

Jak postępować u chorego z ostrym zespołem wieńcowym, gdy współistnieją zaburzenia hematologiczne – punkt widzenia kardiologa interwencyjnego

How to manage a patient with acute coronary syndrome and concomitant hematological disorders – viewpoint of an invasive cardiologist

Artur Dziewierz, Dariusz Dudek

Zakład Hemodynamiki i Angiokardiografii, *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

Post Kardiol Interw 2008; 4, 4 (14): 164-172

Słowa kluczowe: ostry zespół wieńcowy, przeszłona interwencja wieńcowa, małopłytkowość, niedokrwistość, zaburzenia hematologiczne

Key words: acute coronary syndrome, percutaneous coronary intervention, thrombocytopenia, anemia, hematological disorders

Wstęp

Zaburzenia hematologiczne, w szczególności małopłytkowość i niedokrwistość, stwierdza się stosunkowo często wśród osób z chorobą niedokrwinną serca, w tym z ostrym zespołem wieńcowym. Współistnienie zaburzeń hematologicznych może warunkować konieczność modyfikacji rutynowo stosowanego leczenia farmakologicznego bądź też wpływać na wybór strategii rewaskularyzacyjnej w tej grupie chorych. Ponadto, wystąpienie niektórych spośród nich może być następstwem stosowania leków przeciwplatekcyjnych i przeciwzakrzepowych. Celem artykułu jest omówienie zagadnień związanych z postępowaniem terapeutycznym u chorych z ostrym zespołem wieńcowym i współistniejącymi zaburzeniami hematologicznymi.

Małopłytkowość

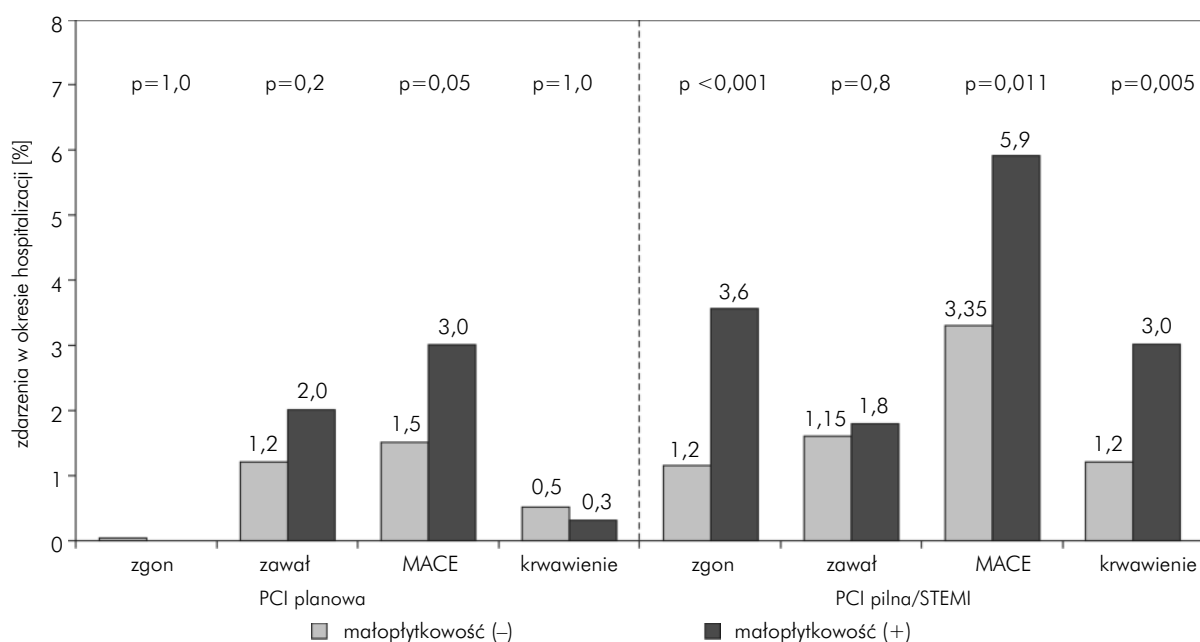
Małopłytkowość to wystąpienie obniżonej <150 tys./ μ l liczby płytek krwi. Klasyfikację małopłytkowości w zależności od liczby płytek krwi przedstawia tabela 1. Stopień nasilenia małopłytkowości koreluje z ryzykiem wystąpienia powikłań krwotocznych i niedokrwienych. Ogólnie, im mniejsza liczba płytek krwi, tym większe ryzyko powikłań krwotocznych i niedokrwienych. Stwierdzana zależność nie ma jednak charakteru liniowego i jest warunkowana etiologią małopłytkowości. Przykładowo zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. *thrombotic thrombocytopenic purpura*, TTP), małopłytkowość poheparynowa (ang. *heparin-induced thrombocytopenia*, HIT) oraz zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (ang. *disseminated intravascular coagulation*,

Tabela 1. Klasyfikacja małopłytkowości

Table 1. Thrombocytopenia classification

Liczba płytek krwi/ μ l	Małopłytkowość	Ryzyko powikłań krwotocznych
100–150 tys.	łagodna (ang. <i>mild</i>)	najczęściej nie jest podwyższone, zależne od etiologii
50–100 tys.	umiarkowana (ang. <i>moderate</i>)	wzrost ryzyka krwawień przy zabiegach operacyjnych
20–50 tys.	ciężka (ang. <i>severe</i>)	krwawienie przy niewielkim urazie
<20 tys.	głęboka (ang. <i>profound</i>)	krwawienia spontaniczne (w tym wewnątrzczaszkowe)

Adres do korespondencji/Corresponding author: dr hab. n. med. Dariusz Dudek, Zakład Hemodynamiki i Angiokardiografii, *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego, ul. Kopernika 17, 31-501 Kraków, tel.: +48 12 424 71 85, faks: +48 12 424 71 84, e-mail: mcdudek@cyf-kr.edu.pl



Ryc. 1. Małopłytkowość przy przyjęciu a częstość incydentów sercowo-naczyniowych i dużych krwawień u chorych poddawanych PCI w zależności od rozpoznania (n=11 021) [1]

PCI – przeszłona interwencja wieńcowa, STEMI – zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, MACE – duże incydenty sercowo-naczyniowe (zgon, zawał lub ponowna rewaskularyzacja)

Fig. 1. Thrombocytopenia on admission and frequency of major cardio-vascular events and major bleedings in patients undergoing PCI stratified by diagnosis (n=11 021) [1]

PCI – percutaneous coronary intervention, STEMI – ST-segment elevation myocardial infarction, MACE – major adverse cardio-vascular events (death, myocardial infarction or repeated revascularisation)

DIC) mogą wiązać się z wybitnie podwyższonym ryzykiem powikłań zakrzepowych, w przeciwieństwie do immunologicznej plamicy małopłytkowej (ang. *immune thrombocytopenic purpura*, ITP) i większości pozostałych małopłytkowości przebiegających ze zwiększonym ryzykiem krwawień. Małopłytkowość stwierdza się stosunkowo często wśród chorych kierowanych w celu diagnostyki i leczenia inwazyjnego. Przykładowo w rejestrze kolejnych 11 021 chorych poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) małopłytkowość (liczba płytek <150 tys./ μ l) o różnej etiologii przy przyjęciu stwierdzono u 5,9% chorych [1]. Była ona obserwowana częściej u osób starszych, płci męskiej, palaczy tytoniu, u chorych na cukrzycę, z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca, z chorobą wielonaczyniową oraz po przebyłym zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego. Obecność małopłytkowości wiązała się ze zwiększonym ryzykiem powikłań niedokrwienych i krwotocznych w okresie hospitalizacji [małopłytkowość (-) vs małopłytkowość (+): zgon 0,6 vs 1,9%, $p < 0,001$; duże incydenty sercowo-naczyniowe 2,5 vs 4,5%, $p = 0,001$; duże krwawienie 0,8 vs 1,7%, $p = 0,025$]. Co istotne, stanowiła ona niezależny czynnik ryzyka zgonu w okresie hospitalizacji (2-krotny wzrost ryzyka). Ponadto częstość incydentów niedokrwienych i krwotocznych była wyższa u osób z bardziej nasiloną małopłytkowością (liczba pły-

tek <100 tys./ μ l) niż u osób z liczbą płytek 100–150 tys./ μ l. Wpływ małopłytkowości na rokowanie był bardziej wyraźny u chorych poddawanych PCI w ostrym zespole wieńcowym niż w stabilnej dławicy piersiowej (ryc. 1.) [1]. Podobnie w badaniu HORIZONS in AMI, które objęło chorych z ostrym zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) poddawanych pierwotnej PCI, liczba płytek <150 tys./ μ l stwierdzana była przy przyjęciu do pracowni hemodynamiki w 4,2% przypadków [2]. Obecność małopłytkowości była związana ze zwiększonym ryzykiem zgonu (2,4 vs 6,3%; $p = 0,009$), zakrzepicy w stencie (2,2 vs 5,0%; $p = 0,056$), dużych incydentów sercowo-naczyniowych (5,2 vs 9,7%; $p = 0,02$), dużych powikłań krwotocznych (6,4 vs 11,1%; $p = 0,03$), małych powikłań krwotocznych (11,6 vs 17,5%; $p = 0,03$), przetoczenia krwi (2,6 vs 7,6%; $p = 0,002$) oraz wystąpienia łącznego punktu końcowego obejmującego zgon, zawał serca, duże krwawienie (tzw. zysk kliniczny netto 10,3 vs 18,1%, $p = 0,003$) w okresie 30-dniowej obserwacji. Ponadto u chorych z małopłytkowością przy przyjęciu częściej stwierdzano jej pogłębienie się w okresie hospitalizacji (ciężka małopłytkowość – liczba płytek <50 tys./ μ l) – 0,6 vs 6,9%, $p < 0,001$ [2]. Do chwili obecnej nie ma badań z randomizacją nakierowanych na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa określonych typów leków przeciwplatek i przeciwzakrzepowych u chorych z ostrym ze-

spotem wieńcowym i współistniejącą małopłytkowością. W badaniu Sarkiss i wsp., które objęło 70 chorych z ostrym zespołem wieńcowym oraz współistniejącą chorobą nowotworową, podanie kwasu acetylosalicylowego wiązało się z poprawą przeżycia w okresie 7 dni, bez wzrostu ryzyka krwawień zarówno u chorych z liczbą płytek < 100 tys./ μ l, jak i > 100 tys./ μ l [3]. Kwas acetylosalicylowy i klopidoogrel były stosowane również z powodzeniem w większości opisanych przypadków chorych z ITP poddawanych PCI w ostrym zespole wieńcowym (tab. 2.) [4–10]. W tych rzadkich przypadkach wykonanie skutecznego PCI jest możliwe nawet przy bardzo niskich liczbach płytek krwi, przy czym konieczne wydaje się szczególnie ścisłe monitorowanie leczenia przeciwzakrzepowego, ewentualnie w uzasadnionych przypadkach ograniczenie stosowania leków przeciwplatek i przeciwzakrzepowych oraz zastosowanie dostępu promieniowego w celu redukcji ryzyka krwawień związanych z miejscem wkłucia. Preferowane może być również wykonanie optymalnej angioplastyki balonowej (unikanie implantacji stentu) lub też implantacja stentu metalowego zamiast stentu pokrywanego lekiem antymitotycznym, szczególnie jeśli przedłużona terapia przeciwplatekowa jest przeciwwskazana. Interdyscyplinarna współpraca (kardiolog ↔ hematolog) może pozwolić na określenie optymalnego modelu terapii przeciwplatekowej po ostrym zespole wieńcowym.

Małopłytkowości polekowe

Wystąpienie małopłytkowości w trakcie hospitalizacji u chorych z ostrym zespołem wieńcowym może być następstwem stosowanego leczenia przeciwzakrzepowego – heparyna, bądź też przeciwplatekowego – inhibitory re-

ceptora platekowego GP IIb/IIIa, rzadziej klopidoogrel (tab. 3.). Przykładowo w badaniu CADILLAC, które objęło 1975 chorych ze STEMI, wystąpienie małopłytkowości (< 100 tys./ μ l) w trakcie hospitalizacji stwierdzono w 2,5% przypadków [11]. Niezależnymi czynnikami ryzyka jej wystąpienia były: cukrzyca niewymagająca stosowania insuliny, niski wskaźnik masy ciała, uprzednia terapia statyną, brak wcześniejszego leczenia aspiryną oraz zastosowanie abciximabu. Innym czynnikiem ryzyka wystąpienia nabytej małopłytkowości jest zaawansowany wiek. Przykładowo w badaniu HORIZONS in AMI ryzyko wystąpienia małopłytkowości było istotnie wyższe w grupie osób starszych (liczba płytek krwi < 150 tys./ μ l: wiek \leq 60,2 vs > 60,2 roku – 10,1 vs 19,3%, $p < 0,001$; liczba płytek krwi < 50 tys./ μ l: wiek \leq 60,2 vs > 60,2 roku – 0,4 vs 1,2%, $p = 0,007$) [12].

W cytowanym powyżej badaniu CADILLAC małopłytkowość stwierdzano u 3,2% chorych leczonych abciximabem w porównaniu z 1,7% chorych nieotrzymujących abciximabu ($p = 0,04$). Co istotne, wystąpienie małopłytkowości wiązało się ze wzrostem ryzyka zgonu (1,2 vs 8,0%, $p = 0,004$) oraz ciężkiego/umiarkowanego krwawienia (2,7 vs 10,0%, $p = 0,013$) w okresie hospitalizacji, a także istotnym wydłużeniem czasu jej trwania. Ten niekorzystny efekt (wzrost śmiertelności i częstości incydentów sercowo-naczyniowych) utrzymywał się w obserwacji 30-dniowej i rocznej. Co ciekawe, wystąpienie małopłytkowości wśród chorych leczonych abciximabem wiązało się jedynie ze wzrostem ryzyka krwawień, bez wzrostu ryzyka powikłań niedokrwiennych. Odwrotną zależność obserwowano wśród chorych z nabytą małopłytkowością nieotrzymujących abciximabu (wzrost śmiertel-

Tabela 2. Opisy przypadków przeszłokornej interwencji wieńcowej w ostrym zespole wieńcowym w immunologicznej plamicy małopłytkowej

Table 2. Case reports on percutaneous coronary intervention in acute coronary syndrome in patients with immune thrombocytopenic purpura

Autor badania	Diagnoza	Liczba płytek/ μ l	Naczynie	Dostęp	Stent	Kwas acetylosalicylowy	Klopidoogrel	Powikłania
Caputo RP [4]	UA	3 tys.	LAD	promieniowy	tak	tak	tak	brak
Fong MC [5]	UA	-	LAD	promieniowy	tak	tak	tak	brak
Marques LG [6]	UA	8 tys.	Cx, LAD	ramienny (zaszcycie chirurgiczne)	tak	nie	nie	brak
Gracia MC [7]	STEMI	39 tys.	LAD	udowy (system zamykający AngioSeal)	tak	tak	tak	brak
Kikuchi S [8]	STEMI	22 tys.	LAD	-	tak	tak	tiklopidyna	brak
Kim JH [9]	STEMI	21 tys.	RCA	udowy	tak	tak	tak	brak
Fuchi T [10]	STEMI	59 tys.	LAD	udowy	nie	nie	nie	krwiak, ponowny zabieg PCI

Cx – gałąź okalająca lewej tętnicy wieńcowej, LAD – gałąź międzykomarowa przednia lewej tętnicy wieńcowej, RCA – prawa tętnica wieńcowa, STEMI – zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, UA – niestabilna dusznica bolesna

Cx – circumflex coronary artery, LAD – left anterior descending coronary artery, PCI – percutaneous coronary intervention, RCA – right coronary artery, STEMI – ST-segment elevation myocardial infarction, UA – unstable angina

Tabela 3. Charakterystyka, zalecenia diagnostyczne i terapeutyczne w różnych rodzajach małopłytkowości**Table 3.** Characteristics, diagnostic and therapeutic recommendations in different types of thrombocytopenia

Rodzaj małopłytkowości	Charakterystyka	Diagnostyka	Leczenie
Rzekoma	<ul style="list-style-type: none"> • <i>in vitro</i> • indukowana antykoagulantem 	<ul style="list-style-type: none"> • zastosowanie innego antykoagulanta • zjawisko satelitów w rozmazie 	<ul style="list-style-type: none"> • nie wymaga
Małopłytkowość poheparynowa (HIT) typu I	<ul style="list-style-type: none"> • 10–20% leczonych • mechanizmy nieimmunologiczne, związana z efektem proagregacyjnym heparyny • w okresie pierwszych 2 dni od rozpoczęcia terapii heparyną • umiarkowany spadek liczby płytek krwi (na ogół > 100 tys./μl) • spontaniczny powrót liczby płytek krwi do normy pomimo kontynuowania leczenia heparyną 	<ul style="list-style-type: none"> • brak przeciwciał przeciw kompleksowi heparyna-czynnik płytkowy 4 	<ul style="list-style-type: none"> • nie wymaga
Małopłytkowość poheparynowa (HIT) typu II	<ul style="list-style-type: none"> • 0,3–3% leczonych, rzadko przy zastosowaniu heparyny drobnocząsteczkowej • związana z odczynem immunologicznym • w okresie 4–10 dni od rozpoczęcia terapii heparyną lub kilka godzin w razie ponownej ekspozycji • 20–40-krotny wzrost ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych 	<ul style="list-style-type: none"> • obecność przeciwciał przeciw kompleksowi heparyna-czynnik płytkowy 4 	<ul style="list-style-type: none"> • natychmiastowe wstrzymanie podawania heparyny (trwałe przeciwwskazanie do jej stosowania) • zamiana na inny lek przeciwzakrzepowy • unikanie przetoczeń płytek krwi
Indukowana inhibitorem GP IIb/IIIa	<ul style="list-style-type: none"> • związana z odczynem immunologicznym • w okresie kilku godzin od rozpoczęcia terapii (abciximab) • powikłania krwotoczne 	<ul style="list-style-type: none"> • brak przeciwciał przeciw kompleksowi heparyna-czynnik płytkowy 4 	<ul style="list-style-type: none"> • natychmiastowe wstrzymanie podawania inhibitora GP IIb/IIIa • zamiana na bivalirudynę • przetoczenie płytek krwi, jeśli jest wymagane

ności, wzrost częstości incydentów sercowo-naczyniowych, brak wzrostu ryzyka krwawienia). Stosunkowo niska liczebność badanych grup i stwierdzanych zdarzeń niepożądanym nie pozwala jednak na jednoznaczną ocenę powyższych wyników [11]. Częstość nabytej małopłytkowości w rejestrze chorych ze STEMI (EUROTRANSFER) była niższa niż raportowana w badaniach z randomizacją i wynosiła 0,4%, a stwierdzana częstość była nieistotnie wyższa wśród chorych leczonych abciximabem w porównaniu z osobami nieotrzymującymi tego leku [13]. Również w tym rejestrze wystąpienie małopłytkowości wiązało się ze wzrostem ryzyka zgonu w obserwacji rocznej (7,3 vs 57,1% $p=0,001$) – dane własne. Dodatkowo ryzyko małopłytkowości może być podwyższone w razie ponownego zastosowania abciximabu, w szczególności w okresie kilku, kilkunastu dni od pierwszego jego użycia. W rejestrze ReoPro Readministration Registry dotyczącym co najmniej 2-krotnego zastosowania abciximabu w trakcie zabiegów PCI u 4,6% chorych stwierdzona liczba płytek krwi była <100 tys./ μ l, natomiast w 2,4% przypadków <20 tys./ μ l [14]. Zwłaszcza częstość głębokiej trombocytopenii była zwiększona w odniesieniu do wyników wcześniejszych badań z randomizacją z jednokrotnym podaniem abciximabu. Tym samym przy rozważa-

niu ponownego zastosowania abciximabu, przykładowo w związku z wystąpieniem ponownego zawału serca lub też wykonywania planowego zabiegu PCI, należy brać pod uwagę zwiększone ryzyko wystąpienia małopłytkowości wynikające z jego podania. Ryzyko to może być szczególnie wyrażone, gdy odstęp pomiędzy podaniami abciximabu jest krótszy niż 30 dni [14]. Obserwowane ryzyko wystąpienia małopłytkowości jest ponadto niższe w przypadku innych inhibitorów GP IIb/IIIa (eptifibatyd, tirofiban) niż w przypadku abciximabu [15]. W dotychczasowych badaniach zastąpienie kombinacji heparyny i inhibitora GP IIb/IIIa bivalirudyną wiązało się z redukcją ryzyka wystąpienia krwawień i małopłytkowości oraz zbliżonym ryzykiem powikłań niedokrwiennych zarówno u chorych z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST [16], jak też w STEMI [17].

Ważnym aspektem diagnostyki małopłytkowości związanej z podaniem inhibitorów GP IIb/IIIa jest małopłytkowość rzekoma (pseudotrombocytopenia). Jest ona artefaktem laboratoryjnym związanym z aglutynacją płytek we krwi pobranej do próbkówki z EDTA. Najczęściej czynnikiem aglutynującym są przeciwciała skierowane przeciwko fragmentowi glikoproteiny powierzchniowej IIb płytki krwi. W celu weryfikacji rozpoznania konieczne jest

oznaczenie liczby płytek we krwi pobranej do próbówki z cytrynianem lub heparyną, gdzie stwierdza się ich prawidłową liczbę, lub też wykonanie rozmazu krwi obwodowej. Niekiedy przyczyną małopłytkowości rzekomej może być też obecność płytek olbrzymich, niezliczanych przez automatyczny analizator hematologiczny, wiązanie się płytek z neutrofilami czy też obecność zimnych aglutynin. Małopłytkowość rzekoma może odpowiadać nawet za jedną trzecią przypadków zmniejszonej liczby płytek krwi wśród chorych poddawanych PCI leczonych abciksamem [18]. Co istotne, jej wystąpienie nie wiąże się z pogorszeniem rokowania klinicznego.

Groźnym powikłaniem związanym z przedłużonym zastosowaniem heparyn, w szczególności heparyny niefrakcjonowanej, jest małopłytkowość poheparynowa (tab. 3.) [15, 19–21]. Wystąpienie HIT typu II (nazywanej częściej po prostu HIT) można podejrzewać u chorego, który otrzymuje heparynę przez co najmniej kilka dni lub niedawno otrzymywał heparynę oraz stwierdzono u niego spadek liczby płytek <150 tys./ μ l lub spadek $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej, a także u którego wystąpił epizod zakrzepowo-zatorowy, zmiany skórne w miejscu wstrzyknięcia lub ostra reakcja ogólnoustrojowa w postaci dreszczy, ostrej niewydolności oddechowej i niewydolności serca. Badaniem potwierdzającym rozpoznanie jest wykazanie obecności przeciwciał przeciw kompleksowi heparyna-czynnik płytkowy 4. Niekiedy przydatne mogą być testy czynnościowe płytek krwi – ocena uwalniania serotoniny z płytek oraz ocena agregacji płytek krwi indukowanej heparyną. W przypadku HIT bezwzględnie należy przerwać stosowanie heparyny. Włączenie acenokumarolu powinno być odroczone do momentu powrotu wartości płytek krwi do normy [19, 21]. Ocena kliniczna powinna obejmować również wykluczenie obecności zakrzepicy żył głębokich. Przetaczanie płytek krwi należy zastosować w uzasadnionych przypadkach ciężkich krwawień [20]. Co istotne, wystąpienie HIT wiąże się z wysokim ryzykiem zgonu i powikłań zakrzepowych, głównie zatorowości płucnej. Ryzyko tych powikłań może sięgać nawet 30% [19].

U chorych leczonych kombinacją heparyny i inhibitora GP IIb/IIIa wskazane jest wykonanie morfologii krwi w okresie 2–4 oraz 24 godzin od podania inhibitora GP IIb/IIIa. W razie stwierdzenia małopłytkowości ze spadkiem liczby płytek krwi <50 tys./ μ l należy przerwać podawanie heparyny i wlew inhibitora GP IIb/IIIa (jeśli jest kontynuowany, dotyczy to głównie inhibitorów drobnocząsteczkowych) do momentu wykluczenia małopłytkowości rzekomej oraz HIT typu II. Przy liczbie płytek <10 – 20 tys./ μ l lub w razie wystąpienia czynnego krwawienia należy rozważyć również przerwanie terapii kwasem acetylosalicylowym i kłopidogrelem. Jeśli potwierdzi się rozpoznanie małopłytkowości rzekomej, leczenie heparyną i inhibitorem GP IIb/IIIa może być kontynuowane, przy czym zalecane jest dalsze ścisłe monitorowanie

liczby płytek krwi. W przypadku „prawdziwej” małopłytkowości kolejnym krokiem jest potwierdzenie lub wykluczenie rozpoznania HIT typu II. Obecność przeciwciał przeciw kompleksowi heparyna-czynnik płytkowy 4 pozwala na potwierdzenie jego obecności. W tej sytuacji heparynę należy zastąpić biwalirudyną lub innym bezpośrednim inhibitorem trombiny. Leczenie inhibitorem GP IIb/IIIa może być kontynuowane lub wznowione pod warunkiem ścisłej kontroli liczby płytek krwi. W razie braku przeciwciał przeciw kompleksowi heparyna-czynnik płytkowy można postawić rozpoznanie małopłytkowości związanej z podaniem inhibitora GP IIb/IIIa, wówczas leczenie heparyną może być kontynuowane lub wznowione pod warunkiem ścisłej kontroli liczby płytek krwi [15].

Biwalirudyna jest leczeniem z wyboru dla chorych z wywiadem w kierunku wystąpienia HIT. U chorych z potwierdzoną małopłytkowością związaną z podaniem abciksimabu można zastosować drobnocząsteczkowe inhibitory GP IIb/IIIa (eptifibatyd, tirofiban) [15, 22]. Do chwili obecnej nie ma danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa zastosowania abciksimabu u chorych z wywiadem małopłytkowości po podaniu eptifibatydu lub tirofibanu [15].

Zakrzepowa plamica małopłytkowa

Stosunkowo rzadkim powikłaniem związanym z zastosowaniem leków z grupy tienopirydyn (kłopidogrel, tiklopidyna) jest wystąpienie TTP. Manifestuje się ona jako ciężka małopłytkowość, anemia hemolityczna, niewydolność nerek oraz obecność zaburzeń neurologicznych, które są następstwem wewnątrznaczyniowego powstawania agregatów płytkowych [23]. Częstość występowania TTP po zastosowaniu tiklopidyny wynosi 1 na 5000 przypadków i jest jeszcze niższa po zastosowaniu kłopidogrelu [23, 24]. Po podaniu kłopidogrelu może się ona ujawnić w okresie <2 tygodni od rozpoczęcia terapii, w przeciwieństwie do tiklopidyny, po podaniu której to powikłanie występuje później (2–12 tygodni) [23, 25]. Leczeniem z wyboru pozostaje przetoczenie świeżo mrożonego osocza, przy czym rokowanie mimo zastosowania tego rodzaju terapii jest niekorzystne (śmiertelność około 20%). Ponadto u chorych przyjmowanych z powodu wystąpienia TTP stosunkowo często mogą być stwierdzane cechy niedokrwienia mięśnia sercowego (zmiany odcinka ST w zapisie elektrokardiograficznym, podwyższone wskaźniki nekrotyczne mięśnia sercowego), przy czym nie są one związane z obecnością choroby niedokrwiennej serca [26, 27].

Nadpłytkowość

Nadpłytkowość samoistna jest zespołem mieloproliferacyjnym cechującym się znacznie zwiększoną liczbą płytek krwi i wzmożoną proliferacją megakariocytów w szpiku. Może się ona ujawniać w postaci zakrzepicy w obrębie tętnic i/lub żył, przy czym stosunkowo rzadko zakrzepica dotyczy tętnic wieńcowych i manifestuje się ja-

ko ostry zespół wieńcowy. Zamknięcie tętnicy w tych przypadkach może nie mieć podłoża miażdżycowego [28]. W razie bardzo wysokiej wartości liczby płytek krwi (>1500 tys./ μ l) należy spodziewać się również podwyższonego ryzyka powikłań krwotocznych jako następstwa zaburzenia ich funkcji. Towarzysząca nadpłytkowość może być stwierdzana również w przebiegu innych zespołów mieloproliferacyjnych – czerwienicy prawdziwej, przewlekłej białaczki szpikowej, samoistnego włóknienia szpiku. W większości opisanych przypadków PCI, w tym w ostrym zespole wieńcowym u chorych z nadpłytkowością, z powodzeniem stosowano: stenty wieńcowe, kwas acetylosalicylowy, kłopidogrel, inhibitory GP IIb/IIIa oraz leczenie cytostatyczne (hydroksymocznik) [28–30]. Doesch i wsp. opisali chorego z nadpłytkowością samoistną (wyjściowa liczba płytek krwi 1270 tys./ μ l) i STEMI leczonego pierwotną PCI z implantacją stentu w zakresie prawej tętnicy wieńcowej (kwas acetylosalicylowy 500 mg, kłopidogrel 600 mg, heparyna niefrakcjonowana 5000 U, abciximab) [30]. U chorego stwierdzono upośledzoną odpowiedź na leczenie kłopidogrelem (stopień zahamowania agregacji płytek krwi <30%). Zdecydowano o zastosowaniu wysokiej dawki (150 mg/dobę) kłopidogrelu w terapii przewlekłej i nie obserwowano wystąpienia incydentów niedokrwienych i krwotocznych. Może to wskazywać na przydatność testów funkcji płytek krwi w optymalizacji terapii przeciwplatekowej w tej grupie chorych. Wydaje się, że podstawowe znaczenie dla redukcji ryzyka kolejnych incydentów ma również ścisła kontrola hematologiczna i prowadzenie leczenia cytoredukcyjnego [28–30].

Niedokrwistość

Jednym z najczęstszych schorzeń hematologicznych stwierdzanych u osób z ostrym zespołem wieńcowym kierowanych do leczenia inwazyjnego jest niedokrwistość (anemia). Niedokrwistość to zgodnie z kryteriami WHO zmniejszenie stężenia hemoglobiny <13 g/dl lub hematokrytu <39% u mężczyzn oraz hemoglobiny <12 g/dl lub hematokrytu <36% u kobiet. Za ciężką niedokrwistość przyjmuje się wartość hemoglobiny 6,5–7,9 g/dl, natomiast za anemię zagrażającą życiu stężenie <6,5 g/dl. Wśród chorych ze STEMI przy przyjęciu była ona stwierdzana w 10,5% przypadków w badaniu HORIZONS in AMI [17] i 12,8% w badaniu CADILLAC [31]. Obecność niedokrwistości przy przyjęciu wiązała się ze zwiększonym ryzykiem zgonu (w trakcie hospitalizacji: 4,6 vs 1,1%, $p < 0,001$; w okresie 30 dni: 5,8 vs 1,5%, $p < 0,001$; w okresie roku: 9,4 vs 3,5%, $p < 0,001$), dużego krwawienia (w trakcie hospitalizacji: 6,2 vs 2,4%, $p < 0,001$) i przetoczenia krwi (w trakcie hospitalizacji: 13,1 vs 3,1%, $p < 0,001$) [31]. Również w badaniu AUCITY niedokrwistość przy przyjęciu była niezależnym czynnikiem wystąpienia dużych powikłań krwotocznych [32]. Ostatnie ba-

dania potwierdziły, że wystąpienie krwawienia bądź też konieczność przetoczenia krwi u chorych z ostrym zespołem wieńcowym wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań niedokrwienych w obserwacji krótkoterminowej i odległej [32–36]. Wiele mechanizmów, przykładowo niedociśnienie tętnicze, następcza niedokrwistość, nieefektywne dostarczenie tlenu, obkurczenie naczyń, dysfunkcja płytek krwi i zwiększona odpowiedź zapalna, może tłumaczyć związek pomiędzy wystąpieniem powikłań krwotocznych i niedokrwienych. Duże krwawienie może prowadzić również do wczesnego przerwania leczenia przeciwzakrzepowego oraz zaprzestania stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej, co z kolei może zwiększać ryzyko zgonu i zawału serca u chorych po ostrym zespole wieńcowym [37]. W rejestrze 67 051 chorych ze STEMI niedokrwistość przy przyjęciu stwierdzono w 6,9% przypadków [38]. Przetoczenia krwi dokonano u 22,3% chorych z niedokrwistością, przy czym wiązało się ono z istotnym wzrostem ryzyka zgonu w okresie hospitalizacji (14,52 vs 3,01%, $p < 0,001$, skorygowane ryzyko 2,02). W świetle dostępnych danych wydaje się, że częstość przetoczeń krwi u chorych z ostrym zespołem wieńcowym powinna być ograniczona, szczególnie wśród chorych stabilnych hemodynamicznie lub z niskimi wartościami hemoglobiny w przebiegu przewlekłej niedokrwistości. Do chwili obecnej graniczny poziom hemoglobiny i hematokrytu wskazujący jednoznacznie na konieczność przetoczenia krwi czy też możliwość jego uniknięcia w ostrym zespole wieńcowym nie jest jednak ściśle określony. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dla diagnostyki i leczenia ostrych zespołów wieńcowych bez uniesienia odcinka ST wskazują, że u chorych z ostrym zespołem wieńcowym stabilnych hemodynamicznie z poziomem hemoglobiny >8,0 g/dl lub hematokrytu >25% przetoczenie krwi nie powinno być zalecane [39]. Ważne dla prowadzenia chorego, w tym dla ustalenia możliwości długotrwałej terapii przeciwplatekowej po ostrym zespole wieńcowym, wydaje się określenie przyczyny i ukierunkowane leczenie niedokrwistości.

Czerwienica prawdziwa

Czerwienica prawdziwa jest zespołem mieloproliferacyjnym cechującym się znacznym zwiększeniem liczby erytrocytów, któremu towarzyszy zwiększone wytwarzanie leukocytów i płytek krwi. Chorzy z czerwienicą prawdziwą charakteryzują się podwyższonym ryzykiem krwawień. Jednak w około 50% przypadków w jej przebiegu stwierdza się obecność współistniejącej nadpłytkowości, która może prowadzić do stanu nadkrzepliwości i wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego. U chorych z czerwienicą prawdziwą potwierdzono istotną korzyść z zastosowania kwasu acetylosalicylowego w prewencji pierwotnej. Przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego w dawce 100 mg/dobę wiązało się z redukcją ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-

-naczyniowych, zawału serca i udaru mózgu (ryzyko względne 0,41, $p=0,09$) oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca, udaru mózgu, zatorowości płucnej i zakrzepicy dużych żył (ryzyko względne 0,40, $p=0,03$), bez istotnego wzrostu ryzyka krwawień (ryzyko względne 1,62, NS). Zastosowanie kwasu acetylosalicylowego może być jednak przeciwwskazane u chorych z liczbą płytek >1500 tys./ μl , a także w nabytej chorobie von Willebranda, która może wystąpić w przebiegu nadpłytkowości i czerwienicy prawdziwej. Do chwili obecnej opisano pojedyncze przypadki wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego, w tym leczonego interwencyjnie, wśród chorych z czerwienicą prawdziwą [40–42]. Co istotne, chorzy ci mogą charakteryzować się zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakrzepicy w stencie w obserwacji odległej [40, 42]. Przykładowo Zavalloni i wsp. opisali przypadek reokluzji naczynia w obrębie stentu u kobiety z czerwienicą prawdziwą stosującej leczenie skojarzone kwasem acetylosalicylowym, tiklopidyną i warfaryną (INR 2,5–3,5), która wystąpiła w momencie zaprzestania leczenia przeciwzakrzepowego warfaryną [40]. Przymuszalnie ścisła kontrola liczby płytek krwi i poziomu hematokrytu (upusty krwi, leczenie cytoredukcyjne) może wiązać się z redukcją ryzyka kolejnych incydentów wieńcowych.

Niedobory osoczowych czynników krzepnięcia

Kolejnym problemem jest leczenie chorych z ostrym zespołem wieńcowym i współistniejącymi niedoborami osoczowych czynników krzepnięcia krwi. Ta grupa chorych charakteryzuje się szczególnie wysokim ryzykiem powikłań krwotocznych. Ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego wśród osób z niedoborem czynnika VIII (hemofilia A) wydaje się ograniczone w związku z upośledzonym formowaniem zakrzepów tętnicznych oraz wyraźnie skróconym czasem przeżycia tych chorych [43, 44]. W większości z opisanych przypadków wystąpienie zawału serca wśród chorych z hemofilią A wykazywało związek czasowy z podaniem rekombinowanych czynników krzepnięcia (w trakcie lub wkrótce po zakończeniu infuzji), przy czym częściej dotyczyło to zastosowania koncentratu aktywowanych i nieaktywowanych czynników zespołu protrombiny lub preparatów rekombinowanego czynnika VIIa w porównaniu z rekombinowanym czynnikiem VIII [44]. Podobną zależność stwierdzono również wśród chorych z niedoborem czynnika IX (hemofilia B) [45]. Do chwili obecnej opisano pojedyncze przypadki wykonania skutecznego zabiegu PCI w ostrym zespole wieńcowym, w tym zawału serca, wśród chorych z niedoborem czynnika VIII [43, 46], IX [47], XI [48], XIII [49] i czynnika von Willebranda [50]. Specyficzny dla PCI sposób dawkowania rekombinowanych czynników krzepnięcia i zalecany docelowy poziom ich aktywności nie został określony. Przyjmuje się, że powinien on wynosić 80–100% normy dla czynnika VIII i 50–80% normy dla czynnika IX, co odpowiada poziomom zalecanym w przy-

padku wykonywania zabiegów operacyjnych. Leczenie powinno być prowadzone w ścisłej współpracy z ośrodkiem specjalistycznym, przy zapewnieniu odpowiedniej ilości rekombinowanych czynników krzepnięcia. W przedstawionych przypadkach uzupełniające leczenie farmakologiczne obejmowało leki przeciwplatekcyjne (kwas acetylosalicylowy, kłopidogrel), heparynę niefrakcjonowaną, biwalirudynę lub nie stosowano leków przeciwzakrzepowych. W dwóch przypadkach zastosowano inhibitor GP IIb/IIIa.

Niedobór osoczowych czynników krzepnięcia może mieć również charakter nabyty i może być związany z niedoborem witaminy K, stosowaniem zbyt wysokich dawek antagonistów witaminy K czy też zaburzeniem ich syntezy w przebiegu chorób wątroby. Wartości INR $>1,6$ – $1,8$, uznawane za wartość graniczną dla dostępu udowego, nie powinny być powodem zaniechania leczenia reperfuzyjnego w ostrym zawału serca. W tych przypadkach dostęp promieniowy powinien być preferowany w celu ograniczenia ryzyka powikłań krwotocznych związanych z miejscem wkłucia.

Podsumowanie

W przypadkach ostrego zespołu wieńcowego ze współistniejącymi zaburzeniami hematologicznymi preferowanym postępowaniem jest wykonanie diagnostyki inwazyjnej i ewentualnie PCI. W celu redukcji ryzyka powikłań krwotocznych wskazane jest wykonywanie zabiegów z dostępu przez tętnicę promieniową. Wymagana jest również redukcja oraz ścisłe monitorowanie efektu stosowanych dawek heparyny. Wystąpienie małopłytkowości indukowanej inhibitorem GP IIb/IIIa dotyczy głównie podania abciximabu (jest niższe w przypadku inhibitorów drobnocząsteczkowych), a ryzyko jego wystąpienia może być podwyższone w razie jego ponownego użycia. Zastosowanie biwalirudyny może wiązać się z niższym ryzykiem krwawień i wystąpienia małopłytkowości w odniesieniu do połączenia heparyny i inhibitora GP IIb/IIIa. W niektórych pracowniach kardiologii interwencyjnej, szczególnie w Stanach Zjednoczonych, użycie biwalirudyny jest postępowaniem z wyboru u chorych z małopłytkowością (<150 tys./ μl) stwierdzaną przy przyjęciu. W rzadkich przypadkach konieczne, a jednocześnie możliwe jest wykonanie PCI bez osłony leków przeciwzakrzepowych. W większości cytowanych przypadków, w tym również chorych z bardzo wysokim ryzykiem krwawień, stosowano z powodzeniem połączenie kwasu acetylosalicylowego i kłopidogrelu. Testy pozwalające na ocenę funkcji płytek krwi, w tym odpowiedzi na stosowane leczenie przeciwplatekcyjne, mogą być przydatne w optymalizacji terapii. Uzasadnione jest ponadto ograniczenie częstości przetoczeń krwi u chorych z ostrym zespołem wieńcowym, przy czym decyzja o przetoczeniu powinna być podejmowana indywidualnie po uwzględnieniu objawów klinicznych. Wydaje się, że wśród chorych stabil-

nych hemodynamicznie, ze stężeniem hemoglobiny $>8,0$ g/dl lub hematokrytem $>25\%$ przetoczenie krwi nie powinno być zalecane. Leczenie tej specyficznej grupy chorych powinno być prowadzone w ścisłej współpracy z ośrodkami hematologii. Diagnostyka i leczenie hematologiczne mogą być szczególnie istotne dla poprawy osiągniętych wyników bezpośrednich i odległych PCI.

Piśmiennictwo

1. Overgaard CB, Ivanov J, Seidelin PH i wsp. Thrombocytopenia at baseline is a predictor of in-hospital mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2008; 156: 120-124.
2. Aoki J, Dangas G, Mehran R i wsp. Impact of baseline thrombocytopenia in STEMI patients undergoing primary angioplasty (The HORIZONS-AMI Trial). *Eur Heart J* 2008; 29 (Abstract Supplement): 447.
3. Sarkiss MG, Yusuf SW, Warneke CL i wsp. Impact of aspirin therapy in cancer patients with thrombocytopenia and acute coronary syndromes. *Cancer* 2007; 109: 621-627.
4. Caputo RP, Abraham S, Churchill D. Transradial coronary stent placement in a patient with severe idiopathic autoimmune thrombocytopenic purpura. *J Invasive Cardiol* 2000; 12: 365-368.
5. Fong MC, Chen KC, Leu HB, Chen LC. Coronary revascularization in a patient with immune thrombocytopenic purpura. *J Chin Med Assoc* 2006; 69: 436-438.
6. Marques LG, Furukawa MK, Leitao TP i wsp. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arq Bras Cardiol* 2005; 84: 337-339.
7. Gracia MC, Cebollero IC, Lezcano JS i wsp. Invasive treatment performed for acute myocardial infarction in a patient with immune thrombocytopenic purpura. *Int J Cardiol* 2008; 127: e183-e185.
8. Kikuchi S, Hayashi Y, Fujioka S i wsp. A case of intracoronary stent implanted for acute myocardial infarction in an elderly patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 2002; 39: 88-93.
9. Kim JH, Park KU, Chun WJ i wsp. Primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction with idiopathic thrombocytopenic purpura: a case report. *J Korean Med Sci* 2006; 21: 355-357.
10. Fuchi T, Kondo T, Sase K, Takahashi M. Primary percutaneous transluminal coronary angioplasty performed for acute myocardial infarction in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Jpn Circ J* 1999; 63: 133-136.
11. Nikolsky E, Sadeghi HM, Efron MB i wsp. Impact of in-hospital acquired thrombocytopenia in patients undergoing primary PCI. *Am J Cardiol* 2005; 96: 474-481.
12. Dudek D, Zmudka K, Witzienbichler B i wsp. Impact of advanced age on the safety and effectiveness of bivalirudin in patients with acute myocardial infarction undergoing primary angioplasty: The HORIZONS AMI trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: B67.
13. Dudek D, Siudak Z, Janzon M i wsp. European registry on patients with ST-elevation myocardial infarction transferred for mechanical reperfusion with a special focus on early administration of abciximab-EUROTRANSFER Registry. *Am Heart J* 2008; DOI: 10.1016/j.ahj.2008.08.004.
14. Tcheng JE, Kereiakes DJ, Lincoff AM i wsp. Abciximab readministration: results of the ReoPro Readministration Registry. *Circulation* 2001; 104: 870-875.
15. Said SM, Hahn J, Schleyer E i wsp. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitor-induced thrombocytopenia: diagnosis and treatment. *Clin Res Cardiol* 2007; 96: 61-69.
16. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA i wsp. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 355: 2203-2216.
17. Stone GW, Witzienbichler B, Guagliumi G i wsp. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 358: 2218-2230.
18. Sane DC, Damaraju LV, Topol EJ i wsp. Occurrence and clinical significance of pseudothrombocytopenia during abciximab therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 75-83.
19. Das P, Ziada K, Steinhilber SR i wsp. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiovascular diseases. *Am Heart J* 2006; 152: 19-26.
20. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: diagnosis and management. *Circulation* 2004; 110: e454-e458.
21. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 340S-80S.
22. Tcheng JE. Clinical challenges of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor therapy: bleeding, reversal, thrombocytopenia, and retreatment. *Am Heart J* 2000; 139: S38-S45.
23. Matthai WH Jr. Thrombocytopenia in cardiovascular patients: diagnosis and management. *Chest* 2005; 127: 46S-52S.
24. Steinhilber SR, Tan WA, Foody JM, Topol EJ. Incidence and clinical course of thrombotic thrombocytopenic purpura due to ticlopidine following coronary stenting. EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *JAMA* 1999; 281: 806-810.
25. Hanke GJ. Clopidogrel and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet* 2000; 356: 269-270.
26. Wahla AS, Ruiz J, Noureddine N i wsp. Myocardial infarction in thrombotic thrombocytopenic purpura: a single-center experience and literature review. *Eur J Haematol* 2008; 81: 311-316.
27. Perez L, Ramappa P, Guzman JA. Myocardial injury in thrombotic thrombocytopenic purpura: a frequent, perplexing complication. *Int J Cardiol* 2008; 128: 257-260.
28. Daya SK, Gowda RM, Landis WA, Khan IA. Essential thrombocythemia-related acute ST-segment elevation myocardial infarction. A case report and literature review. *Angiology* 2004; 55: 319-323.
29. Chang H, Shim CY, Cheong JW i wsp. Coronary artery intervention after cytostatics treatment in unstable angina patient with essential thrombocythemia. A case report and literature review. *Korean J Intern Med* 2006; 21: 146-149.
30. Doesch C, Kramer B, Geisler T i wsp. Challenges in the treatment of patients with essential thrombocythemia and acute coronary syndrome. *J Thromb Thrombolysis* 2008; 25: 193-197.
31. Nikolsky E, Aymong ED, Halkin A i wsp. Impact of anemia in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: analysis from the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 547-553.
32. Manoukian SV, Feit F, Mehran R i wsp. Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1362-1368.
33. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA i wsp. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004; 292: 1555-1562.
34. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS i wsp. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1200-1206.
35. Feit F, Voeltz MD, Attubato MJ i wsp. Predictors and impact of major hemorrhage on mortality following percutaneous coronary intervention from the REPLACE-2 Trial. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1364-1369.
36. Ndrepepa G, Berger PB, Mehilli J i wsp. Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous coronary interventions: appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple end point. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 690-697.
37. Rao SV, Eikelboom JA, Granger CB i wsp. Bleeding and blood transfusion issues in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1193-1204.
38. Jani SM, Smith DE, Share D i wsp. Blood transfusion and in-hospital outcomes in anemic patients with myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Clin Cardiol* 2007; 30: 1149-1156.
39. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D i wsp. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598-1660.
40. Zavalloni D, Marsico F, Milone F, Presbitero P. Is conventional antiplatelet therapy for the prevention of coronary stent thrombosis always safe? A case report of a patient with polycythemia vera. *Ital Heart J* 2004; 5: 163-166.
41. Venegoni P, Schroth G. Myocardial infarction and polycythemia vera: how should we treat it? *Cathet Cardiovasc Diagn* 1994; 32: 259-261.
42. Goethals P, Evrard S, Dubois C. Recurrent coronary stent thrombosis. *Acta Cardiol* 2000; 55: 371-373.
43. 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: 240-241.

44. Girolami A, Ruzzon E, Fabris F i wsp. Myocardial infarction and other arterial occlusions in hemophilia A patients. A cardiological evaluation of all 42 cases reported in the literature. *Acta Haematol* 2006; 116: 120-125.
45. Girolami A, Randi ML, Ruzzon E i wsp. Myocardial infarction, other arterial thrombosis and invasive coronary procedures, in hemophilia B: a critical evaluation of reported cases. *J Thromb Thrombolysis* 2005; 20: 43-46.
46. Alsolaiman MM, Chang K, Arjomand H i wsp. Acute left anterior descending artery occlusion in a hemophilic A patient during recombinant factor VIII infusion: treatment with coronary angioplasty. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 50: 468-472.
47. Au WY, Jim MH, Lam CC. Unusual case of coronary artery disease in a patient with severe hemophilia B. *Am J Hematol* 2002; 69: 152-153.
48. Mungee S, Lapin R, Cavusoglu E i wsp. Percutaneous coronary intervention in a patient with congenital factor XI deficiency and acquired inhibitor. *Cardiology* 2007; 107: 69-72.
49. Szanto T, Salmela B, Makiperna A i wsp. Management of acute myocardial infarction in a patient with factor XIII deficiency using prophylactic factor replacement therapy. *Haemophilia* 2008; 14: 163-165.
50. James PR, de Belder AJ, Kenny MW. Successful percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction in von Willebrand's disease. *Haemophilia* 2002; 8: 826-827.