

# Problemy terapii przeciwkrzepliwej u chorej z migotaniem przedsionków i niedoborem czynnika XII

Problems with antithrombotic therapy in a patient with atrial fibrillation and factor XII deficiency

Katarzyna Dziubek<sup>1</sup>, Radosław Bartkowiak<sup>1</sup>, Marcin Pasiarski<sup>2</sup>, Beata Wożakowska-Kapłon<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup>Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach

<sup>2</sup>Dział Hematologii Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach

<sup>3</sup>Wydział Nauki o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

## STRESZCZENIE

Wpływ niedoboru czynnika XII na występowanie powikłań krwotocznych w trakcie leczenia doustnymi antykoagulantami pozostaje niejasny. Stosowanie leków przeciwkrzepliwych nie jest w tym przypadku przeciwwskazane, jednak zaleca się ostrożność i staranne monitorowanie chorego w trakcie terapii. Autorzy prezentują przypadek chorej z utrwalonym migotaniem przedsionków, obciążonej wysokim ryzykiem powikłań zatorowo-zakrzepowych z towarzyszącym niedoborem czynnika XII, u której terapia antagonistą witaminy K była powikłana krwawieniem z przewodu pokarmowego.

*Choroby Serca i Naczyń 2014, 11 (3), 159–162*

**Słowa kluczowe:** czynnik XII (Hagemana), powikłania zakrzepowo-zatorowe, powikłania krwotoczne, doustne leki przeciwkrzepliwe

## ABSTRACT

Effect of factor XII deficiency in the occurrence of bleeding during oral anticoagulant therapy is unclear. The use of anticoagulants is not contraindicated in this case, however, it is recommended that caution and careful monitoring of the patient

during treatment. We present a case of a patient with permanent atrial fibrillation and high risk of thromboembolic events with concomitant factor XII deficiency in whom vitamin K antagonist therapy was complicated by gastrointestinal bleeding.

*Choroby Serca i Naczyń 2014, 11 (3), 159–162*

**Key words:** factor XII (Hageman), thromboembolic complications, bleeding complications, oral anticoagulants

## WPROWADZENIE

Stosowanie leków przeciwkrzepliwych u pacjentów z migotaniem przedsionków obniża ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, ale jednocześnie zwiększa ryzyko powikłań krwotocznych. Wpływ niedoboru czynnika XII na występowanie powikłań krwotocznych w trakcie leczenia doustnym antagonistą witaminy K jest niejasny. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek chorej z utrwalonym migotaniem przedsionków, obciążonej wysokim ryzykiem udaru mózgu, z wrodzonym niedoborem czynnika XII układu krzepnięcia (czynnika Hagemana).

## OPIS PRZYPADKU

Chora w wieku 69 lat została przyjęta na oddział kardiologii z powodu zaostrzenia objawów przewlekłej niewydolności serca. W wywiadzie podawała przebyty w lipcu 2010 roku zabieg operacyjny mostowania aortalno-wieńcowego w związku z wieńczeniową chorobą wieńcową z jednoczasowym

## Adres do korespondencji:

lek. Katarzyna Dziubek  
I Klinika Kardiologii i Elektroterapii  
Świętokrzyskie Centrum Kardiologii  
ul. Grunwaldzka 45, 25–736 Kielce  
tel.: 41 367 13 91  
e-mail: dziubek.katarzyna@gmail.com

wszczepieniem sztucznego pierścienia mitralnego z powodu towarzyszącej istotnej hemodynamicznie niedomykalności zastawki mitralnej. Wcześniej pacjentka przeżyła zawał serca bez uniesienia odcinka ST i poddano ją angioplastyce balonowej z implantacją metalowego stentu do gałęzi okalającej (maj 2010 r.). W sierpniu 2010 roku, z powodu istotnych zaburzeń przewodnictwa przedsionkowo-komorowego w przebiegu utrwalonego migotania przedsionków, chorej wszczepiono kardiostymulator typu VVIR. Ponadto była przewlekłe leczona z powodu nadciśnienia tętniczego oraz cukrzycy typu 2 (leki doustne).

W przeszłości u pacjentki wykryto zmniejszoną aktywność czynnika XII układu krzepnięcia, co prowadziło do istotnego wydłużenia czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, *activated partial prothrombin time*) w kolejnych badaniach układu hemostazy. Dotychczas nie stwierdzano u chorej objawów skazy krwotocznej ani nie obserwowano nadmiernego krwawienia podczas zabiegów operacyjnych (w wywiadzie także przeżyta operacja ginekologiczna). Ze względu na wysokie ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych w przebiegu migotania przedsionków (6 pkt. w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) pacjentkę leczono doustnym antagonistą witaminy K. W trakcie leczenia warfaryną, przy terapeutycznych wartościach międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*) (oznaczona wartość INR 2,03), we wrześniu 2010 roku u chorej wystąpiło u niej krwawienie z przewodu pokarmowego wymagające hospitalizacji na oddziale chirurgii oraz przetoczenia 3 jednostek koncentratu krwinek czerwonych (kcz). Po epizodzie krwawienia z przewodu pokarmowego ponownie włączono do leczenia warfarynę bez nawrotu powikłań krwotocznych w ciągu następujących 2 lat.

Przy przyjęciu do ośrodka autorów pacjentka była w ciężkim stanie ogólnym, z istotnym nasileniem objawów niewydolności serca w IV klasie według *New York Heart Association* (NYHA). W badaniach laboratoryjnych stwierdzono ciężką niedokrwistość (stężenie hemoglobiny 7,0 g/dl) oraz odchylenia w zakresie układu hemostazy: INR — 3,1; APTT — brak krzepnięcia. Zastosowano skojarzone leczenie kompensujące, uzyskując stopniowe wyrównanie funkcji układu krążenia. Z powodu ciężkiego stanu chorej przy przyjęciu i współistniejącej ciężkiej niedokrwistości przetoczono 2 jednostki kcz. Po

ustabilizowaniu stanu ogólnego przeprowadzono diagnostykę niedokrwistości: badania endoskopowe nie wykazały zmian patologicznych w obrębie przewodu pokarmowego, w badaniu narządu rodowego nie zaobserwowano zmian chorobowych, w badaniach laboratoryjnych stwierdzono znamienne obniżenie stężenia żelaza w surowicy (16 µg/dl), pozostałe parametry gospodarki żelazowej były następujące: stężenie ferrytyny — 13 µg/l, utajona zdolność wiązania żelaza (UIBC, *unsaturated iron-binding capacity*) — 442 µg/dl. Ze względu na towarzyszącą niedokrwistość, zmniejszoną aktywność czynnika XII i wywiad krwawienia z przewodu pokarmowego w trakcie leczenia warfaryną, przy terapeutycznych wartościach INR, przy wypisie ze szpitala nie zalecono dalszego leczenia doustnym antykoagulantem do czasu ponownej kontroli w poradni hematologicznej. Nie zastosowano także terapii przeciwplatekowej kwasem acetylosalicylowym ani kłopidogrelem. Po konsultacji hematologicznej i ustaleniu braku przeciwwskazań do dalszego stosowania leczenia przeciwkrzepliwego w związku z niedoborem czynnika XII, zastosowano riwaroksaban w dawce 15 mg/dobę (szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej [eGFR, *estimated glomerular filtration rate*] 38 ml/min). Chora od roku pozostaje pod obserwacją; jest w dobrym stanie bez dalszych powikłań krwotocznych.

## DYSKUSJA

Kluczowym zagadnieniem u opisywanej chorej wydaje się wpływ zmniejszonej aktywności czynnika XII na ryzyko powikłań krwotocznych w trakcie terapii warfaryną. Ze względu na wysokie ryzyko pacjentka wymagała zastosowania profilaktyki udaru mózgu w przebiegu migotania przedsionków. Migotanie przedsionków 5-krotnie zwiększa ryzyko wystąpienia udaru mózgu; ryzyko jest tym wyższe, im wyższa jest punktacja w skalach CHADS<sub>2</sub> i CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Udar mózgu związany z migotaniem przedsionków cechuje się cięższym przebiegiem i gorszym rokowaniem niż udar mózgu o innej etiologii [1]. U opisywanej chorej ryzyko udaru niedokrwienego mózgu było wysokie — liczba punktów w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc wynosiła 6, co odpowiada rocznemu ryzyku wystąpienia udaru na poziomie 9,8%. Jednocześnie ryzyko krwawienia oszacowane według skali HAS-BLED było umiarkowane — 2 punkty. Dodatkowo występował niedobór czynni-

ka XII, którego wpływ na zwiększenie ryzyka krwawienia pozostaje niejasny.

Czas protrombinowy (PT, *prothrombin time*) i APTT są podstawowymi badaniami układu hemostazy. Czas protrombinowy służy do oceny zewnątrzpochodnego toru krzepnięcia, na który składają się kaskada osoczowych czynników krzepnięcia II, V, IX i X oraz fibrynogen. Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji służy do oceny wewnątrzpochodnego toru krzepnięcia, zależnego od aktywności czynników VIII, IX, XI i XII. Krzepnięcie w szlaku zewnątrzpochodnym przebiega szybciej niż w wewnątrzpochodnym. Wydłużenie PT i APTT może być spowodowane niedoborami czynników krzepnięcia lub obecnością inhibitorów krzepnięcia. Wskaźniki te służą również do monitorowania leczenia przeciwzakrzepowego: PT i INR do monitorowania leczenia antagonistami witaminy K, zaś APTT — do monitorowania leczenia heparyną niefrakcjonowaną. Najczęstszą przyczyną bezobjawowego, znacznego wydłużenia APTT jest wrodzony niedobór czynnika XII, czyli tak zwana anomalia Hagemana [2]. Wydaje się, że z taką sytuacją autorzy artykułu mieli do czynienia w przypadku opisywanej chorej, u której objawy zaburzeń krzepnięcia pojawiły się po włączeniu warfaryny. Pacjentka przeżyła dwie rozległe operacje chirurgiczne, podczas których nie wystąpiły zaburzenia hemostazy. Jednak po rozpoczęciu leczenia doustnym antagonistą witaminy K i uzyskaniu docelowej wartości INR wystąpiło krwawienie z przewodu pokarmowego, będące poważnym powikłaniem krwotocznym. W badaniu nad skutecznością i bezpieczeństwem nowych leków przeciwzakrzepowych w profilaktyce udaru mózgu u chorych obciążonych zwiększonym ryzykiem udaru poważne krwawienie zdefiniowano jako krwawienie zagrażające życiu, krwawienie wymagające przetoczenia co najmniej 2 jednostek kkc, objawowe krwawienie w ważnym dla przeżycia obszarze lub narządzie, zmniejszenie stężenia Hb o 20 g/l lub więcej [3]. W przypadku izolowanego niedoboru czynnika XII, reprezentującego wewnątrzpochodny układ krzepnięcia, objawy skazy krwotocznej nie występują [2], jednak przy jednoczesnej ingerencji w układ zewnątrzpochodny z użyciem antagonistów witaminy K mogło dojść do nasilenia zaburzeń krzepnięcia i krwawienia z przewodu pokarmowego przy uzyskaniu docelowych wartości INR.

Znaczenie niedoboru czynnika XII jest najczęściej pomijane jako nieistotne dla prawidłowego procesu krzepnięcia krwi, jednak najnowsze badania eksperymentalne wydają się wskazywać na istotną rolę tego niedoboru w procesie tworzenia się patologicznych zakrzepów. W eksperymentach na zwierzętach udowodniono, że jego niedobór ogranicza tworzenie się zakrzepów wewnątrznaczyniowych [4]. W badaniach wieloośrodkowych prowadzonych wśród chorych z niedoborem czynnika XII uzyskano sprzeczne dane. U osób, u których stwierdzono polimorfizm 46C>T skutkujący zmniejszeniem stężenia czynnika XII we krwi, wykazano niższe ryzyko wystąpienia ostrych zespołów wieńcowych i epizodów zakrzepowo-zatorowych [5, 6]. Z kolei w badaniu SMILE (*Study of Myocardial Infarction-Leiden*) wykazano odwrotną korelację między poziomem czynnika XII a ryzykiem wystąpienia zawału serca [7]. Mimo rozbieżności w badaniach trwają liczne prace nad czynnikiem XII jako celem dla terapii przeciwzakrzepowej.

## PODSUMOWANIE

Stosowanie antagonistów witaminy K nie jest przeciwwskazane w przypadku stwierdzenia niedoboru czynnika XII, jednak jego niejasna rola w procesach zakrzepowo-zatorowych oraz najprawdopodobniej zwiększone ryzyko powikłań krwotocznych (jak u opisywanej chorej) nakazują ostrożność w ich stosowaniu i staranne monitorowanie chorego w czasie leczenia. Wydaje się, że zastosowanie terapii nowym doustnym antykoagulantem u opisywanej chorej jest co najmniej tak samo bezpieczne, chociaż czas obserwacji nie jest długi.

## PIŚMIENNICTWO

1. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur. Heart J.* 2010; 31: 2369–2429.
2. Chojnowski K., Podolak-Dawidziak M., Windyga J. Diagnostyka przedłużonego czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT). *Hematologia* 2010; 1: 81–86.
3. Wallentin L., Yusuf S., Ezekowitz M.D. i wsp. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010; 376: 975–983.
4. Pham M., Stoll G., Nieswandt B. i wsp. Blood coagulation factor XII — a neglected player in stroke pathophysiology. *J. Mol. Med. (Berl.)* 2012; 90: 119–126.

5. Zito F., Lowe G.D., Rumley A. i wsp. Association of the factor XII 46C>T polymorphism with risk of coronary heart disease (CHD) in the WOSCOPS study. *Atherosclerosis* 2002; 165: 153–158.
6. Endler G., Mannhalter C., Sunder-Plassmann H. i wsp. Homozygosity for the C>T polymorphism at nucleotide 46 in the 5' untranslated region of the factor XII gene protects from development of acute coronary syndrome. *Br. J. Haematol.* 2001;115: 1007–1009.
7. Doggen C.J., Rosendaal F.R., Meijers J.C. Levels of intrinsic coagulation factors and the risk of myocardial infarction among men: opposite and synergistic effects of factors XI and XII. *Blood* 2006; 108: 4045–4051.