

Manažment vybraných kardiovaskulárnych ochorení u starších pacientov s hemofíliou A

MUDr. Lucia Stančiaková, PhD.¹, MUDr. Miroslava Dobrotová, PhD.¹, MUDr. Pavol Holly, PhD.¹,
MUDr. Ivana Plameňová, PhD.¹, MUDr. Matej Samoš, PhD.², MUDr. Tomáš Bolek²,
prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc.¹, prof. MUDr. Ján Staško, PhD.¹

¹Národné centrum hemostázy a trombózy, Klinika hematológie a transfúziológie, Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského (JLF UK) a Univerzitná nemocnica Martin (UNM), Martin

²I. Interná klinika, Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine a Univerzitná nemocnica Martin, Martin

Hoci hemofília sa predovšetkým prejavuje krvácaním, táto porucha nebráni vzniku kardiovaskulárnych komplikácií. Ich rozvoj – najmä vznik artériovej alebo venóznej trombózy či infarktu myokardu, ako aj potreba prevencie ischemickej cievnnej mozgovej príhody (iCMP) u pacientov s fibriláciou predsiení u pacientov s vrodenými krváčovými poruchami si získali významnú pozornosť. V súčasnosti nie sú dostupné odporúčania antitrombotickej liečby u postihnutých jedincov založené na dôkazoch. Takýto manažment vrátane antikoagulačnej liečby musí preto brať do úvahy možnosť krvácania u pacientov, ktorí už toto riziko majú a súčasne zvažovať riziko dôsledkov neliečenia trombotickej epizódy. Autori predstavujú článok diskutujúci o manažmente vybraných kardiovaskulárnych komplikácií u pacientov s hemofíliou s osobitým zameraním na trombózu a úprimne dúfajú, že tento prehľadový článok prispeje k porozumeniu súčasných vedomostí o danej problematike.

Kľúčové slová: hemofília, kardiovaskulárne komplikácie, trombóza, antitrombotická liečba, manažment

Management of selected cardiovascular diseases in older patients with haemophilia A

Even though haemophilia predominantly causes the development of bleeding symptoms, this disorder does not prevent from cardiovascular events. Actually, their development - namely arterial or venous thrombosis, or myocardial infarction, as well as and the need of prevention of ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation in patients with inherited bleeding disorders have drawn significant attention. There are no evidence-based guidelines for antithrombotic therapy in affected individuals. Thus, such management including anticoagulant treatment must weigh a risk of haemorrhage in a patient who is already at increased risk and the consequences of not treating the thrombotic episode. The authors present the article discussing the management of cardiovascular complications in patients with haemophilia with special focus on thrombosis and sincerely hope that this review will contribute to the current understanding of the present knowledge about these issues.

Keywords: haemophilia, cardiovascular complications, thrombosis, antithrombotic treatment, management

Vask. med., 2017, 9(3-4): 112–116

Úvod

Hemofília A predstavuje na X chromozóm viazanú recesívne dedičnú krváčovú poruchu asociovanú s deficitom aktivity koagulačného faktora VIII (FVIII). Neliečená porucha sa všeobecne prejavuje abnormálnym krvácaním do mäkkých tkanív vedúcim k tvorbe hematómov a hemartróz prispievajúcich k závažnej a obmedzujúcej hemofilickej artropatii (1).

Prejavy hemofilie majú variabilný klinický fenotyp závislý od plazmatickej aktivity FVIII: ľahká forma (aktivita 5 – 30 % normálnych hodnôt), stredne ťažká (1 – 5 % normálnych hodnôt) a závažná (menej ako 1 % normálnych hodnôt) (1).

Riziko vzniku kardiovaskulárnych komplikácií sa môže zvýšiť v prítomnosti vrodených alebo získaných rizikových faktorov.

Rizikové faktory kardiovaskulárnych komplikácií

Tradičné rizikové faktory kardiovaskulárnych ochorení sú fajčenie cigariet, artériová hypertenzia, diabetes mellitus, chronické ochorenie obličiek, hyperlipidémia a obezita (2, 3). Naopak, analýza 100 starších jedincov s hemofíliou v porovnaní s vekovo porovnateľnou kontrolnou skupinou ukázala nižšiu incidenciu hypercholesterolémie u pacientov s hemofíliou (4). Akokoľvek, kardiovaskulárne komplikácie a ich rizikové faktory sa minimálne v rovnakej miere vyskytujú u pacientov s hemofíliou (5). Trombóza je u týchto pacientov podmienená multifaktoriálne a najčastejšie klinické stavy, ktoré ku nej prispievajú sú súčasnosť prítomnosť získaného alebo vrodeného protrombotického stavu, implantácia dlhodobého centrálného venózneho katétra, intenzívna substitučná liečba počas chi-

rurgických intervencií, a najmä súčasná substitučná liečba premostňujúcimi (tzv. bypassovými) liekmi (koncentrát aktivovaného alebo neaktivovaného protrombínového komplexu a rekombinantný aktivovaný koagulačný faktor VII (rFVIIa)) (6, 7). Ostatné rizikové faktory prítomné nielen v detskej populácii pacientov s hemofíliou môžu zahŕňať imobilizáciu, z chirurgických zákrokov špeciálne ortopedické zákroky a infekčné procesy (8). Koincidencia prítomnosti mutácie faktor V Leiden s ďalšími získanými alebo vrodenými trombofilnými stavmi môže prekonať vrodenú krváčovú tendenciu pri hemofílii a tak zvýšiť riziko trombotickej komplikácie (9).

V 60 štúdiách (45 pri hemofílii A a 15 pri hemofílii B) bolo diagnostikovaných 13 trombotických nežiaducich účinkov substitučnej liečby (2 pri hemofílii A a 11 pri hemofílii B) a prejavovali sa ako povrchová tromboflebitída najmä

v miestach zaistenia intravenózneho prístupu u pacientov podstupujúcich chirurgickú intervenciu a/alebo počas kontinuálnej infúzie koagulačného faktora (10).

Celkovo najčastejší rizikový faktor pri hemofílii A je použitie bypassových látok u pacientov s inhibítorom (11). Substitučná liečba teda viac-menej koriguje poruchu hemostázy a zvyšuje riziko vzniku venózneho trombozy približujúco tak k riziku platnému pre svetovú populáciu (12).

Záverom možno zhrnúť, že pacienti s hemofíliou majú tendenciu k rozvoju rovnakých rizikových faktorov prispievajúcich k vzniku kardiovaskulárnych ochorení ako jedinci bez tohto krvácajúceho ochorenia, a to aj v dôsledku zníženej pohyblivosti (13, 14).

Incidencia kardiovaskulárnych komplikácií

U jedincov s hemofíliou môžu byť prítomné príležitostné trombotické komplikácie (15). Už v roku 1957 boli publikovaný prípad klasickej *anginy pectoris* a rozsiahleho nálezu aterosklerotických lézií u pacienta so stredne závažnou hemofíliou (16). Arteriálne oklúzie u pacientov s hemofíliou A sú veľmi neobvyklé (2). Celoživotná prevalencia kardiovaskulárnych ochorení sa u pacientov s hemofíliou odhaduje na 19,5 % (17). Dlhý čas sa predpokladalo, že úmrtnosť v dôsledku ischemickej choroby srdca je pri hemofílii v porovnaní s celosvetovou mužskou populáciou nižšia. Predpokladalo sa, že hypokoagulačný stav prítomný pri hemofílii by mohol mať ochranný vplyv na vznik trombozy, a teda aj infarktu myokardu (IM). Avšak napriek relatívnemu protektívnemu účinku proti vzniku kardiovaskulárnych komplikácií je incidencia ischemickej choroby srdca u osôb s hemofíliou zvýšená, keďže priemerná dĺžka života týchto pacientov sa približuje parametrom všeobecnej populácie (16).

Štúdia hrúbky intimy a medie *arteria carotis* a *arteria femoralis* ako ukazovateľa rozsahu postihnutia aterosklerózou potvrdila fakt, že hemofília nechráni pred vznikom aterosklerotických lézií. Spomínané rizikové faktory predisponujúce k ateroskleróze teda zrejme prekonávajú krvácajúcu poruchu (18). Navyše, rozsah kalcifikácií koronárnych artérií je tiež podobný (4). Podobná priemerná hrúbka intimy a medie artérií u pacientov s hemofíliou a von Willebrandovou chorobou poukazuje na fakt, že hemofília alebo nízka aktivita von Willebrandovho faktora má obmedzený vplyv na rozvoj aterosklerózy, hoci prevalencia prítomnosti aterosklerotických plátov je nižšia u pacientov s hemofíliou, najmä

v artériách s väčším priemerom (18, 19). Niekoľko štúdií dokonca predpokladá, že uvedené fakty môžu mať protektívny vplyv na úmrtnosť pri ischemickej chorobe srdca. Redukovaná mortalita v tejto špecifickej populácii pacientov sa dáva do súvisu s menej častými oklúznymi trombami na povrchu aterosklerotických lézií po ruptúre pre nižšiu aktivitu FVIII/koagulačného faktora IX (FIX) (18). Hemofília tiež znižuje incidencia nefatálnych koronárnych epizód a jej ťažká forma poskytuje dostatočný protektívny vplyv (19).

Súčasný výsledky Retrospektívnej analýzy databázy prevalencie kardiovaskulárnych komorbidít v populácii pacientov zo Spojených štátov amerických s hemofíliou A, prezentované 19. 9. 2014 na 66. každoročnom stretnutí Národnej spoločnosti pre hemofíliu potvrdili, že kardiovaskulárne komorbidity vrátane arteriovej a venózneho trombozy sa môžu vyvinúť skôr a signifikantne častejšie u pacientov s hemofíliou A ($p \leq ,016$ u všetkých) v porovnaní s kontrolnou skupinou (20). Štúdie autorov Pocoski et al., a Fransen van de Putte et al., poukázali na signifikantne zvýšené predpokladané 10-ročné riziko závažného IM alebo ischemickej cievnnej mozgovej príhody (iCIMP) u hemofilikov (8,9 %) v porovnaní s celkovou populáciou (6,7 %) (21, 22).

Podľa súčasných poznatkov z literatúry bola arteriová oklúzia doteraz zaznamenaná u 85 pacientov s hemofíliou A alebo B (15). Priemerný vek v čase výskytu aterosklerotických komplikácií a vzniku arteriovej trombozy u pacientov alebo nositeľiek hemofílie je 35 – 54 rokov (19).

iCIMP bola diagnostikovaná u 7 pacientov (6 s hemofíliou A a u 1 s hemofíliou B). Pomer incidencie IM a iCIMP bol 12,28. Tieto rozdiely v prevalencii iCIMP versus ischemickej choroby srdca u pacientov s vrodenými krvácajúcimi poruchami potvrdil fakt, že deficit koagulačného faktora zaisťuje len čiastočnú prevenciu rozvoja aterosklerózy (23).

V 16 prípadoch hemofílie A bola arteriová oklúzia prítomná u mužov mladších ako 40 rokov. U väčšiny išlo o anterolaterálny IM (v 12 prípadoch). Posteriórny a/alebo inferiórny IM bol diagnostikovaný v 6 prípadoch, non-Q typ IM (IM bez elevácie ST segmentu (NSTEMI)) bol prítomný u 4 jedincov. Mnohopočetný IM vznikol v 6 prípadoch a u zostávajúcej skupiny pacientov nemohol byť typ infarktu špecifikovaný. V 26 prípadoch sa trombotická epizóda (22 IM a 4 ischemické cerebrovaskulárne príhody) rozvinula v priebehu alebo po podaní koncentráty FVIII a častejšie po podaní koncentráty protrombínového komplexu (PCC) alebo rFVIIa. V 3 prípadoch boli kardiovaskulárne kompliká-

cie diagnostikované po intravenóznom podaní desmopresínu. IM s fatálnymi dôsledkami bol prítomný u 7 pacientov. Srdcové zlyhanie ako následok kardiovaskulárnej epizódy sa rozvinulo v 7 prípadoch. Jeden pacient musel podstúpiť transplantáciu srdca po 5 mesiacoch od IM. Ischemická cerebrovaskulárna príhoda doteraz nebola fatálna (2).

IM asociovaný s použitím PCC sa vyskytuje najmä u mladších jedincov bez anamnézy prítomnosti rizikových faktorov IM a vzťahuje sa na podanie vyšších kumulatívnych dávok koncentráty. Najčastejší patologický nález je krvácanie do myokardu bez prítomnosti aterómu alebo trombozy koronárnej artérie (24).

Manažment kardiovaskulárnych komplikácií u pacientov s hemofíliou A

Pri prevencii aterosklerózy u pacientov s hemofíliou by mali byť predovšetkým starostlivo monitorované rizikové faktory: kedykoľvek je to možné, ovplyvniteľné faktory akým je aj telesná hmotnosť, by mali byť udržiavané v normálnom rozmedzí, body mass index by nemal presahovať 25 kg/m², arteriový tlak krvi by nemal byť vyšší ako 140/90 mmHg, lipoproteíny s veľmi nízkou hustotou by mali byť nižšie ako 2,5 mmol/l a glykémia nalačno by mala byť nižšia ako 6,1 mmol/l. Takáto intenzívna konzervatívna liečba znížila incidencia arteriových ischemických komplikácií z 65 % na 30 % počas 13 rokov (4).

Manažment IM u pacienta s hemofíliou

Pacienti s hemofíliou by mali byť manažovaní do čo najväčšej miery ako celková populácia ľudí s kardiovaskulárnymi ochoreniami podľa všeobecne platných odporúčaní (3, 4, 14) s výberom liečebnej možnosti spojenej so zníženou mierou krvácania. Liečba by mala zahŕňať antiagregačné prípravky (deriváty kyseliny acetylsalicylovej (ASA) a inhibítory receptora P2Y₁₂), antitrombínovú liečbu (heparín alebo bivalirudín), inhibítory glykoproteínu IIb/IIIa a pokiaľ je to možné, transradiálnu katetrizáciu srdca (18).

Za bezpečnejšie sa považujú antitrombotické lieky s kratším biologickým polčasom a dostupnosťou antidota. Navyše, na zaistenie adekvátnej hemostázy by mala byť použitá optimálna substitučná liečba koagulačnými faktormi individualizovaná podľa vyššieho rizika krvácania prítomného najmä v prípade realizácie invazívnych procedúr a užívania antitrombotickej liečby hlavne počas prvotnej fázy liečby akútneho koronárneho syndrómu (25).

Primárna perkutánna koronárna intervencia (PCI) nie je odporúčaná pri nestabilnej *angina pectoris* a NSTEMI. Antikoagulačná liečba by mala byť iniciovaná s použitím bolusu intravenózne podanej dávky nefrakcionovaného heparínu (UFH) a trvať 2 – 3 dni spolu s podávaním duálnej antiagregačnej liečby ASA a inhibítorov receptora P2Y₁₂ (napr. klopidogrelu). Nízkodávkovaná ASA (81 mg denne) by mala byť podávaná do konca života, pokiaľ sa nerozvinie žiadne krvácanie. Podávanie klopidogrelu je obvyčajne prerušené 1 mesiac po začiatku liečby (4, 18). Iný prístup takejto sekundárnej antitrombotickej profylaxie u jedincov zotavujúcich sa z epizódy akútneho koronárneho syndrómu predstavuje podávanie nízkej dávky aspirínu (100 mg) spolu s nízkymi dávkami substituickej profylaxie koncentrátmi koagulačného faktora (3).

Ako bolo naznačené v kazuistike autorov Quintero et al., primárna koronárna implantácia stentu by mohla byť úspešná dokonca aj u pacientov s hemofiliou A a infarktomyokardu s eleváciou ST segmentu (STEMI) (26). Mnohonásobná PCI by mohla byť úspešná aj u pacienta so závažnou hemofiliou A, akútnym IM a kongestívnym srdcovým zlyhávaním. Takémuto 64-ročnému pacientovi bol podaný koncentrát FVIII na udržanie jeho aktivity v rozmedzí 60 – 80 %. Antikoagulačná liečba počas PCI bola aplikovaná vo forme bivalirudínu (27).

Pokiaľ má pacient s hemofiliou STEMI, primárna PCI by mala byť realizovaná ideálne počas prvých 12 hodín od vzniku symptómov (4). Kovové stenty sú preferované pred lieky rozpúšťajúcimi stentami, keďže vyžadujú kratšie užívanie duálnej antiagregačnej liečby (1 mesiac až 6 týždňov podľa autorov Martin et al.) v porovnaní s lieky rozpúšťajúcimi stentami vyžadujúcimi 1 rok duálnej antiagregačnej liečby, a teda kratšiu potrebu intenzívnej profylaxie na udržanie aktivity faktora 30 % a viac (3, 4, 18). Skorý manažment STEMI s použitím inhibítora glykoproteínu IIb/IIIa sa neodporúča kvôli zvýšenému riziku krvácania (4).

Na to, aby sme pacienta s hemofiliou pripravili na liečbu heparínom a koronárnu artériografiu alebo implantáciu kovového stentu, je nutné dosiahnuť aktivitu chýbajúceho faktora na úrovni 80 % alebo vyššiu (bolus 40 IU/kg FVIII, po 12 hodinách 20 IU/kg FVIII) (3, 4).

Podobne v prípade potreby fibrinolýzy s použitím tkanivového plazminogénového aktivátora ako reperfučnej liečby jedincov so STEMI, ktorí nie sú schopní podstúpiť PCI z dôvodu časového intervalu, by aktivita koagulačného faktora mala byť udržiavaná na úrovni normálnych hodnôt

(80 – 100 IU/dl), ideálne pomocou kontinuálnej infúzie trvajúcej minimálne počas 24 – 48 hodín počas a po fibrinolýze, kým nie sú prítomné normalizácie hemostázy (3, 18).

Následne sa odporúča kontrola aktivity faktora v čase 8 hodín po iniciácii kontinuálnej infúzie a potom každý deň na kontrolu dosiahnutia cieľových hodnôt aktivity faktora. Pokiaľ kontinuálna infúzia faktora nie je dostupná, infúzia vo forme bolusu by mala pokračovať po procedúre s cieľovými vrcholovými hodnotami viac ako 80 % aktivity a „trough“ hodnotami viac ako 30 % počas 48 hodín (18).

Antikoagulačná liečba s použitím UFH alebo bivalirudínu sa potom môže začať. Navrhované sú štandardné dávky antikoagulantov, pokiaľ sa nevytvorí inhibítor (18). Teda antikoagulačná liečba pri hemofilii je možná, pokiaľ je individualizovaná a starostlivo monitorovaná (28).

U jedincov užívajúcich 2 antiagregačné lieky by mala aktivita chýbajúceho faktora dosahovať minimálne 30 % alebo viac (napr. pomocou infúzie 50 IU/kg FVIII podávanej každý druhý deň) (3, 4), alebo s cieľovými hodnotami „trough“ aktivity 10 – 15 % (18). Na zaistenie bezpečnosti liečby pomocou ASA by mala byť aktivita chýbajúceho faktora udržiavaná na úrovni 5 % alebo viac (napr. pomocou infúzie 25 – 40 IU/kg FVIII každý druhý deň) (3, 4).

Pokiaľ je bazálna aktivita faktora vyššia ako 5 %, nie je popri antiagregačnej liečbe vo forme monoterapie nutné podávať substitučnú liečbu. Naopak, pokiaľ majú pacienti aktivitu faktora na úrovni 1 – 5 %, mal by sa individuálne zvážiť podiel benefitu z pridania kontinuálnej profylaxie faktorom (18).

Počas PCI by pacientom s hemofiliou a inhibítorom FVIII, u ktorých bol diagnostikovaný akútny koronárny syndróm, by mal byť podaný rFVIIa v dávke 90 – 100 µg/kg každé 3 – 4 hodiny počas 24 hodín a následne by sa malo pokračovať tou istou dávkou aplikovanou denne počas 1 mesiaca alebo podávaním aktivovaného PCC (APCC) v dávke 80 IU/kg každých 12 hodín počas prvých 24 hodín s pokračovaním tou istou dennou dávkou v priebehu nasledujúcich 4 týždňov antiagregačnej liečby. Je tiež odporúčané použiť nízke dávky ASA kvôli zvýšenému riziku krvácania, ako aj vyššiemu riziku trombózy (4).

Manažment nevalvulárnej fibrilácie predsiení (NVAF) u pacienta s hemofiliou

Všeobecná prevalencia fibrilácie predsiení je u hemofilikov 0,84 % – je teda porovnateľná s celkovou populáciou (18).

U pacientov s hemofiliou a NVAF je prvou snahou lekárov kontrola rytmu formou kardioverzie spolu s užívaním antikoagulačnej liečby s antagonistami vitamínu K (VKA) s cieľom udržať medzinárodný normalizovaný pomer (INR) v rozmedzí 2 – 3. Tento cieľ môže byť efektívne dosiahnutý kombináciou kontinuálnej profylaxie koncentrátom faktora udržiavúc jeho aktivitu na úrovni 30 % FVIII alebo vyššej (3, 4). Navrhovaná liečba je však nanešťastie extrémne finančne náročná (4).

U pacientov s NVAF trvajúcou dlhšie ako 48 hodín dostupných pre kardioverziu sa vyžaduje transezofageálna echokardiografia na vylúčenie prítomnosti predsieňových trombov a minimálne 4 týždne antikoagulačnej liečby s VKA. Transezofageálna echokardiografia umožňuje vyhnúť sa potrebe 1 mesiaca trvajúcej antikoagulačnej liečby pred kardioverziou. Medzitým by mala byť podávaná profylaxia s cieľom udržiavať „trough“ aktivitu FVIII minimálne 30 IU/dl. Po kardioverzii sa vyžaduje dlhodobá antikoagulačná liečba (3).

Minimálne 30 minút pred kardioverziou by mal byť faktor substituovaný bolusovou dávkou tak, aby vrcholová aktivita dosiahla viac ako 80 % a následne kontinuálnou infúziou na udržanie jeho aktivity viac ako 80 % počas 48 hodín pokiaľ nie je zaistená hemostáza. Kontrola rytmu však neznamená vždy možnosť vynechania terapeutickú antikoagulačnej liečby. Akokoľvek, najmä u jedincov s vysokým rizikom tromboembolizmu, sa navrhuje súčasne substituovať faktor na dosiahnutie cieľovej aktivity počas terapeutickú antikoagulácie na úrovni 30 % (18).

U pacientov nevhodných na kardioverziu alebo v prípade, že táto procedúra nie je úspešná, liečba závisí od aktivity FVIII a rizika tromboembolizmu vyjadreného pomocou CHADS₂ skóre. Malo by sa ďalej objasniť, či je CHA₂DS₂-VASc skóre u pacientov s hemofiliou výhodnejšie. U jedincov s NVAF a závažnou formou hemofílie A s CHADS₂ skóre 1 je preferovanou antitrombotickou liečbou nízkodávkovaná ASA s udržiavaním „trough“ aktivity FVIII viac ako 10 %. U všetkých osôb s hemofiliou a CHADS₂ skóre 2 alebo vyšším by mali byť VKA kombinované s kontinuálnou profylaxiou s cieľom udržať aktivitu FVIII na úrovni 30 % alebo viac (4). Spomínaná nízka dávka ASA (100 mg denne) je preferovaná, pretože tento liek vyžaduje oveľa nižšie „trough“ hodnoty koagulačného faktora (5 IU/dl) na prevenciu signifikantného krvácania (3). Odporúčaný algoritmus manažmentu NVAF u pacientov s hemofiliou je zhrnutý na obrázku 1 (18).

Manažment náhrady srdcovej chlopne u pacienta s hemofíliou

V situáciách, v ktorých sa odporúča výmena srdcovej chlopne, by mala byť uprednostňovaná bioprotetická chlopňa, pretože sa tak môžeme vyhnúť potrebe celoživotnej antikoagulačnej liečby. Ak neexistuje iná možnosť, môže byť použitá aj mechanická umelá chlopňa s udržiavaním „trough“ aktivity faktora vyššej ako 30 IU/dl formou dlhodobej kontinuálnej profylaxie (3).

Manažment venózneho tromboembolizmu (VTE) u pacienta s hemofíliou

V niektorých prípadoch môže byť detekcia trombózy u pacienta s hemofíliou oneskorená v dôsledku nesprávne stanovenej diagnózy opuchu. Najčastejšou etiológiou edému hornej alebo dolnej končatiny je prítomnosť hemartróza, intramuskulárne krvácanie a krvácanie do mäkkých tkanív (8).

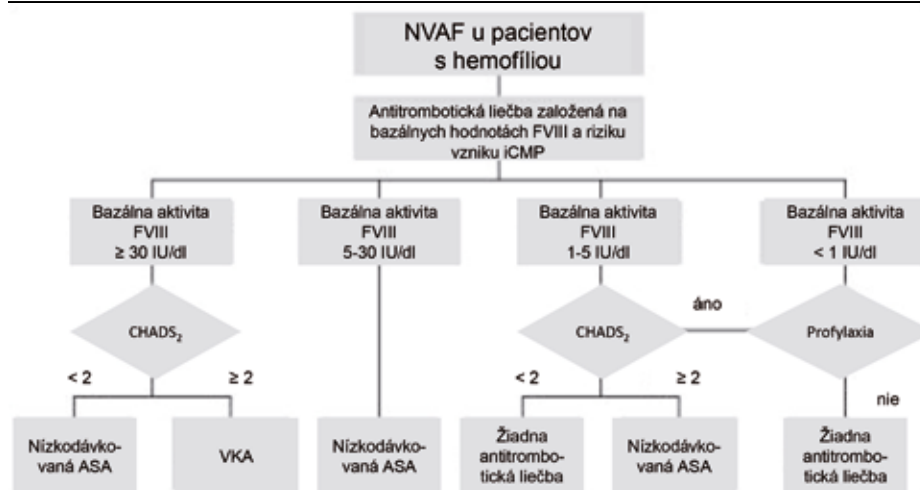
Pri prevencii vzniku venózneho tromboembolizmu u pacientov s hemofíliou a implantovaným centrálnym venóznym katétrom sa odporúča použiť najmenší možný priemer katétra, umiestniť jeho koniec do spodnej tretiny *vena cava superior* a kontrolovať prítomnosť známkov trombózy po 2 – 4 rokoch (8).

Pri zvažovaní začiatku antikoagulačnej liečby sa musí zhodnotiť vyváženie krvácajúceho fenotypu pacienta a riziko vzniku alebo perzistencie trombózy. V niektorých prípadoch sa podáva koagulačný faktor profylakticky s cieľom udržať jeho aktivitu vyššiu ako 30 % a znížiť krvácajúce riziko. Z toho istého dôvodu sú uprednostňované krátkodobé účinnujúce a reverzibilné liečebné modality. Intenzita a trvanie liečby musia byť takisto zvážené (8).

Do dnešného dňa bolo identifikovaných 27 prípadov katétrom neindukovanej venózneho tromboembolizmu vyvinutej vo veku 9 – 67 rokov. Dvanásť takýchto epizód bolo prítomných pri hemofílii A a 15 pri hemofílii B. V 10 prípadoch išlo o hĺbkovú venóznou tromboembózu, v 8 o embolizáciu do *arteria pulmonalis* kombinovanú alebo nekombinovanú s hĺbkovou venóznou tromboembózu a v 5 prípadoch o tromboembózu povrchových vén. Tromboembóza v neobvyklých častiach cievného riečiska bola opísaná u 1 pacienta vo forme tromboembolizmu centrálnej retinálnej vlny a v 2 prípadoch ako portálna venózna tromboembóza. U 1 pacienta bola venózna tromboembóza mnohonásobná (11).

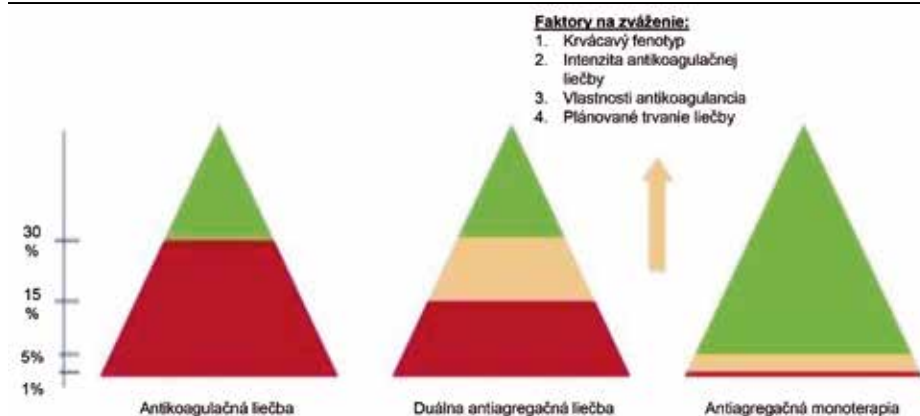
Rizikové faktory VTE nemohli byť identifikované v 3 prípadoch a v 19 z 27 prípadov sa VTE rozvinula počas substitučnej liečby koagulačným faktorom alebo bypassovou látkou. Zatiaľ bolo

Obrázok 1. Odporúčaný algoritmus manažmentu NVAF u pacientov s hemofíliou (18)



Vysvetlivky: ASA – kyselina acetylsalicylová, FVIII – koagulačný faktor VIII, iCMP – ischemická cievná mozgová príhoda, NVAF – nevalvulárna fibrilácia predsiení

Obrázok 2. Ak sa u pacientov s hemofíliou zvažuje antikoagulačná alebo antiagregačná liečba, mali by sa brať do úvahy 4 princípy: krvácajúci fenotyp, vlastnosti antikoagulačného prípravku (riziko krvácania, možnosť zvrátenia účinku a biologický polčas), intenzita antikoagulačnej liečby a jej trvanie (18)



publikované len limitované množstvo spontánne vzniknutých epizód VTE u (neliečených) pacientov s hemofíliou. Doteraz neexistujú prípady VTE u hemofilikov podstupujúcich chirurgický zákrok bez podania PCC. Odhaduje sa, že prevalencia symptomatického VTE u jedincov s hemofíliou po artroplastike bedrového alebo kolenného kĺbu (obvyčajne bez farmakologickej tromboprolaxie) je 0,5 % – oveľa menej ako približne 4,3 % prítomných v celkovej populácii. Relatívna „prevencia“ pred vznikom VTE pri hemofílii A by mohla byť dôsledkom starostlivého monitoringu aktivity FVIII pôsobiaceho súčasne ako reaktant akútnej fázy u pacientov s hemofíliou A (18).

Odporúča sa začať antikoagulačnú liečbu terapeutickou dávkou UFH bez nasycovacieho bolusu a pri absencii krvácania počas prvých 24 – 48 hodín začať užívať warfarín s cieľovou hodnotou INR 2 – 3. Takáto liečba by mala trvať aspoň 1 mesiac, po ktorom sa riziko rekurentnej tromboembolizmu významne znižuje (18). V niektorých prípadoch bol počas niekoľkých dní podávaný heparín s nízkou molekulovou hmotnosťou (11).

Všeobecné poznámky

Ak sa u pacientov s hemofíliou zvažuje antikoagulačná alebo antiagregačná liečba, mali by sa brať do úvahy 4 princípy: krvácajúci fenotyp, vlastnosti antikoagulačného prípravku (riziko krvácania, možnosť zvrátenia účinku a biologický polčas), intenzita antikoagulačnej liečby a jej trvanie (obrázok 2) (18).

Jedinci s hemofíliou bez inhibítora majú obvyčajne predpokladateľný manažment. Avšak pacienti s inhibítormi majú menej predpokladateľnú terapeutickú odpoveď na bypassové látky. Približne 10 – 20 % krvácajúceho epizód u pacientov s inhibítormi nereaguje alebo len parciálne odpovedá na liečbu bypassovými látkami.

Antikoagulačnými s ľahšie zvráťateľným účinkom a kratším biologickým polčasom (UFH alebo heparín s nízkou molekulovou hmotnosťou) by mali byť uprednostnené pred produktmi s dlhším polčasom, akým je napríklad fondaparín. Pokiaľ je zvolená liečba perorálnymi antikoagulantami, podanie VKA alebo dabigatranu by malo byť prvou voľbou.

Martin et al., odporúča antikoagulačnú liečbu kombinovanú so substitučnou liečbou tak, aby „trough“ aktivita FVIII bola udržiavaná na úrovni viac ako 30 %. Antiagregačná monoterapia by nemala byť podávaná v prípadoch závažnej formy hemofílie.

Riziko spontánneho krvácania extrapolované z predchádzajúcich štúdií pri „trough“ aktivite 10 – 15 % je minimálne. Preto by sa v záujme redukcie rizika vzniku trombózy malo v týchto prípadoch vyhýbať častým dosiahnutiam zvýšenej vrcholovej aktivity FVIII nevyhnutnej na dosiahnutie „trough“ aktivity tohto rozsahu (18).

Intenzita antikoagulačnej liečby môže byť rozdelená na režim s vysokou intenzitou (UFH v rámci prvej fázy akútneho koronárneho syndrómu alebo jeho nasycovacia bolusová dávka počas začiatku liečby VTE), režim so štandardnou intenzitou (dávka podaná na liečbu VTE), alebo režim s nízkou intenzitou (profylaktická antikoagulačná dávka pri VTE a antiagregačná monoterapia). Režim s vysokou intenzitou sa odporúča podávať počas minimálneho obdobia a kombinovať ho so substituáciou koagulačného faktora. Intenzita antikoagulačnej liečby u jedincov s predchádzajúcim významným alebo častým krvácaním by mala byť znížená.

Trvanie antitrombotickej liečby by malo byť krátke (počas procedúr ako je PCI) alebo predĺžené či trvajúce počas celého zvyšku života (antiagregačná liečba ischemickej choroby srdca alebo antikoagulačná liečba v dôsledku prítomnosti protetickej chlopňovej náhrady). U pacientov vyžadujúcich počas antikoagulačnej liečby kombináciu so súčasnou substituáciou koagulačným faktorom sa preferuje čo najkratšie trvanie takejto kombinácie (18).

Záver

Publikované výsledky liečby kardiiovaskulárnych ochorení u pacientov s hemofíliou sú podobné nálezom vyplývajúcim z analýz celosvetovej populácie. Špecifická potreba zvažovania substitučnej liečby a prítomnosti inhibítora príslušného faktora odlišuje kardiiovaskulárny manažment hemofilikov od podobnej starostlivosti u inak zdravých jedincov bez poruchy hemostázy (14).

Vzťah hemofílie a kardiiovaskulárnych komplikácií by sa mal ďalej študovať najmä u starších pacientov s hemofíliou a zvýšeným výskytom kardiiovaskulárnych rizikových faktorov a známk

aterosklerózy (20). Jeden z najviac limitujúcich faktorov je absencia jednotných odporúčaní. V súčasnosti je manažment kardiiovaskulárnych epizód u jedincov s hemofíliou odvodený najmä z príležitostných skúseností a odporúčaní špecialistov (14).

Podakovanie: Práca bola podporená Grantom Agentúry na podporu výskumu a vývoja APVV-16-0020 a projektom Vedeckej grantovej agentúry Vega 1/0168/16.

Literatúra

1. Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, et al. (eds). *Williams Hematology*. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2010.
2. Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus*. 2011;9(2):120–138.
3. Mannucci PM, Schutgens RE, Santagostino E, Mauser-Bunschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. *Blood*. 2009;114(26):5256–63. Dostupné na DOI: 10.1182/blood-2009-07-215665.
4. Zawilska K, Podolak-Dawidziak M. Therapeutic problems in elderly patients with hemophilia. *Pol Arch Med Wewn*. 2012;122(11):567–76.
5. Sharathkumar AA, Soucie JM, Trawinski B, Greist A, Shapiro AD. Prevalence and risk factors of cardiovascular disease (CVD) events among patients with hemophilia: experience of a single hemophilia treatment centre in the United States (US). *Hemophilia*. 2011; 17(4):597–604.
6. Ruiz-Sáez A. Thrombosis in rare bleeding disorders. *Hematology*. 2012;17(Suppl 1):S156–8.
7. Franchini M, Tagliaferri A, Mannucci PM. The management of hemophilia in elderly patients. *Clin Interv Aging*. 2007;2(3):361–8.
8. Ko RH, Thornburg CD. Venous Thromboembolism in Children with Cancer and Blood Disorders. *Front Pediatr*. 2017;5:12. Dostupné na DOI: 10.3389/fped.2017.00012. eCollection 2017.
9. Franchini M, Lippi G. Factor V Leiden and hemophilia. *Thromb Res*. 2010;125(2):119–23. Dostupné na DOI: 10.1016/j.thromres.2009.11.003.
10. Coppola A, Franchini M, Makris M, Santagostino E, Di Minno G, Mannucci PM. Thrombotic adverse events to coagulation factor concentrates for treatment of patients with haemophilia and von Willebrand disease: a systematic review of prospective studies. *Haemophilia*. 2012;18(3):e173–87. Dostupné na DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02758.x.
11. Girolami A, Scandellari R, Zanon E, Sartori R, Girolami B. Non-catheter associated venous thrombosis in hemophilia A and B. A critical review of all reported cases. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;21(3):279–84.
12. Dargaud Y, Meunier S, Negrier C. Haemophilia and thrombophilia: an unexpected association! *Haemophilia*. 2004;10(4):319–26.
13. Lim MY, Pruthi RK. Cardiovascular disease risk factors: prevalence and management in adult hemophilia patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011;22:402–406.
14. Ferraris VA, Boral LI, Cohen AJ, Smyth SS, White GC. Consensus Review of the Treatment of Cardiovascular Disease in People With Hemophilia A and B. *Cardiol Rev*. 2015;23(2):53–68. Dostupné na DOI: 10.1097/CRD.0000000000000045.

15. Girolami A, Berti de Marinis G, Bertozzi I, Peroni E, Tassinato V, Lombardi AM. Discrepant ratios of arterial vs. venous thrombosis in hemophilias A and B as compared to FVII deficiency. *Eur J Haematol*. 2013;91(2):152–6.

16. Tuinenburg A, Mauser-Bunschoten EP, Verhaar MC, Biesma DH, Schutgens RE. Cardiovascular disease in patients with hemophilia. *J Thromb Hemost*. 2009;7(2):247–254.

17. Girolami A, Ruzzon E, Fabris F, et al. Myocardial infarction and other arterial occlusions in hemophilia patients. A cardiological evaluation of all 42 cases reported in the literature. *Acta Haematol*. 2006;116(2):120–5.

18. Martin K, Key NS. How I treat patients with inherited bleeding disorders who need anticoagulant therapy. *Blood*. 2016;128(2):178–84. Dostupné na DOI: 10.1182/blood-2015-12-635094.

19. Biere-Rafi S, Zwiens M, Peters M, van der Meer J, Rosendal FR, Büller HR et al. The effect of hemophilia and von Willebrand disease on arterial thrombosis: a systematic review. *Neth J Med*. 2010;68(5):207–14.

20. FirstWord PHARMA. Where People Who Know First Go First. [homepage on the Internet]. Washington, DC; c2014. Earlier, More Frequent Cardiovascular Co-Morbidities Seen in Patients With Hemophilia A: Presented at NHF. [cit. 2018-01-31]. Dostupné na internete: <http://www.firstwordpharma.com/node/1236392?tsid=1#axzz3EjCDBDyDK>

21. Pocoski J, Ma A, Kessler CM, Boklage S, Humphries TJ. Cardiovascular comorbidities are increased in U.S. patients with hemophilia A: a retrospective database analysis. *Hemophilia*. 2014;20(4):472–8.

22. Fransen van de Putte DE, Fischer K, Makris M, et al. Unfavourable cardiovascular disease risk profiles in a cohort of Dutch and British hemophilia patients. *Thromb Hemost*. 2013;109:16–23.

23. Girolami A, Silvia F, Elisabetta C, Edoardo P, Bruno G. Ischemic Strokes in Congenital Bleeding Disorders: Comparison with Myocardial Infarction and other Acute Coronary Syndromes. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2016;16(1):6–12.

24. Hough RE, Hampton KK, Preston FE, Channer KS, West J, Makris M. Recombinant VIIa concentrate in the management of bleeding following prothrombin complex concentrate-related myocardial infarction in patients with haemophilia and inhibitors. *Br J Haematol*. 2000;111(3):974–9.

25. Cayla G, Morange PE, Chambost H, Schved JF. Management of cardiovascular disease in haemophilia. *Thromb Res*. 2013;132(1):8–14. Dostupné na DOI: 10.1016/j.thromres.2013.05.007.

26. Quintero D, Biria M, Meyers DG. Percutaneous coronary intervention in a patient with acute ST-elevation myocardial infarction and hemophilia A. *J Invasive Cardiol*. 2008;20(5):240–1.

27. Arora UK, Dhir M, Cintron G, Strom JA. Successful multi-vessel percutaneous coronary intervention with bivalirudin in a patient with severe hemophilia A: a case report and review of literature. *J Invasive Cardiol*. 2004;16(6):330–2.

28. Schutgens RE, Tuinenburg A, Fischer K, Mauser-Bunschoten EP. Anticoagulation therapy in haemophilia. Managing the unknown. *Hamostaseologie*. 2013;33(4):299–304. Dostupné na DOI: 10.5482/HAMO-12-08-0015.

MUDr. Lucia Stančiaková, PhD.

Národné centrum hemostázy a trombózy, Klinika hematológie a transfuziológie JLF UK a UNM Kollárova 2, 036 59 Martin
 stanciakova@jfmed.uniba.sk

