulante⁴⁹. Disfunzione epatica e stati di ipermetabolismo (ipertiroidismo e sepsi) possono aumentare l'effetto anticoagulante del warfarin, probabilmente a causa di un aumentato catabolismo dei fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti⁴⁸.

Diversi farmaci possono influenzare la farmacocinetica e la farmacodinamica dei dicumarolici, attraverso alterazione del loro assorbimento o della clearance a livello gastroenterico, attraverso l'inibizione della sintesi: o per aumentata clearance dei fattori vitamina K-dipendenti, oppure interferendo con le altre pathways dell'emostasi (tabella 1)⁵⁰. L'effetto anticoagulante del warfarin è ridotto dalla colestiramina, che ne aumenta l'assorbimento, mentre è potenziato dai farmaci che ne inibiscono la clearance. L'inibizione del metabolismo della forma isomerica S è clinicamente più importante in quanto questo isomero è 5 volte più potente della forma R. La clearance della forma S è inibita dal fenilbutazone, sulfonprazone, metronidazolo e trimethopim-sulfametassozolo, ciascuno dei quali potenzia l'effe-

to del warfarin e il tempo di protrombina (PT). In contrasto, farmaci quali la cimetidina e l'omeprazolo, che inibiscono la clearance dell'isomero R, hanno solo un blando effetto potenziante. L'amiodarone ha un'azione su entrambe le forme. Barbiturici, rifampicina e carbamazepina inibiscono l'effetto anticoagulante del warfarin, mentre è stato dimostrato che il consumo di alcool ha un minimo effetto sul PT dei pazienti trattati⁵⁰. L'effetto anticoagulante del warfarin è aumentato dalle cefalosporine di seconda e terza generazione, poiché interferiscono con la conversione ciclica della vit. K; dalla tiroxina, che induce un aumento del metabolismo dei fattori della coagulazione, e dal clofibrato attraverso un meccanismo sconosciuto. Alti dosi di salicilato possono aumentare l'effetto anticoagulante del warfarin.

Per monitorizzare l'effetto anticoagulante del warfarin viene usato il PT-INR. Tale test è sensibile alla riduzione dei fattori II, VII e X. Dopo la sostituzione valvolare, il valore di PT INR andrebbe controllato in ospedale per i primi 5-6 giorni dall'inizio del trattamento con warfarin; quando il paziente viene dimesso andrebbe valutato due volte la settimana finché non si raggiunge il range terapeutico efficace di PT INR e poi ogni 3-4 settimane. Un monitoraggio più stretto è indicato ogni qualvolta ci siano cambi di stile di vita, quali una dieta o l'inizio di nuove terapie. Nella maggior parte dei Paesi, il monitoraggio del PT INR è affidato ai medici di famiglia; in alcuni Paesi europei (Italia, Olanda, Inghilterra) i pazienti vengono affidati a Centri specifici per la terapia anticoagulante; questo sembra aver ridotto la frequenza delle complicanze correlate alla terapia anticoagulante, nonostante studi di controllo randomizzati non siano stati ancora compiuti⁵². Di recente sono stati collaudati metodi di auto-valutazione del PT INR (POC, point of care). Alcuni studi hanno dimostrato una efficacia di tale metodo pari a quello classico⁵³, mentre altri riferiscono una efficacia inferiore⁵⁴.

La complicanza più temibile della terapia con anticoagulanti orali è il sanguinamento il cui rischio aumenta con l'aumentare dei livelli di anticoagulazione⁵⁴. Anche le caratteristiche del paziente possono influenzare il rischio di emorragie. Presenza in anamnesi di emorragie (gastrointestinali o urogenitali), come anche insufficienza renale, ipertensione o anemia aumentano la facilità di comparsa di sanguinamento. Diversi studi hanno dimostrato la maggiore frequenza di tale complicanza nel caso di pazienti anziani, anche se è difficile trovare una correlazione precisa fra l'età e l'insorgenza di complicanze⁵⁸. Uno studio prospettico multicentrico ha analizzato due gruppi di pazienti in cui l'età era l'unica variabile significativa (>75 anni *versus* <70 anni); tale analisi non ha dimostrato differenze significative per quanto riguarda sanguinamento e rischi trombo-embolici. Sanguinamento cerebrale ed eventi trombotici maggiori, comunque, si sono rivelati più frequenti nella popolazione anziana, nella quale il rischio di sanguinamento è direttamente correlato ai livelli di anticoagulazione⁵⁹.

Tabella 1. - Lista dei farmaci che possono potenziare o diminuire l'effetto anticoagulante del warfarin.

Farmaci che potenziano l'effetto del warfarin	Farmaci che riducono l'effetto del warfarin
Fenilbutazone	Barbiturici
Sulfonpirazone	Carbamazepina
Metrodinazolo	Rifampicina
Trimetoprim	Colestiramina
Sulfametossazolo	
Cimetidina	
Omeprazolo	
Amiodarone	
Cefalosporine di seconda e terza generazione	
Tiroxina	
Clofibrati	

Anticoagulazione per protesi valvolari meccaniche

I pazienti dovrebbero ricevere iniezioni sottocutanee di eparina non frazionata (aPTT 60-70 sec o aPTT ratio 1,5-2,5) dopo l'operazione, fino a quando l'anticoagulazione per via orale non raggiunge il range terapeutico. Il livello target di INR per le protesi di tipo meccanico dovrebbe essere valutato in base alla posizione e al tipo di protesi impiantata. In linea di massima le valvole di prima generazione richiedono un'anticoagulazione maggiore delle valvole più recenti (bileaflet). Negli ultimi decenni, comunque, numerosi studi hanno dimostrato che una anticoagulazione a livelli leggermente inferiori a quelli inizialmente adottati, aumenta solo in minima parte il rischio di trombo-embolie mentre diminuisce maggiormente il rischio di sanguinamento⁶⁰⁻⁶²: questo ha influenzato le linee guida.

L'associazione alla terapia anticoagulante di antiaggreganti piastrinici (aspirina o dipiridamolo) è stata anch'essa oggetto di diversi studi. Tale strategia sembra ridurre notevolmente il rischio di complicazioni tromboemboliche, ma aumenta anche in modo significativo la frequenza di eventi emorragici⁶³. Il rischio di emorragie importanti sembra aumentare per dosi di antiaggreganti piastrinici elevate (aspirina >500 mg/die). Al contrario, l'associazione di bassi livelli di anticoagulazione (PT INR 2,5-3,5) con basse dosi di agenti anti-piastrinici (aspirina 100 mg/die) sembra essere efficace e sicura e sembra produrre risultati migliori di quelli ottenuti con il solo impiego di livelli di anticoagulazione maggiori (PT INR 3,5-4,5)⁶⁴. Uno studio prospettico, randomizzato, ha recentemente confrontato due gruppi di pazienti entrambi sottoposti a sostituzione valvolare mitralica con impianto di protesi meccanica St. Jude bileaflet: 120 pazienti sono stati trattati con basse dosi di anticoagulanti orali e 109 con associazione di basse do-

si di anticoagulanti e basse dosi di aspirina (200 mg al giorno)⁶⁵. È stata condotta una valutazione ecocardiografica per via transesofagea a 9 giorni e a 5 mesi dall'intervento insieme ad un'analisi dei parametri clinici (mortalità, sanguinamento e tromboembolie). Lo studio transesofageo a 9 giorni ha dimostrato un'assenza di differenza significativa fra i due gruppi per quanto riguarda il deposito di fibrina sulle valvole, ma anche una riduzione significativa di trombi in atrio sinistro nel gruppo di pazienti trattato anche con aspirina (i trombi erano di piccole dimensioni e non ostruttivi). A 5 mesi nessuna differenza significativa fra i due gruppi è stata notata. La valutazione degli eventi clinici ad un anno dall'intervento ha mostrato che non ci sono differenze significative fra i due gruppi per quel che concerne la mortalità e la comparsa di tromboembolie, ma ha contemporaneamente messo in evidenza un aumentato rischio emorragico nei pazienti trattati con aspirina. Questo studio è l'unico attualmente che confronta i risultati ottenuti con l'uso di basse dosi di anticoagulanti (quelli attualmente raccomandati) associate o meno all'uso di antiaggreganti piastrinici. I suoi risultati non supportano l'associazione di aspirina al warfarin anche se a bassi dosaggi. Rimane da dimostrare se dosi ancora inferiori (75-100 mg al giorno) di aspirina possano dare risultati migliori. Nell'attesa di queste informazioni, l'associazione warfarin-aspirina andrebbe limitata a casi selezionati: portatori di protesi meccaniche con, associati, sindrome coronarica ostruttiva o ictus; oppure in pazienti vittime di eventi embolici sistemici nonostante la terapia anticoagulante³⁰.

Nel caso di protesi valvolari meccaniche in sede aortica di vecchia generazione "caged ball" o "caged disc" l'INR dovrebbe essere di 3 (2,5-3,5) e dovrebbe essere associato a dosi di aspirina di 80-100 mg/die, secondo le linee guida dell'American College of Chest Physicians (ACCP)³⁰ (tabella 2).

Tabella 2. - Valori di INR raccomandati dall'American College of Chest Physicians³⁰ in base al tipo di protesi, al modello ed alla sede di impianto.

	Valvole meccaniche		Valvole biologiche	
	Aortiche	Mitrali	Aortiche	Mitrali
"Caged ball" (prima generazione)	Target: 3 Range: 2,5-3,5 + Aspirina: 80-100 mg/giorno	Target: 3 Range: 2,5-3,5 + Aspirina: 80-100 mg/giorno	Target: 2,5 Range: 2-3 Per i primi 3 mesi poi aspirina 75-100 mg/giorno	Target: 2,5 Range: 2-3 Per i primi 3 mesi poi aspirina 75-100 mg/giorno
Monodisco o Bidisco	Target: 2,5 Range: 2-3 FA o atrio sinistro ingrandito Target: 3 Range: 2,5-3,5	Target: 2,5 Range: 2-3 FA o atrio sinistro ingrandito Target: 3 Range: 2,5-3,5		

Nel caso di protesi aortiche di seconda generazione "tilting disc" o protesi bileaflet), l'INR dovrebbe essere di 2,5 (2,0-3,0); se invece il paziente è in fibrillazione atriale o ha un atrio sinistro dilatato l'INR dovrebbe essere di 3 (2,5-3,5)³⁰ (tabella 2).

Nel caso di protesi meccaniche in sede mitralica "caged ball" o "caged disc" il trattamento consiste nello stesso trattamento cui vengono sottoposti i pazienti con protesi aortiche dello stesso tipo: PT INR pari a 3 (2,5-3,5) e aspirina a bassi dosaggi (80-100 mg/die) (tabella 2).

Nei pazienti con "tilting disc" o protesi bileaflet l'INR dovrebbe essere di 3,0 (2,5-3,5); lo stesso vale per pazienti sottoposti a doppia sostituzione valvolare o per pazienti in fibrillazione atriale³⁰.

Anticoagulazione per protesi valvolari biologiche

Le bioprotesi sono meno trombogeniche di quelle meccaniche. Ciò nonostante, i nuovi materiali artificiali delle protesi possono causare la formazione di trombi, specialmente fino a quando le strutture protesiche non sono ricoperte da endotelio. L'anticoagulazione perciò è prescritta per i primi tre mesi, specialmente nel caso di pazienti con bioprotesi in sede mitralica. Non è ancora chiaro se per i pazienti con protesi biologiche aortiche sia necessaria l'anticoagulazione per i primi tre mesi o se sia sufficiente la terapia antiaggregante.

Pur in assenza di studi prospettici randomizzati, le linee guida dell'ACCP³⁰ suggeriscono il trattamento anticoagulante orale per i primi tre mesi dopo sostituzione valvolare aortica con impianto di bioprotesi. I valori di PT INR dovrebbero essere di 2,5 (2-3); in seguito si dovrebbe adottare un trattamento con basse dosi di aspirina (75-100 mg/die). Blair e colleghi hanno analizzato risultati di pazienti con bioprotesi aortiche di Carpentier-Edwards che hanno ricevuto warfarin, aspirina da sola, o nessun trattamento. Questi hanno rilevato una maggiore frequenza di sanguinamento in pazienti che assumevano warfarin e nessuna differenza significativa di eventi tromboembolici nei tre gruppi di pazienti³². Al contrario, in un altro studio retrospettivo, Heras e colleghi hanno trovato un decremento significativo di eventi tromboembolici in pazienti sottoposti a trattamento anticoagulante orale in confronto agli altri due gruppi di pazienti³¹. Pazienti con bioprotesi in sede mitralica dovrebbero ricevere trattamento anticoagulante per i primi tre mesi dopo l'intervento (INR target 2,5, range 2-3) seguito da basse dosi di aspirina (75-100 mg/die)³⁰.

Interruzione della terapia anticoagulante

Occasionalmente, pazienti con valvole cardiache di tipo meccanico sono obbligati ad interrompere il trattamento anticoagulante. Sono tre le condizioni più frequenti che causano tale necessità: la gravidanza, complicanze emorragiche importanti e la necessità di interventi chirurgici.

GRAVIDANZA

Benché nei Paesi industrializzati l'incidenza della malattia reumatica sia sensibilmente diminuita, la necessità di sostituire valvole cardiache per tale patologia in donne gravide è ancora frequente nei Paesi poveri e in quelli con alti livelli di immigrazione. La sorveglianza clinica di donne gravide portatrici di valvole meccaniche pone problemi importanti sia per la madre che per il bambino. Non ci sono studi caso-controllo che suggeriscano il miglior trattamento in queste situazioni e le ultime linee guida sono basate sui risultati di studi retrospettivi minori⁶⁶.

La gravidanza induce uno stato di ipercoagulabilità e le donne gravide con valvole meccaniche hanno un maggior rischio di trombosi valvolare e di eventi tromboembolici. È stato altresì osservato che l'uso di anticoagulanti orali può essere teratogeno per il feto. Gli anticoagulanti orali attraversano la placenta e livelli terapeutici di anticoagulazione per la madre possono essere dannosi per il feto a causa della produzione di enzimi epatici immaturi da parte del feto e della mancanza di fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti. Questo può determinare una maggiore frequenza di aborti spontanei, specialmente nel primo trimestre di gravidanza, di embriopatie fetali e di alterazioni dello sviluppo (ipoplasia nasale, labbro leporino, anomalie del sistema nervoso centrale). In 43 donne portatrici di valvole meccaniche cardiache soggette a 58 gravidanze, Vitale et al.⁶⁷ hanno trovato una significativa dipendenza tra la dose di warfarin e le complicanze fetali. In un gruppo di 33 pazienti sottoposte a trattamento con warfarin ad una dose ≤ 5 mg/die hanno osservato 5 complicazioni fetali, mentre in un gruppo di 35 pazienti che assumevano una dose di warfarin > 5 mg/die sono state osservate 22 complicanze fetali.

Sono stati proposti tre differenti trattamenti per le donne gravide con protesi meccaniche: trattamento anticoagulante per via orale durante tutta la gravidanza, trattamento anticoagulante orale sostituito da eparina per il primo trimestre di gravidanza, eparina durante tutta la gravidanza. I vantaggi e gli svantaggi di ciascuna strategia sono stati evidenziati in una rassegna⁶⁸. Con il primo tipo di trattamento si è verificato aborto spontaneo nel 24,7% di gravidanze e anomalie fetali nel 6,4%. Con il secondo trattamento, usando l'eparina nel primo trimestre anteriormente alla sesta settimana, l'aborto spontaneo si è verificato nel 14,7% dei casi e non sono state descritte anomalie fetali. Quando è stata usata dopo la sesta settimana, la frequenza di aborto spontaneo è aumentata al 33,9%, con un'incidenza di anomalie fetali dell'11,1%. Utilizzando eparina durante tutta la gravidanza, l'incidenza di aborti spontanei si è dimostrata essere del 23,8% e non si sono descritte anomalie fetali. Per quanto riguarda le complicanze materne, usando anticoagulanti orali per tutta la gravidanza, l'incidenza di complicanze tromboemboliche è stata del 3,9%, mentre la morte si è verificata nell'1,8% dei casi.

Usando eparina nel primo trimestre gli eventi tromboembolici si sono verificati nel 9,2% di gravidanze e la morte nel 4,2%. Usando eparina durante tutta la gravidanza l'incidenza di eventi tromboembolici è stata del 33,3% con il 15% di mortalità. Questi risultati sottolineano il dilemma del medico e delle donne gravide: il trattamento anticoagulante orale rappresenta una profilassi sicura per la madre, ma aumenta il rischio di anomalie fetali; il trattamento con eparina, invece, ha un minor effetto teratogeno, ma aumenta il rischio per le madri. Donne in età gravida che richiedono una sostituzione valvolare dovrebbero essere sottoposte ad impianto di bioprotesi o, quando possibile, a plastica delle valvole. Pazienti portatrici di valvole meccaniche che vanno incontro ad una gravidanza dovrebbero essere trattate con eparina non frazionata durante il primo trimestre di gravidanza; la dose di eparina dovrebbe essere aggiustata in modo da ottenere un aPTT 2,5-3 volte superiore ai livelli base⁶⁹. Il trattamento anticoagulante andrebbe iniziato alla fine del terzo mese di gravidanza con un dosaggio di warfarin non superiore ai 5 mg/die. Se il livello di INR non raggiunge i livelli terapeutici, andrebbe associata terapia antiaggregante. Il warfarin andrebbe sostituito dall'eparina nuovamente nel periodo del parto.

EMORRAGIE

Il principale fattore determinante la comparsa di emorragia durante il trattamento anticoagulante è il livello di anticoagulazione raggiunto. Abbiamo già detto che bassi livelli di INR determinano minori eventi di sanguinamento, assicurando una buona profilassi antitrombotica per le protesi cardiache. Le complicanze emorragiche, comunque, sono anche influenzate dalle caratteristiche del paziente. La presenza nell'anamnesi del paziente di ipertensione, ictus, emorragia gastrointestinale, insufficienza renale e tumori, è associata con un più elevato rischio di sanguinamento in pazienti sottoposti a terapia anticoagulante per via orale.

La frequenza media annua di sanguinamenti maggiori varia da 1,2% per paziente/anno al 5,6%⁷⁰. Nel caso in cui il paziente presenta tale evenienza, la terapia anticoagulante va sospesa e il ripristino della coagulazione a valori normali va ottenuto mediante somministrazione di plasma fresco congelato o di vitamina K. Solo pochi studi, su piccoli campioni di pazienti, hanno affrontato questa problematica⁷¹⁻⁷². La decisione di sospendere il trattamento con warfarin va presa con cautela e solo nel caso di emorragie importanti, quali emorragie del SNC, del retroperitoneo o del sistema gastroenterico che richiedano ospedalizzazione e trasfusioni.

La sospensione della terapia anticoagulante espone ovviamente il paziente ad un elevato rischio tromboembolico. La causa del sanguinamento va sempre indagata e trattata in modo da evitare nuove emorragie quando la terapia con warfarin sia ripresa.

INTERVENTI CHIRURGICI

Nei pazienti con protesi meccaniche che necessitano di interventi chirurgici extra-cardiaci, la terapia anticoagulante orale può essere sospesa 4 giorni prima dell'intervento e sostituita dall'eparina. In alternativa, la terapia anticoagulante con warfarin può essere continuata fino al giorno dell'intervento contrastando i suoi effetti mediante la trasfusione di plasma fresco congelato o di vitamina K. Il trattamento con eparina andrebbe sospeso 4-5 ore prima della chirurgia e iniziato poche ore dopo. Procedure chirurgiche a basso rischio emorragico possono essere condotte con sicurezza, riducendo temporaneamente la dose di warfarin in modo da ottenere un INR di 1,8-2,0. Il trattamento ai range terapeutici con warfarin dovrebbe essere ripreso non appena il sanguinamento chirurgico sia sotto controllo⁵².

Bibliografia

1. Larsen GL, Alexander JA, Stanford W. Thromboembolic phenomena in patients with prosthetic aortic valves who did not receive anticoagulants. *Ann Thorac Surg* 1977; 23: 323-6.
2. Limet R, Lepage G, Grondin CM. Thromboembolic complications with the cloth-covered Starr-Edwards aortic prosthesis in patients not receiving anticoagulants. *Ann Thorac Surg* 1977; 23: 529-33.
3. Dale J. Arterial thromboembolic complications in patients with Bjork-Shiley and Lillehei-Kaster aortic disc valve prostheses. *Am Heart J* 1977; 93: 715-22.
4. Fuster V, Pumphrey CW, McGoon MD, et al. Systemic thromboembolism in mitral and aortic Starr-Edwards prostheses: a 10-19 year follow-up. *Circulation* 1982; 66(2 Pt 2): I157-61.
5. Baudet EM, Oca CC, Roques XF, et al. A 5 - year experience with St. Jude Medical cardiac valve prosthesis. Early and late results of 737 valve replacements in 671 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90: 137-44.
6. Butchart EG. Rationalizing antithrombotic management for patients with prosthetic heart valves. *J Heart Valve Dis* 1995; 4: 106-13.
7. Horstkotte D, Burckhardt D. Prosthetic valve thrombosis. *J Heart Valve Dis* 1995; 4: 141-53.
8. Goldsmith IRA, Blann AD, Patel RL, Lip GY. Effects of aortic valve replacement on plasma soluble p-selectin, von Willebrand factor, and fibrinogen. *Am J Cardiol* 2001; 87: 107-10.
9. Goldsmith IRA, Blann AD, Patel RL, Lip GY. Von Willebrand factor, fibrinogen, and soluble p-selectin levels after mitral valve replacement versus mitral valve repair. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1218-22.
10. Nakamura K, Toyohira H, Kariyazono H, et al. Relationship between changes in F1+2 and TAT levels and blood coagulation early after prosthetic valve replacement. *Thromb Res* 1997; 86: 161-71.
11. Edmunds LH Jr., Clark RE, Cohn LH, et al. Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operation. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 932-5.
12. Bronner LL, Kanter DS, Manson JE. Primary prevention of stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1392-400.
13. Edmunds LH Jr. Thrombotic and bleeding complications of prosthetic heart valve. *Ann Thorac Surg* 1987; 44: 430-45.

14. Orszulak TA, Schaff HV, Puga FJ, et al. Event status of the Starr-Edwards aortic valve to 20 years: a benchmark for comparison. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 620-6.
15. Godje OL, Fischlein T, Adelhard K, et al. Thirty-year results of Starr-Edwards prostheses in the aortic and mitral position. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 613-19.
16. Lund O, Knudsen MA, Pillegaard HK, Magnussen K, Nielsen TT. Long term performance of the Starr-Edwards Silastic ball valves and St. Jude Medical bi-leaflet valves: a comparative analysis of implantations during 1980-86 for aortic stenosis. *Eur Heart J* 1990; 11: 108-19.
17. Orszulak TA, Schaff HV, DeSmet JM, et al. Late results of valve replacement with the Bjork-Shiley valve (1973 to 1982). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 177-9.
18. Hui-Hya L, Hahn J, Urbansky P, et al. Intermediate-term results with 1019 Carbomedics aortic valves. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1181-8.
19. Dalrymple-Hay MJ, Pearce R, Dawkins S, et al. A single centre experience with 1378 Carbomedics mechanical valve implants. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 457-63.
20. Bernal JM, Rabasa JM, Gutierrez-Garcia F, et al. The Carbomedics valve: experience with 1049 implants. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 137-43.
21. de Luca L, Vitale N, Giannolo B, et al. Mid-term follow-up after heart valve replacement with Carbomedics bileaflet prostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 1158-65.
22. Chang BC, Lim SH, Kim DK, et al. Long term result with St Jude Medical and Carbomedics prosthetic heart valves. *J Heart Valve Dis* 2001; 10: 185-94.
23. Kratz JM, Crawford FA, Sade RM, Crumbley AJ, Stroud MR. St. Jude prosthesis for aortic and mitral valve replacement: a ten-year experience. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 462-8.
24. Jamieson WRE, Miyagishima RT, Grunkemeier GL, et al. Bileaflet mechanical prostheses performance in mitral position. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: 786-94.
25. Goldsmith I, Lip GY, Patel RL. Evaluation of the Sorin bicarbon bileaflet valve in 488 patients (519 prostheses). *Am J Cardiol* 1999; 83: 1069-74.
26. Farah E, Enriquez-Sarano M, Vahanian A, et al. Thromboembolic and haemorrhagic risk in mechanical and biological aortic prostheses. *Eur Heart J* 1984 Oct 5, Suppl D: 43-7.
27. Fradet GJ, Jamieson WR, Abel JG, et al. Clinical performance of biological and mechanical prostheses. *Ann Thorac Surg* 1995; 60 (suppl 2): S453-8.
28. Vitale N, Giannolo B, Nappi GA, et al. Long-term follow-up of different model of mechanical and biological prostheses. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995; 9: 181-9.
29. 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. *JACC* 2000; 36: 1152-8.
30. Stein PD, Alpert JS, Bussey HI, Dalen JE, Turpie AG. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valve. *Chest* 2001; 119: 220S-27S.
31. Heras M, Chesebro JH, Fuster V, et al. High risk of thromboemboli early after bioprosthetic cardiac valve replacement. *JACC* 1995; 25: 1111-9.
32. Moinuddeen K, Quin J, Shaw R, et al. Anticoagulation is unnecessary after biological aortic valve replacement. *Circulation* 1998; 98: II-95-II-99.
33. Walther T, Falk V, Langebartels, et al. Aortic valve replacement with the Freestyle stentless bioprosthesis. *Circulation* 1999; 100 (19 suppl): II6-10.
34. David TE. The Toronto SPV bioprosthesis: clinical and hemodynamic results at 6 years. *Ann Thorac Surg* 1999; 68(3 suppl): S9-13.
35. David TE, Puschmann R, Ivanov J, et al. Aortic valve replacement with stentless and stented porcine valves: a case-match study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 236-41.
36. Baird RJ. Presidential address: "Give us the tools..." The story of heparin. As told by sketches from the lives of William Howell, Jai McLean, Charles Best, and Gordon Murray. *J Vasc Surg* 1990; 11: 4-18.
37. Young E, Prins M, Levine MN, Hirsh J. Heparin binding to plasma proteins, an important mechanism for heparin resistance. *Thromb Haemost* 1992; 67: 639-43.
38. Hirsh J. Heparin. *N Engl J Med* 1991; 324: 1565-74.
39. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001; 119: 64S-94S.
40. Warkentin TE, Chong BH, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: towards consensus. *Thromb Haemost* 1998; 79: 1-7.
41. Warkentin TE, Sheppard JI, Horsewood P, et al. Impact of the patient population on the risk of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2000; 96:1703-708.
42. Weitz JI. Low molecular weight heparin. *N Engl J Med* 1997; 337: 688-98.
43. Montalescot G, Polle V, Collet JP, et al. Low molecular weight heparin after mechanical heart valve replacement. *Circulation* 2000; 101: 1083-6.
44. Idir M, Madonna F, Roudaut R. Collapse and massive pulmonary edema secondary to thrombosis of a mitral mechanical heart valve prosthesis during low-molecular weight heparin therapy. *J Heart Valve Dis* 1999; 8: 303-4.
45. Berndt N, Khan I, Gallo R. A complication in anticoagulation using low-molecular weight heparin in a patient with a mechanical valve prosthesis. A case report. *J Heart Valve Dis* 2000; 9: 844-6.
46. Lev-Ran O, Kramer A, Gurevitch J, Shapira I, Mohr R. Low-molecular-weight heparin for prosthetic heart valves: treatment failure. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 264-5.
47. Mok CK, Boey J, Wang R, et al. Warfarin versus dipyridamole-aspirin and pentoxifylline-aspirin for the prevention of prosthetic heart valve thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *Circulation* 1985; 72: 1059-63.
48. Hirsh J. Oral anticoagulant drugs. *N Engl J Med* 1991; 324: 1865-75.
49. Pedersen FM, Hamberg O, Hess K, Ovesen L. The effect of dietary vitamin K on warfarin-induced anticoagulation. *J Intern Med* 1991; 229: 517-20.
50. Hirsh J, Dalen J, Anderson DR, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 2001; 119(1 suppl): 8S-21S.
51. Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996; 348: 423-8.
52. Ansell J, Hirsh J, Dalen J, et al. Managing oral anticoagulant therapy. *Chest* 2001; 119(1 suppl): 22S-38S.

53. Oral Anticoagulation Monitoring Study Group. Point-of-care prothrombin time measurement for professional and patient self-testing use. A multicenter clinical experience. *Oral Anticoagulation Monitoring Study Group. Am J Clin Pathol* 2001; 115: 288-96.
54. Gosselin R, Owings JT, White R, et al. A comparison of point-of-care instruments designed for monitoring oral anticoagulation with standard laboratory methods. *Thromb Haemost* 2000 May; 83: 698-703.
55. Sawicki PT. A structured teaching and self-management program for patients receiving oral anticoagulation: a randomized controlled trial. Working Group for the Study of Patient Self-Management of Oral Anticoagulation. *JAMA* 1999; 281: 145-50.
56. Koertke H, Minami K, Bairaktaris A, Wagner O, Koerfer R. INR self-management following mechanical heart valve replacement. *J Thromb Thrombolysis* 2000; 9 (suppl 1): S41-5.
57. Watzke HH, Forberg E, Svolba G, Jimenez-Boj E, Kringinger B. A prospective controlled trial comparing weekly self-testing and self-dosing with the standard management of patients on stable oral anticoagulation. *Thromb Haemost* 2000; 83: 661-5.
58. van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briet E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch Intern Med* 1993; 153:1557-62.
59. Palareti G, Hirsh J, Legnani C, et al. Oral anticoagulation treatment in the elderly: a nested, prospective, case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 470-8.
60. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, et al. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995; 333: 11-7.
61. Acar J, Lung B, Boissel JP, et al. AREVA: multicenter randomized comparison of low-dose versus standard-dose anticoagulation in patients with mechanical prosthetic heart valves. *Circulation* 1996; 94: 2107-12.
62. Pengo V, Barbero F, Banzato A, et al. A comparison of a moderate with moderate-high intensity oral anticoagulant treatment in patients with mechanical heart valve prostheses. *Thromb Haemost* 1997; 77: 839-44.
63. Massel D, Little SH. Risk and benefits of adding anti-platelet therapy to warfarin among patients with prosthetic heart valves: a meta-analysis. *JACC* 2001; 37: 569-78.
64. Meshengieser SS, Fondevila CG, Frontrouth J, Santarelli MT, Lazzari MA. Low-intensity oral anticoagulation plus low dose aspirin versus high-dose oral anticoagulation alone: a randomized trial in patients with mechanical prosthetic heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 910-6.
65. Laffort P, Roudaut 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 prostheses. *JACC* 2000; 35: 739-46.
66. Ginsberg JS, Greer I, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 2001; 119: 122S-131S.
67. Vitale N, De Feo M, De Santo LS, et al. Dose-dependant fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *JACC* 1999; 33: 1637-41.
68. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant woman with mechanical heart valves. A systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2000; 160: 191-196.
69. Salazar E, Izaguirre R, Verdejo J, Mutchinick O. Failure of adjusted doses of subcutaneous heparin to prevent thromboembolic phenomena in pregnant patients with mechanical cardiac valve prostheses. *JACC* 1996; 27: 1698-703.
70. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Kearon C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 2001; 119(1 suppl): 108S-121S.
71. Ananthasubramaniam K, Beattie JN, Rosman HS, Jayam V, Borzak S. How safely and for how long can warfarin therapy be withheld in prosthetic heart valve patients hospitalized with a major hemorrhage? *Chest* 2001; 119: 478-84.
72. Kawamata T, Takeshita M, Kubo O, et al. Management of intracranial hemorrhage associated with anticoagulant therapy. *Surg Neurol* 1995; 44: 438-42.