

Akutní infarkt myokardu s elevacemi úseku ST s primární fibrilací komor u pacienta s hemofilií A těžkého stupně

Vojtěch Poštulka^a, Tereza Jandčárková^b, Petr Salaj^c, Jiří Knot^a, Martin Kozel^a, Jaroslav Ulman^a, Zuzana Mořovská^a

^a Kardiologická klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

^b Hematologická klinika, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

^c Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

Klíčová slova:

Akutní infarkt myokardu
Hemofilie
Primární perkutánní koronární intervence

SOUHRN

I přes prodlužující se délku života je pacientů s koincencí hemofilie a akutního infarktu myokardu (AIM) extrémně málo. Na jedné straně se v případě AIM u pacienta s hemofilií jedná o pacienta s akutní aterosklerotickou, která vyžaduje kombinovanou protidestičkovou léčbu, na straně druhé o pacienta se závažným hypokoagulačním stavem a vysokým rizikem krvácení. Vedení léčby těchto nemocných je náročné zejména v případě infarktu myokardu s elevacemi úseku ST (STEMI), který vyžaduje emergentní řešení. Raritní výskyt, s tím související nedostatek zkušeností a absence evidence z randomizovaných studií podtrhují význam prezentace průběhu léčby kazuistických případů.

Kazuistika popisuje případ 61letého pacienta s anamnézou hemofilie A těžkého stupně se STEMI, komplikovaným iniciálně primární fibrilací komor. Představuje vedení protidestičkové léčby a současně postup při esenciální hemosubstituční léčbě, potřebné pro provedení emergentní koronarografie a primární perkutánní koronární intervence (PCI).

Zásadní význam pro prognózu takto komplikovaných pacientů má mezioborová spolupráce. V prezentovaném případě neodkladná spolupráce kardiologa a hematologa. V rámci popisu případu je detailně probrán postup jak akutní, tak chronické péče o nemocné s hemofilií a AIM.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Coincidence of patients with haemophilia (PWH) and acute myocardial infarction (AIM) is still rare even with prolonging life expectancy. Treatment of this specific population group is especially challenging when considering an acute clinical setting of STEMI. Rare occurrence, insufficient experience, and lack of evidence from randomised trials highlight the importance of reporting and presenting such cases.

Our case describes sixty-one-year-old patient with severe Haemophilia A presented with STEMI, complicated initially with primary ventricular fibrillation. Description of antithrombotic treatment and concurrent haemostatic substitution required for performing primary PCI is demonstrated. In the presented case, urgent cooperation of a cardiologist and a haematologist was carried out.

Keywords:

Acute myocardial infarction
Haemophilia
Primary percutaneous coronary intervention

Adresa pro korespondenci: MUDr. Vojtěch Poštulka, Kardiologická klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Šrobárova 1150/50, 100 34 Praha 10, e-mail: vojtech.postulka@fnkv.cz

Úvod

Hemofilie je vzácná, dědičná porucha srážlivosti krve, vázaná na chromosom X, způsobená chybějící nebo nedostatečnou tvorbou koagulačních faktorů VIII (hemofilie A), IX (hemofilie B) nebo XI (hemofilie C).^{1,2} Prevalence tohoto onemocnění je 1 na 5 000 mužů.² Hemofilii lze rozdělit dle plazmatické aktivity daného koagulačního faktoru na závažnou (plazmatická aktivita méně než 1 %), střední (1–5 % aktivity) a mírnou (6–40 % aktivity).³ Incidence rizikových faktorů aterosklerózy je u pacientů s hemofilii srovnatelná s běžnou populací, výskyt arteriální hypertenze je dokonce vyšší.⁴ Navzdory tomu je ale celková mortalita z kardiovaskulárních příčin u těchto pacientů nižší.⁵ Předpokládá se protektivní efekt hypokoagulačního stavu a vyšší stabilita aterosklerotických plátů v důsledku nižší produkce trombinu.⁴

Díky pokrokům v léčbě hemofilie se pacienti dožívají vyššího věku a jsou ohroženi rizikovými faktory aterosklerózy a rozvojem ischemické choroby srdeční.⁶ Klíčová je časná detekce faktorů aterosklerózy a jejich důsledná intervence.⁴ Terapie hemofilika s akutním infarktem myokardu do značné míry respektuje doporučené postupy definované pro obecnou populaci za předpokladu adekvátní a promptní substituce chybějícího koagulačního faktoru.⁷

Kazuistika

Jednašedesátiletý pacient s anamnézou arteriální hypertenze a hemofilie A těžkého stupně na substituční terapii (pacient dispenzarizován v Ústavu hematologie a krevní transfuze [ÚHKT]) byl přivezen v únoru roku 2019 rychlou záchrannou službou na centrální interní příjem pro dušnost a tlak na hrudi. V ambulanci došlo k náhlé zástavě oběhu, byla zahájena rozšířená kardiopulmonální resuscitace s nutností zajištění dýchacích cest orotracheální intubací a připojením na umělou plicní ventilaci. Pro primární fibrilaci komor byly aplikovány dva výboje,

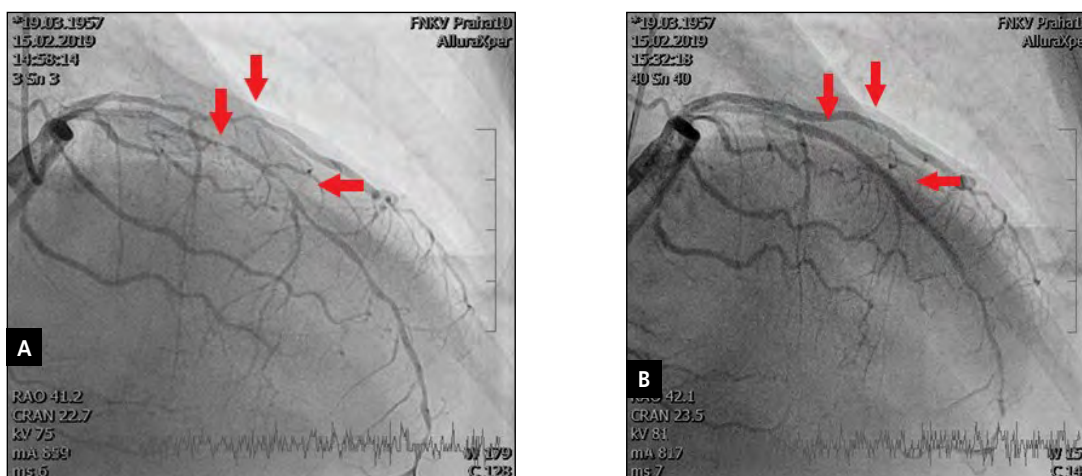
následně byl obnoven oběh. Na EKG byly patrné elevace úseku ST na přední stěně, dále blokáda pravého Tawarova raménka staršího data a fibrilace síní (obr. 1 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=150&pid=1611&file=1127>). Byla provedena urgentní selektivní koronarografie s nálezem nemoci tří tepen – ramus interventricularis anterior (RIA) 95 % a 80 %, ramus intermedius (RIM) 90 %, ramus marginalis sinister I 80 %, ramus marginalis sinister II 80–90 %, arteria coronaria dextra 70 %. Léze na RIA byly ihned ošetřeny primární PCI s implantací dvou lékových stentů, dále byl implantován jeden lékový stent do RIM (obr. 2A, 2B, <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=150&pid=1611&file=1128>, <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=150&pid=1611&file=1129>). Echokardiografie prokázala středně těžkou systolickou dysfunkci levé komory srdeční s akinezií v povodí RIA, stopovou mitrální regurgitací. Laboratorně zjišťujeme vysoce senzitivní troponin T s maximem 3 820 ng/l. Druhý den hospitalizace byl pacient extubován, nadále byl spontánně ventilující, oběhově stabilní.

Od počátku hospitalizace probíhala úzká spolupráce s dispenzarizujícím hematologem z ÚHKT. Pacient se závažnou formou hemofilie A byl chronicky na profylaktické substituční léčbě chybějícím koagulačním faktorem. V den přijetí v ranních hodinách před rozvojem symptomů pacient užil svoji pravidelnou substituční dávku přípravku Immunate™ 2 000 IU (lidský koagulační faktor VIII). Na základě doporučení hematologa byla před invazivním vyšetřením zahájena substituce faktoru VIII přípravkem Immunate™ v úvodní dávce 3 000 IU před urgentní PCI, po výkonu pokračováno prvních 24 h v substituci 2 000 IU po osmi hodinách, od druhého dne hospitalizace 2 000 IU po dvanácti hodinách. Substituční dávka faktoru VIII byla adjustována na hmotnost pacienta a v souladu s již užitou profylaktickou dávkou tak, aby předpokládaná plazmatická aktivita koagulačního faktoru dosáhla 80 %.

V průběhu PCI byl pacient léčen standardní dávkou heparinu, po PCI bylo pokračováno v preventivní dávce ní-



Obr. 1 – Příjmové EKG – elevace úseku ST na přední stěně, blokáda pravého Tawarova raménka staršího data a fibrilace síní



Obr. 2 – (A) Koronarografický nálezn na levé věnčité tepně, šipkami označeny dvě významné stenózy na RIA a významná stenóza na RIM. (B) Koronarografický nálezn po primární PCI culprit léze na RIA, dále ošetřena také významná stenóza na RIM, šipkami označeny místa implantovaných stentů. PCI – perkutánní koronární intervence; RIA – ramus interventricularis anterior; RIM – ramus intermedius.

komolekulárního heparinu (LMWH) a duální protidestičkovou terapií ticagrelorem v dávce 90 mg dvakrát denně a kyselinou acetylsalicylovou v dávce 100 mg jednou denně dle platných doporučení pro protidestičkovou léčbu.⁸

Třetí den hospitalizace došlo k progresi zánětlivých parametrů – C-reaktivní protein 253 mg/l, leukocytóza $10,8 \times 10^9/l$. Tyto nálezy byly klinicky doprovázeny intermitentními subfebrilními až febrilními stavy, nativní předozadní snímek hrudníku ani močový sediment neprokázaly jednoznačně zdroj infekce. Pro klinické známky respiračního původu infekce byla po dohodě s antibiotickým centrem nemocnice zahájena empirická antibiotická terapie, která vedla k ústupu zánětlivých parametrů, klinicky byl již pacient afebrilní. Čtvrtý den hospitalizace bylo provedeno ultrazvukové vyšetření pro asymetrický otok pravého lýtka, které potvrdilo spontánní krvácení do lýtkového svalu. Po dohodě s hematologem byla navíc podána dávka substituce faktoru VIII. Opakované kontroly obvodu lýtka byly již konstantní. Desátý den byl pacient v oběhově stabilním stavu propuštěn do ambulantní péče s duální protidestičkovou léčbou, s nízkou dávkou inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu a beta-blokátoru v rámci sekundární prevence, s nízkou dávkou diuretika a pravidelnou substitucí faktoru VIII. Dle nedávných ambulantních kontrol je pacient v klinicky dobrém stavu, cítí se dobře.

Diskuse

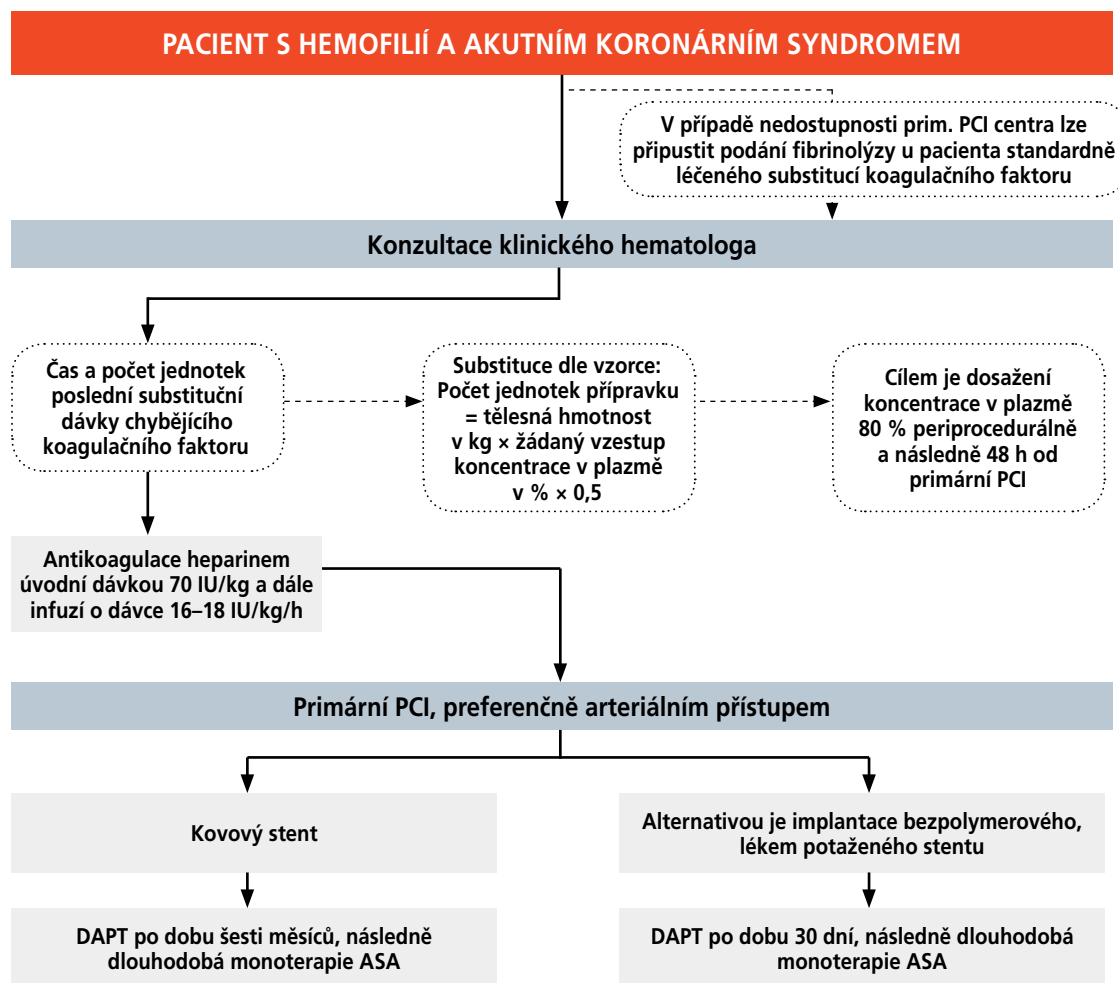
Nemocní se závažnou formou hemofilie trpí ročně až 30 epizodami spontánního či nadměrného krvácení po minimálních traumatech, zejména do kloubů a svalů.⁹

Je proto přirozenou snahou pacientů a lékařů krvácivým komplikacím předcházet. Navzdory existujícím doporučením pro léčbu této specifické skupiny pacientů je u nemocných s nestabilní anginou pectoris či s infarktem myokardu bez elevací úseku ST (NSTEMI) častěji volen neinvazivní terapeutický postup. U pacientů s hemofilii prezentujících se elevacemi úseku ST je častěji volena medikamentózní léčba či našití aortokoronárního bypassu (CABG)

před intervenčním řešením v porovnání s neselektovanou populací.¹⁰

U pacientů s indikací k primární PCI je snaha vyhnout se krvácivým komplikacím vhodnou volbou stentu. Lékové stenty (DES) jsou v současnosti upřednostňovány před ostatními druhy stentů u pacientů s AKS. Nutná je ovšem minimálně šestiměsíční duální protidestičková léčba.¹¹ V roce 2015 byly prezentovány výsledky studie LEADERS FREE (Urban a spol.), ve které byly porovnávány kovové stenty (BMS) s bezpolymerovými, lékem potaženými stenty (DCS) s následnou třicetidenní duální protidestičkovou léčbou u pacientů s vysokým rizikem krvácení. Bezpolymerové stenty jsou výsledkem snahy snížit riziko trombózy ve stentu, ale současně zachovat minimální nutnou délku podávání duální protidestičkové léčby. Studie demonstrovala vyšší efektivitu bezpolymerových stentů v prevenci ischemických příhod v souvislosti s implantovaným stentem v porovnání s BMS u pacientů s vysokým rizikem krvácení a následnou třicetidenní protidestičkovou léčbou. Taktéž složený cílový ukazatel náhlé srdeční smrti a infarktu myokardu v jednom roce byl u pacientů s DCS nižší ve srovnání s BMS. Riziko krvácení bylo srovnatelné.¹² Mezi kritérii pro zařazení pacientů do studie byly charakteristikami vysokého rizika krvácení například anamnéza nitrolebního krvácení, anamnéza cévní mozkové příhody v posledním roce či mimo jiné hospitalizace z důvodu krvácení v posledním roce. Tato inkluzivní kritéria velmi pravděpodobně zahrnují podstatnou část populace pacientů s hemofilii. I proto se jeví volba bezpolymerového, lékem potaženého stentu s krátkou nezbytnou délkou duální protidestičkové léčby jako vhodná alternativa k BMS a DES.

Dle současných doporučení pro péči o pacienty s infarktem myokardu s elevacemi úseku ST z roku 2017 stanovených Evropskou kardiologickou společností je u těchto pacientů indikována časná primární PCI. V případě překročení 120 minut předpokládaného časového intervalu do primární PCI je indikována intravenózní fibrinolytická terapie. Stran protidestičkové léčby je indikováno předlčení kyselinou acetylsalicylovou v dávce 75–250 mg intra-



Obr. 3 – Algoritmus péče o pacienta s hemofilií a akutním koronárním syndromem. ASA – kyselina acetylsalicylová; DAPT – duální protidestičková léčba; PCI – perkutánní koronární intervence.

venózně nebo 150–300 mg perorálně. Periprocedurálně je indikována léčba inhibítorem P2Y₁₂. Inhibitor destičkového glykoproteinu IIb/IIIa je vyhrazen pro specifické situace angiograficky zjištěné intrakoronární trombózy či patrného pomalého toku v koronární tepně po intervenci jako záchranná léčba. U pacientů s akutním koronárním syndromem léčených primární PCI je indikována duální protidestičková léčba kyselinou acetylsalicylovou v dávce 75–100 mg p.o. a P2Y₁₂ po dobu dvanácti měsíců.¹³

V současnosti neexistuje evidence k léčbě pacienta s hemofilií a akutním koronárním syndromem. Evropská asociace pro hemofilii a příbuzné choroby nicméně stanovila expertní konsenzus pro léčbu těchto pacientů vycházející z existujících doporučení kardiologické společnosti pro obecnou populaci.¹⁴ Fibrinolytická terapie je u pacientů s krvácivými syndromy kontraindikována, nicméně v případě nedostupnosti primárního PCI centra u pacienta standardně léčeného substitucí koagulačního faktoru lze tento postup připustit. Taktéž nejsou data o bezpečnosti periprocedurálního podání inhibitoru destičkového glykoproteinu IIb/IIIa u pacientů s hemofilií a akutním koronárním syndromem a jejich použití by mělo být vyhrazeno pro vysoce rizikové a pečlivě se-

lektované pacienty, a to jedině po substituci chybějícího koagulačního faktoru.¹⁴

Stěžejní pro léčbu pacienta s hemofilií, který podstupuje koronární angiografii (nebo invazivní léčebnou strategii) pro akutní koronární syndrom, je časná a kontinuální substituce chybějícího koagulačního faktoru s cílovou vrcholovou plazmatickou aktivitou faktorů VIII/IX nad 80 % periprocedurálně a následně po dobu alespoň 48 h od perkutánní koronární intervence.⁵ V následné péči během podávání duální protidestičkové léčby by neměla úroveň plazmatické aktivity chybějícího faktoru klesnout pod 5–15 % a při monoterapii kyselinou acetylsalicylovou pod 1 %.¹⁴

V případě optimální substituce chybějícího faktoru respektuje terapeutický postup existující doporučení pro běžnou populaci s několika specifickými konsenzuálními úpravami.⁶ Preferován je arteriální přístup cestou radiální tepny, jež je obecně asociovan s menším množstvím krvácivých komplikací.¹⁵ Antikoagulanciem volby je nefrakcionovaný heparin pro jeho krátký poločas a dostupné antidotum. Indikována je plná antikoagulace iniciálním bolusem 70 U/kg a dále kontinuální infuze 16–18 U/kg/h (jak platí obecně pro neselektovanou populaci).⁷

Délka duální protidestičkové léčby závisí mimo jiné na volbě stentu. V současnosti je doporučeno zvážit implantaci BMS a subsekventně redukovat celkovou dobu podávání duální protidestičkové léčby na šest měsíců od primární PCI.⁷ Jako bezpečná alternativa se jeví implantace bezpolymerového DCS s následnou třicetidenní duální protidestičkovou léčbou.¹² V námi prezentovaném případě jsme zvolili DES s celkovým trváním duální protidestičkové léčby 12 měsíců od intervence. Pacient zvolenou léčbu toleroval dobře a od dimise neměl po dobu užívání duální protidestičkové léčby žádné klinicky signifikantní krvácení.

Závěr

Hemofilie je vzácné dědičné onemocnění, jehož jediná léčba je v současnosti opřena o substituci chybějícího koagulačního faktoru. Léčba prvními deriváty byla zahájena v šedesátých letech, s čímž souvisí současný trend prodlužující se délky života hemofiliků.¹⁶ Terapie hemofiliků s akutním koronárním syndromem je tedy stále novou a obtížnou disciplínou, komplikovanou zejména nedostatkem medicínské evidence.

Přes existující doporučení pro léčbu této specifické skupiny pacientů je často upřednostňován neinvazivní přístup v porovnání s běžnou populací, a to i u pacientů s elevací úseku ST.¹⁰ Naše kazuistika prezentuje terapeutický postup, který je v souladu s existujícími doporučeními a je řízený multidisciplinárním týmem s okamžitou profylaktickou substitucí faktoru VIII a úspěšnou časnou koronární intervencí. Pro přehlednost jsme zpracovali platná doporučení pro tuto specifickou skupinu pacientů do jednoduchého algoritmu péče uvedeného v příloze (obr. 3 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=150&pid=1611&file=1130>).

Zásadní pro efektivitu léčby (prevenci recidivy aterosklerotické příhody) a prevenci krvácivých komplikací je důsledné sledování kardiologem a hematologem a mezioborová spolupráce při volbě optimálního léčebného postupu u konkrétního pacienta. Díky fungující spolupráci při vedení léčby probíhala jak hospitalizační, tak následná fáze u našeho pacienta bez dalších komplikací.

Optimální je časná detekce a agresivní intervence rizikových faktorů aterosklerózy, ale i v případě rozvoje akutního koronárního syndromu existuje v této extrémně rizikové skupině pacientů účinná léčba.



CURRICULUM VITAE

MUDr. Vojtěch Poštulka absolvoval v roce 2016 obor všeobecné lékařství na 1. lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze. Od roku 2016 dosud pracuje na Kardiologické klinice Fakultní nemocnice Královské Vinohrady. V současnosti se věnuje neinvazivní kardiologii a připravuje se na atestaci z kardiologie.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři nemají žádný střet zájmů ve vztahu k publikované kazuistice.

Financování

Žádné.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Kazuistika byla zpracována v souladu s etickými standardy.

Odkaz na článek online

<http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=150&pid=1611>

Literatura

1. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet* 2003;361:1801–1809.
2. Loomans JI, Lock J, Peters M, et al. Hemofilie [Haemophilia]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2014;158:A7357.
3. Sood SL, Cheng D, Ragni M, et al. A cross-sectional analysis of cardiovascular disease in the hemophilia population. *Blood* 2018;2:1325–1333.
4. Kamphuisen PW, ten Cate H. Cardiovascular risk in patients with hemophilia. *Blood* 2014;123:1297–1301.
5. Biere-Rafi S, Zwiers M, Peters M, et al. The effect of haemophilia and von Willebrand disease on arterial thrombosis: a systematic review. *Neth J Med* 2010;68:207–214.
6. de Raucourt E, Roussel-Robert V, Zetterberg E. Prevention and treatment of atherosclerosis in haemophilia – how to balance risk of bleeding with risk of ischaemic events. *Eur J Haematol* 2015;94(Suppl 77):23–29.
7. Jabbar AY, Baydoun H, Janbain M, Ferdinand KC. Current concepts in the management of stable ischemic heart disease and acute coronary syndrome in patients with hemophilia. *Ann Transl Med* 2018;6:299.
8. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87–165.
9. Mannucci PM, Tuddenham EG. The Hemophilias – From Royal Genes to Gene Therapy. *N Engl J Med* 2001;344:1773–1779.
10. Reilley MJ, Blair A, Matthai WH, et al. Revascularization strategies and in-hospital management in acute coronary syndromes complicated by hemophilia A or hemophilia B. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2017;28:650–657.
11. Stefanini GG, Holmes DR. Drug-Eluting Coronary-Artery Stents. *N Engl J Med* 2013;368:254–265.
12. Krucoff MW, Urban P, Tanguay JF, et al. Global Approach to High Bleeding Risk Patients With Polymer-Free Drug-Coated Coronary Stents. *Circ Cardiovasc Interv* 2020;13:e008603.
13. Ibanez B, James S, Agewall S, et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119–177.
14. Staritz P, de Moerloose P, Schutgens R, Dolan G. Applicability of the European Society of Cardiology guidelines on management of acute coronary syndromes to people with haemophilia – an assessment by the ADVANCE Working Group. *Haemophilia* 2013;19:833–840.
15. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet* 2011;377:1409–1420.
16. Schramm W. The history of haemophilia – a short review. *Thromb Res* 2014;134(Suppl 1):S4–S9.