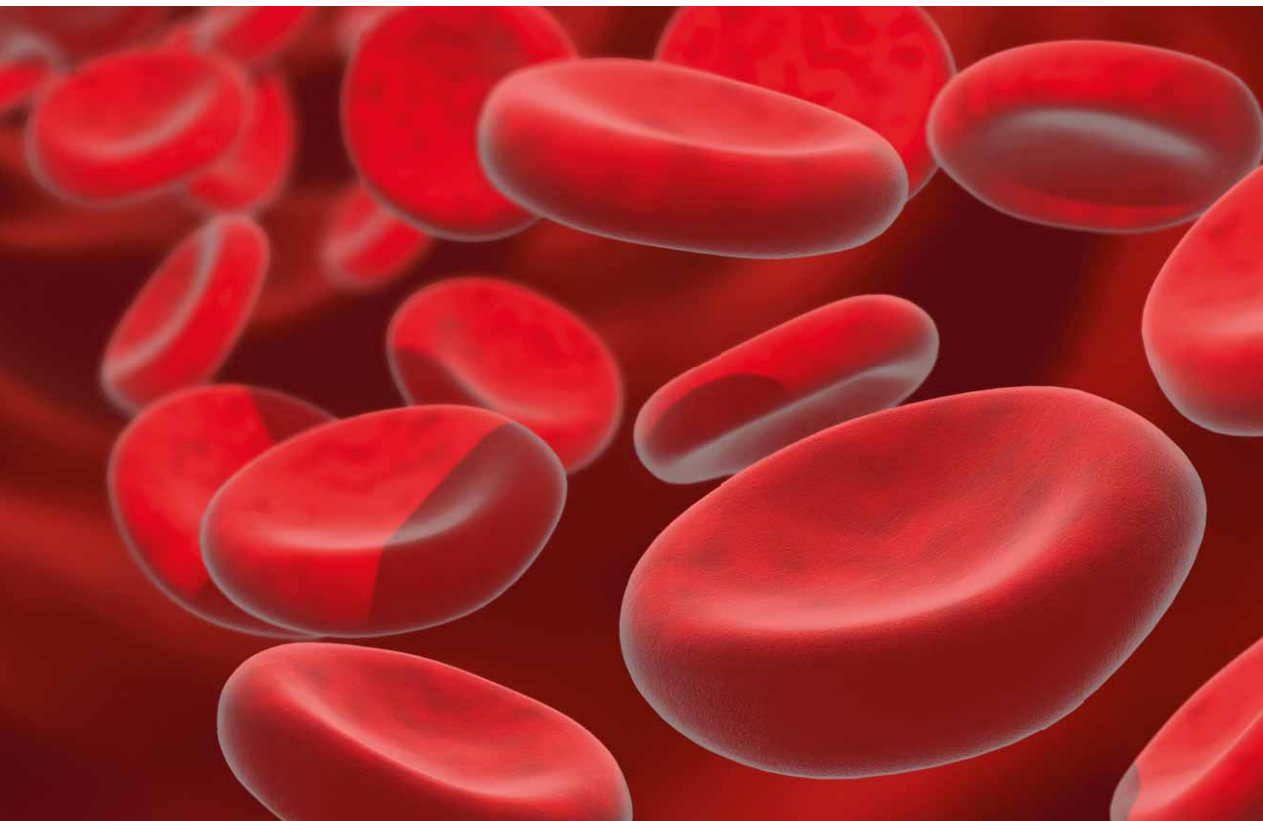


Petr Dulíček

Poruchy hemostázy v klinické praxi



Lečba ITP bez kompromisů

Doptelet[®] je indikován k léčbě primární chronické imunitní trombocytopenie (ITP) u dospělých pacientů, kteří jsou refrakterní na jiné typy léčby (např. kortikosteroidy, imunoglobuliny).¹



Perorální terapie s užíváním 1× denně či méně^{1,2}



Jednoduchá titrace: tablety o stejné síle 20 mg¹



Žádné restrikce pro složení stravy^{1,2}



Profil snášenlivosti srovnatelný s placebem^{1,2}



Doptelet[®] není asociován s hepatotoxicitou^{1,2}

KDYBYSTE LÉČILI SAMI SEBE, CO ZVOLÍTE?



Účinnost a bezpečnost s přípravkem ELIQUIS®¹

Eliquis®
apixaban

- Superiorita v prevenci CMP a SE vs. warfarin¹
- Superiorita ve snížení rizika výskytu závažného krvácení vs. warfarin¹

Zkrácená informace o přípravku: ELIQUIS® 2,5 mg a 5 mg potahované tablety. **Složení:** Léčivá látka apixabanum 2,5 mg nebo 5 mg v jedné potahované tabletě; pomocné látky se známým účinkem: 102,86/51,43 mg laktosy (tableta 5/2,5 mg); a další pomocné látky. **Indikace:** Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu. Prevence cévní mozkové příhody (CMP) a systémové embolie (SE) u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF) a s jedním nebo více rizikovými faktory, jako jsou předchozí cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA); věk > 75 let; hypertenze; diabetes mellitus; symptomatické srdeční selhání (třída NYHA > II). Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE), a prevence rekurentní DVT a PE u dospělých. **Dávkování a způsob podání:** Prevence VTE: 2,5 mg perorálně 2x denně. Počáteční dávka by měla být užita 12 až 24 hod po operaci. Doporučená délka léčby je 32 až 38 dní (náhrada kyčelního kloubu) a 10 až 14 dní (náhrada kolenního kloubu). Prevence CMP a SE u dospělých pacientů s NVAF: 5 mg perorálně 2x denně, snížená dávka 2,5 mg perorálně 2x denně při splnění kritérií pro redukcí dávky dle SPC. Pacienti podstupující kardioverzi mohou užít jednorázovou nasycovací dávku 10 mg nejméně 2 hod před výkonem. Léčba akutní DVT a léčba PE: 10 mg perorálně 2x denně prvních 7 dní; poté 5 mg perorálně 2x denně. Prevence rekurentní DVT a PE: 2,5 mg perorálně 2x denně po dokončení 6-ti měsíční léčby apixabanem nebo jiným antikoaguliem. Tablety přípravku Eliquis se zapíjejí vodou, užívají se bez závislosti na jídle a lze je také podat rozdrcené a rozmíchané v tekutině či v jablečném protlaku. **Podrobnosti k podání:** Podrobnosti viz SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, klinicky významné aktivní krvácení, jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení, léze nebo stav s významným rizikem závažného krvácení, souběžná léčba jinými antikoagulanci vyjma specifických případů viz SPC. **Zvláštní upozornění:** Doporučuje se, aby byl přípravek Eliquis používán s opatrností v podmínkách vyššího rizika krvácení. Podávání přípravku Eliquis se musí přerušit, jestliže se vyskytne závažné krvácení. Podrobnosti vysazení před elektivním výkonem viz SPC. Souběžné užívání přípravku Eliquis s antiagreganci zvyšuje riziko krvácení; při souběžné léčbě NSAID (včetně ASA) a SSRI/SNRI je třeba dbát zvýšené opatrnosti. Podrobnosti k podání u poruch ledvin a jater a hemodynamicky nestabilních pacientů viz SPC. Eliquis není doporučen u pacientů s trombózou v anamnéze, u nichž byl diagnostikován antifosfolipidový syndrom. Je-li u pacientů s nádorovým onemocněním zvažován apixaban k léčbě DVT nebo PE, je třeba pečlivě vyhodnotit přínosy léčby oproti jejím rizikům. **Interakce:** Užívání se nedoporučuje u pacientů, kteří současně užívají systémové silné inhibitory CYP3A4 a P-gp, jakými jsou např. azolová antymykotika a inhibitory HIV proteázy. Při současném podávání se slabšími inhibitory CYP3A4 a/nebo P-gp není nutná úprava dávky apixabanu. Při současném podávání apixabanu se silnými induktory CYP3A4 a P-gp není nutná žádná úprava dávky apixabanu, avšak silné induktory CYP3A4 a P-gp by se měly současně podávat s opatrností. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Užívání apixabanu v průběhu těhotenství se nedoporučuje. **Nežádoucí účinky:** Časté: krvácení (oční, z dásní, z úst, gastrointestinální, rektální, abnormální vaginální a urogenitální), hematomy, epistaxe, hematurie, kontuze, anémie, nauzea, kožní vyrážka, trombocytopenie, hypotenze, zvýšení gamaglutamyltransferázy a alaninaminotransferázy. **Předávkování:** Předávkování apixabanem může způsobit vyšší riziko krvácení. Je k dispozici látka ke zvrácení aktivity apixabanu proti faktoru Xa. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** Eliquis 2,5 mg: mimo jiné - 20, 60, 60x1 nebo 168 potahovaných tablet v blistru. Eliquis 5 mg: 28, 60 nebo 168 potahovaných tablet v blistru. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irsko. **Registrační číslo:** EU, E1/11/691/002-4.9.11.13.14. **Datum poslední revize textu:** 16.2.2022 Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se prosím seznámte s úplnou informací o přípravku.

CMP – cévní mozková příhoda, **SE** – systémová embolie

Reference: 1. Granger CB et al. N Engl J Med. 2011; 365: 981–992

PL-ELI-CZE-0454



Petr Dulíček

Poruchy hemostázy v klinické praxi

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.

doc. MUDr. Petr Dulíček, Ph.D.

Poruchy hemostázy v klinické praxi

Autor:

doc. MUDr. Petr Dulíček, Ph.D.

IV. interní hematologická klinika Lékařské fakulty v Hradci Králové Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Recenzenti:

MUDr. Alena Buliková, Ph.D.

Interní hematologická a onkologická klinika Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

Oddělení klinické hematologie Fakultní nemocnice Brno

MUDr. Jaromír Gumulec, Ph.D.

Klinika hematoonkologie Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařské fakulty Ostravské univerzity

Obrázky dodal autor. Obrázky 1.4, 1.18, 2.5, 2.8, 2.12, 2.15, 2.17, 2.25, 2.26, 3.2, 3.4, 3.26, 4.1 překreslil Jiří Hlaváček.

Obrázky 1.1, 1.2, 1.3, 2.6, 2.13 a 2.30 pocházejí z depositphotos.com.

Práce byla podpořena programem Cooperatio, vědní oblast ONCO.

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

Cover Photo © depositphotos.com, 2022

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2022

© Grada Publishing, a.s., 2022

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 8554. publikaci

Šéfredaktorka lékařské literatury MUDr. Michaela Lízlerová

Odpovědný redaktor Mgr. Michal Zlatoš

Sazba a zlom Radek Hrdlička

Počet stran 262

1. vydání, Praha 2022

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod a.s.

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplývají žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-4935-3 (ePub)

ISBN 978-80-271-4934-6 (pdf)

ISBN 978-80-271-3337-6 (print)

Obsah

Předmluva	6
1 Teoretická část	7
1.1 Základní principy hemostázy	7
1.1.1 Primární hemostáza	7
1.1.2 Plazmatická část koagulace	11
1.1.3 Fibrinolytický systém	16
1.2 Laboratorní vyšetření hemostázy	20
1.2.1 Vyšetření primární hemostázy	22
1.2.2 Vyšetření plazmatické části koagulace (vnitřního či zevního systému, společné cesty koagulace)	32
1.2.3 Vyšetření fibrinolýzy	38
1.2.4 Vyšetření trombofilních stavů	41
2 Poruchy hemostázy – diferenciální diagnostika	46
2.1 Definice krvácivých stavů a jejich příčiny	46
2.1.1 Krvácivé stavy z cévních příčin (purpury)	48
2.1.2 Krvácivé stavy z destičkových příčin	51
2.1.3 Koagulopatie	68
2.1.4 Krvácivé stavy z aktivace primární fibrinolýzy	78
2.1.5 Smíšené příčiny krvácivých stavů	79
2.2 Definice trombofilních stavů a jejich příčiny	86
2.2.1 Vrozené trombofilní stavy	88
2.2.2 Získané trombofilní stavy	91
3 Antitrombotická terapie a její monitorování	106
3.1 Antikoagulační terapie	106
3.1.1 Nefrakcionovaný heparin – UFH	106
3.1.2 Nízkomolekulární hepariny – LMWH	114
3.1.3 Fondaparinux	116
3.1.4 Idraparinux	120
3.1.5 Antagonisté vitaminu K, kumariny – perorální antikoagulancia ..	120
3.1.6 Přímá perorální antitrombotika (DOAC)	127
3.1.7 Doporučený postup perioperačního zajištění jedinců na antikoagulační terapii a léčba krvácení	146
3.1.8 Převody mezi jednotlivými antikoagulancii	155
3.1.9 Monitorování DOAC	157
3.2 Antiagregační terapie	162
3.2.1 Postup před intervenčním zákrokem u antiagregační terapie ...	175
3.3 Trombolytická terapie	180
4 Popisy případů	191
Souhrn	251
Summary	252
Seznam zkratk	253
Rejstřík	258

Předmluva

Vážení kolegové, milí čtenáři,

do rukou se Vám dostává kniha, která se věnuje trombóze a hemostáze s cílem probrat tuto tematiku od teorie k praxi. Od standardní teoretické části postupně přecházíme do klinické praxe až do závěrečné části, která popisuje padesát vybraných případů z reálné praxe, tak jak je v posledních více než 20 letech přinesl život. Poměrně velká část je věnovaná antikoagulační terapii, protože jedinců s touto terapií přibývá a problematika se týká všech klinických oborů.

Koho chceme knihou oslovit? Všechny, kteří s touto tematikou přicházejí do styku, od studentů medicíny přes účastníky postgraduálního vzdělávání až po lékaře v klinické praxi.

Bude-li kniha čtenáři hodnocena jako přínosná pro studium či klinickou praxi, bude to pro nás největší odměna.

Závěrem mi dovoluje poděkovat velikému množství kolegů, mým učitelům, nadřízeným, kteří mi pomáhali v rozvíjení znalostí o hemostáze. Mé poděkování patří také kolegům doc. Malému, Ph.D., a Mgr. Iloně Fátorové za poskytnutí bohaté obrazové dokumentace.

Váš Petr Dulíček

Hradec Králové, srpen 2022



See the signs.
Save a life.

- **Tvorba modřin a nevysvětlitelné krvácení** může být příznakem získané hemofilie A ¹
- **Míra úmrtnosti** u pacientů s AHA je odhadována na 15–42 % ² a lze ji snížit včasnou diagnostikou a rychlým zahájením léčby ^{1,3,4}
- Mezi projevy AHA patří **rozsáhlé podkožní krvácení, krvácení u pacientů bez anamnézy krvácivých poruch**, zejména pokud jsou starší nebo po porodu, nepřiměřené krvácení po úraze nebo operaci ^{5,6,8}
- Pacienti s abnormálním krvácením by měli být co nejdříve odesláni do **hemofilických center** ⁵⁻⁷

Zveme vás i vaše kolegy k prostudování
kazuistik prezentovaných **odborníky**
na diagnostiku **hemofilie** na našem webu:



<https://takeda4health.cz/hemofilie-a-inhibitor/>

Zkratky: AHA – acquired hemophilia A

REFERENCE: 1. Collins P, et al. BMC Res Notes. 2010;3:161. 2. Coppola A, et al. Semin Thromb Hemost. 2012;38:433–446. 3. Kessler CM, Knöbl P, Eur J Haematol. 2015;95(Suppl 81):36–44. 4. Zeitler H, et al. Haemophilia. 2010;16(102): 95–101. 5. Escobar MA, Dyer CB. J Gerontol Geriatr. 2019;67:141–153. 6. Kruse-Jarres R, et al. Am J Hematol. 2017;92(7):695–705. 7. Stefanacci RG, et al. Curr Gerontol Geriatr Res. 2012;2012:308109. 8. Baudo F et al. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Hemophilia (EACH2) Registry. Blood. 2012 Jul 5;120(1):39–46.



Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Škrétkova 490/12, 120 00 Praha 2, Czech Republic



**ABNORMAL BLEEDING?
DON'T DELAY TAKING ACTION!
ALERT HEMATOLOGY SPECIALIST!**

Datum přípravy reklamy: 2/2022 • C-ANPROM/CZ/HEM/0037

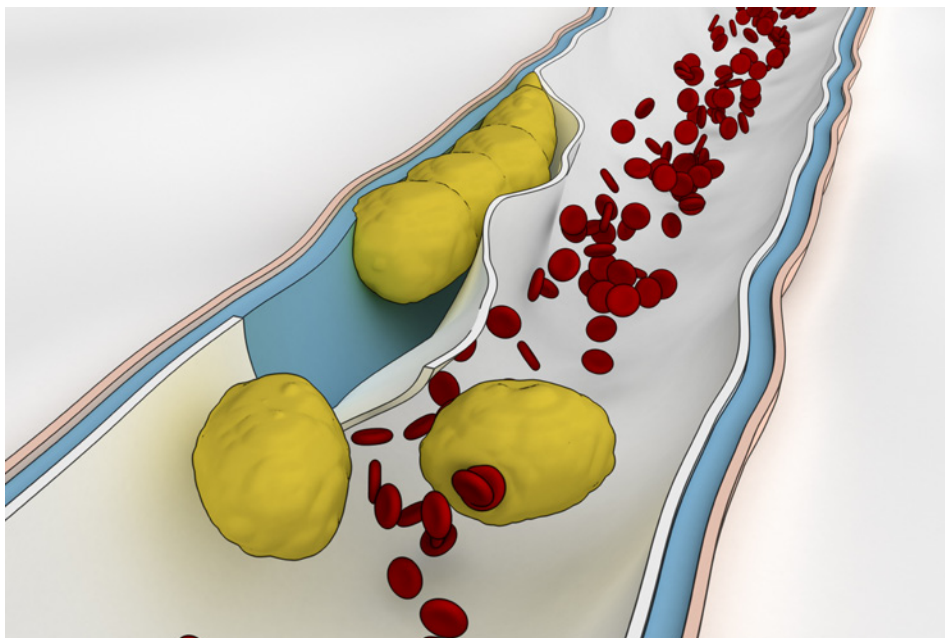
1 Teoretická část

1.1 Základní principy hemostázy

Hemostáza představuje jeden z mechanismů, které udržují integritu vnitřního prostředí. Za fyziologických poměrů hemostáza zajišťuje fluiditu krve v intaktním cévním řečišti a v případě poruchy kontinuity cévní stěny dochází k aktivaci hemostatických mechanismů a k zástavě krvácení. Hemostatická rovnováha je velmi důmyslně vyvážená, na její funkci se podílí: cévní stěna, krevní destičky (trombocyty) a plazmatické faktory, které zahrnují systém koagulační, fibrinolytický a jejich inhibitory. Narušení hemostatické rovnováhy může vyústit na jedné straně v **krvácivý stav** a na straně druhé ve **stav trombofilní** (obr. 1.1).

1.1.1 Primární hemostáza

Normální **funkce cévní stěny** v hemostáze je komplexním výsledkem její neporušené struktury, metabolické aktivity a tvorby řady hemostaticky aktivních látek. Povrch souvislé endoteliální výstelky je v podstatě inertní ke krevním hemostatickým činitelům. V subendoteliu jsou přítomny tzv. adhezivní proteiny, kolagen, von Willebrandův faktor (vWF), trombospodin, fibronektin a další. Endoteliální buňky syntetizují prostaglandin I_2 , tzv. EDRF (endoteliální relaxační faktor), tkáňový aktivátor plazminogenu (tPA) a jeho inhibitor (PAI-1). Součástí membrány endoteliálních buněk jsou dále glykosaminoglykany s heparinovým účinkem (heparansulfáty) a trombomodulin.



Obr. 1.1 Průřez cévou s aterosklerotickými pláty (Depositphotos)

Úloha cévní stěny je tedy v podstatě dvojí: mechanická, kdy bezprostředně po poranění dochází k reflexní nervově podmíněné krátkodobé vazokonstrikci, která je vystřídaná vazokonstrikcí způsobenou látkami uvolněnými z trombocytů (tromboxan A_2 , serotonin). Za několik minut je vazokonstrikce vystřídaná vazodilatací, která usnadňuje rychlé odpavení hemostaticky aktivních látek a je důležitá pro vymezení procesu krevního srážení jen na místo poranění. Vazodilataci vyvolává oxid dusnatý (NO) a prostaglandin I_2 .

Úloha krevních destiček je v hemostáze mnohostranná. Jedná se o bezjaderné krevní elementy tvaru disků o průměru 2–4 μm , objemu 4–8 fl. Vznikají v kostní dřeni fragmentací nebo odštěpováním periferní cytoplazmy megakaryocytů. Jejich morfologie je poměrně komplikovaná. Dvě třetiny celkového počtu kolují v periferní krvi, zbývající třetina je deponována ve slezině.

Morfologie trombocytů

- Mitochondrie, Golgiho aparát, denzní tubulární systém, lyzosomy, destičková granula: **alfa granula** obsahují: vWF, destičkový faktor 4 (PF4), fibrinogen, trombospondin, faktor V; **denzní granula** obsahují: ADP (adenosindifosfát), ATP (adenosintrifosfát), Ca^{2+} , serotonin.
- Cytoplazma – aktin, myozin (konstrikce destiček má význam pro uvolnění obsahu granul).
- Membrána je tvořena lipoproteinovou dvojvrstvou s negativně nabitými fosfolipidy na „rubové straně“. V zevní vrstvě jsou umístěny specifické glykoproteiny (GP).
- Na povrchu destiček se nacházejí antigeny skupiny AB0, antigeny HLA I. třídy a specifické destičkové antigeny (HPA).
- Funkce trombocytů je mnohostranná: jsou nezbytné pro normální funkci cévní stěny, mají klíčovou úlohu v primární hemostáze a uplatňují se také v procesu plazmatické koagulace.

Úloha trombocytů v primární hemostáze

Po poranění cévy se trombocyty aktivují kontaktem se subendoteliálními strukturami. Tato aktivace vede prostřednictvím cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP) a cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP) ke strukturním změnám membrány a přesunům intracelulárního Ca^{2+} . Uvedené změny iniciují všechna následující stadia nezbytná k vytvoření krevní zátky, tj. adhezi, tvarové změny destičky, sekreci, agregaci a retrakci.

Stadium adheze – bezprostředně po poranění endoteliální výstelky se trombocyty hromadí v místě poškozené cévy a adherují k subendoteliálním strukturám. Promptní adheze je funkcí glykoproteinu Ia na povrchu trombocytu. K jejímu pokračování je nezbytná přítomnost dalšího glykoproteinového receptoru GP Ib/IX/V (tab. 1.1) a vWF. Tento faktor tvoří most mezi subendoteliálními strukturami a trombocyty.

Stadium tvarové změny – adherující destičky mění po kontaktu s kolagenem svůj tvar na kulatý. Vytvářejí pseudopodie a rozprostírají se po exponovaném povrchu (obr. 1.3). Současně dochází ke změnám povrchových vlastností membrány destiček a k sekreci důležitých komponent.

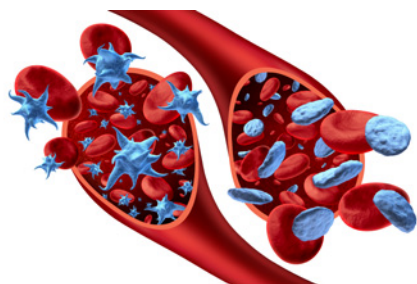
Stadium sekrece – z trombocytů je nejdříve secernován obsah α -granul (vWf, PF4, PDGF [platelet derived growth factor], FV, β -tromboglobulin, trombospondin aj.) a při silnějším stimulu i obsah δ -granul (tj. denzních granul, a to ADP, ATP, serotonin a Ca^{2+}).

Stadium agregace – znamená shlukování krevních destiček z krevního proudu k trombocytům již adherovaným. Hlavními fyziologickými induktory agregace je ADP a tromboxan A_2 (TXA₂), jenž vzniká biotransformací zahájenou aktivací destičkové fosfolipázy. Na agregaci se rovněž podílí trombin vzniklý v malém množství na povrchu destiček. Agregace trombocytů je závislá na přítomnosti dvou dalších glykoproteinových receptorů (GP IIB a Gp IIIa) v membráně destiček, fibrinogenu a Ca^{2+} . Fibrinogen spojuje destičky a podmiňuje tím tvorbu agregátů. Zatímco TXA₂ podporuje uvolňování ADP, prostacyklin PGI₂, který vzniká v cévních endoteliích, uvolňování ADP brzdí, inhibuje agregaci destiček a zabráňuje tvorbě destičkových trombů mimo místo poranění. Vede navíc k lokální vazodilataci. Adhezi a agregaci krevních destiček vzniká tzv. primární hemostatická zátká (obr. 1.4).

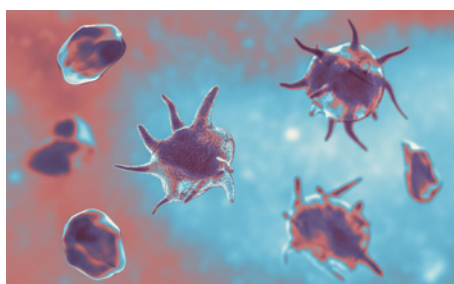
Stadium retrakce je posledním krokem primární hemostázy. Znamená smrštění již utvořené krevní sraženiny (zátky). Jedná se o destičkovou funkci, která umožňuje, aby pseudopodia přilnula k fibrinovým vláknům. Smrštění kontraktlních bílkovin destiček („zatažení pseudopodií“) vyvolá retrakci koagula.

Úloha trombocytů v plazmatické koagulaci

Krevní destičky jednak poskytují povrch k fyziologickému průběhu koagulačních reakcí, jednak se reakci samy účastní. Přesunem negativně nabitých fosfolipidů do zevní vrstvy membrány (tzv. flip-flop) vytvářejí vazebná místa pro vitamin K-dependentní koagulační faktory. Tato vazebná místa slouží také k selektivní vazbě F V a F VIII – tj. kofaktorů uplatňujících se při tvorbě komplexů koagulačních faktorů s destičkovými fosfolipidy. Trombocyty aktivované prostřednictvím ADP také mohou za přítomnosti F XI přímo aktivovat F XII (obr. 1.2).



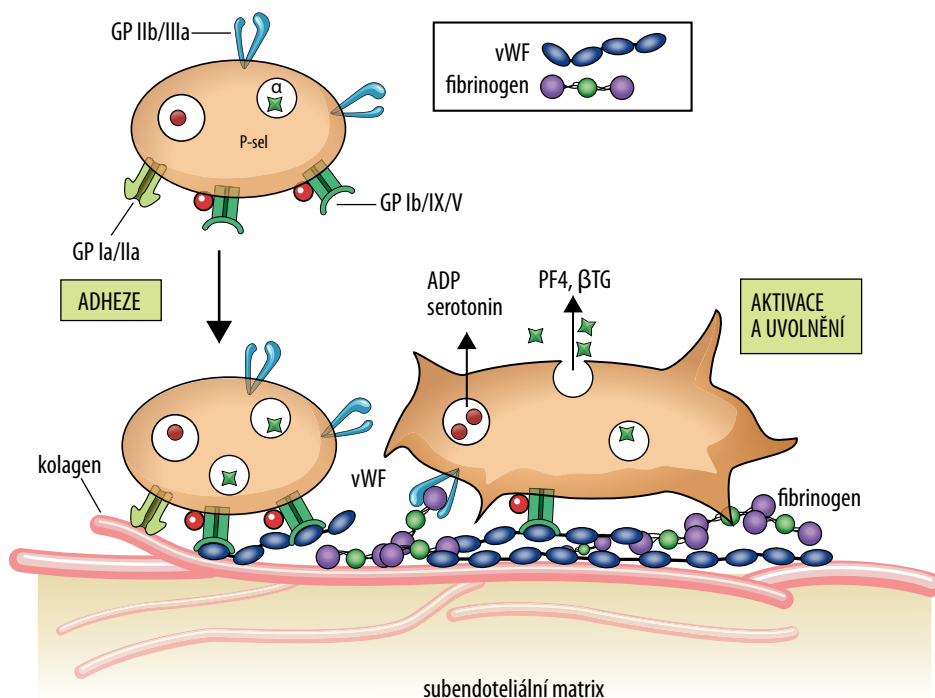
Obr. 1.2 Trombocyty v krevním oběhu a jejich aktivace (Depositphotos)



Obr. 1.3 Trombocyty s pseudopodií (Depositphotos)

Tab. 1.1 Receptory na krevních destičkách

Receptory pro adhezi destiček ke kolagenu	membránové GP; v důsledku konformačních změn se po navázání vWF na komplex GP Ib-IX-V aktivuje komplex GP IIb/IIIa, který pak může vázat fibrinogen; molekuly fibrinogenu vytváří mezi destičkami můstky, které slouží jako podklad pro agregaci destiček; v případě nedostatku fibrinogenu plní roli můstku vWF, který se za těchto okolností může vázat také ke komplexu GP IIb/IIIa	GP Ia/IIa, GP VI, GP IV	vysoký stříhový stres GP Ib-IX-V
Membránové glyko-proteiny	komplex GP Ib-IX-V	nedostatečná syntéza tohoto komplexu vede ke vzniku Bernardova-Soulierova syndromu	
	GP Ia/IIa	na povrchu destiček existuje vysoká variabilita exprese tohoto komplexu zejména v souvislosti s polymorfismem genu pro podjednotku GP Ia; často dochází k bodové záměně na pozici 807 (C-T bodové mutace), která je spojená s nebezpečím infarktu myokardu či s ischemickou cévní mozkovou příhodou	
	komplex GP IIb/IIIa na molekule fibrinogenu	defekt komplexu IIb/IIIa se projevuje jako Glanzmannova trombastenie; pacientům zcela chybí schopnost trombocytů agregovat	
	GP V/IIIa (GP V/IIIa = integrin $\alpha_5\beta_3$)	komplex se nachází především na endoteliálních buňkách, ale i na buňkách hladké svaloviny, makrofázích a trombocytech; jeho hlavní funkce je adheze těchto buněk ke složkám extracelulární matrix	



Obr. 1.4 Funkce trombocytů v hemostáze; GP Ia/IIa = glykoprotein Ia/IIa, GP IIb/IIIa = glykoprotein IIb/IIIa, GP Ib/IX/V = glykoprotein GP Ib/IX/V, vWF = von Willebrandův faktor (překreslil Jiří Hlaváček)

1.1.2 Plazmatická část koagulace

Výsledkem aktivace **plazmatických koagulačních faktorů** je vytvoření stabilního fibrinu. Fibrin vytváří fibrinovou síť na trombocytární matici, kterou tím zpevňuje. Vznik stabilního fibrinu je výsledkem vzájemného působení koagulačních plazmatických proteinů. Tento děj představuje reakci, při které se neaktivní protein (proenzym) mění na aktivní enzym a ten aktivuje další proenzym.

Koagulační faktory

Koagulační faktory (tab. 1.2) je možné dělit podle chemické struktury a podle funkce v hemostáze. Podle chemické struktury se dělí takto:

- Proenzymy (zymogeny, serinové proteázy), které mají po rozštěpení enzymatickou aktivitu. Do této skupiny patří: F II, F VII, F IX, F X, F XI, F XII a prekalikrein.
- Kofaktory, které se účastní tvorby koagulačních faktorů s fosfolipidy a urychlují enzymatické reakce. Jde o: F V, F VIII, vysokomolekulární kininogen (HMWK) a tkáňový faktor (TF).
- Substráty – k nim patří fibrinogen, který je základním koagulačním substrátem pro trombin.
- Transglutamináza F XIII.

Tab. 1.2 Přehled koagulačních faktorů

Název	Dřívější označení	Zkratka	Místo syntézy	K_{pl}	$T_{1/2}$ (hod.)	MV (kDa)	Chr
Faktor I	fibrinogen	F I	játra	2–4 g/l	72–120	340	4
Faktor II	protrombin	F II	játra	0,1–0,2 g/l	60–96	72	11
Tkáňový faktor	tromboplastin	TF	mnoho tkání	0	–	37	1
Faktor V	proakcelerin	F V	játra, megakaryocyt	8–14 mg/ml	8–24	330	1
Faktor VII	prokonvertin	F VII	játra	2–5 mg/ml	4–6	50	13
Faktor VIII	antihemofilický globulin	F VIII	játra	0,1 mg/ml	8–12	330	X
Faktor IX	antihemofilický faktor	F IX	játra	3–4 mg/ml	18–30	56	X
Faktor X	Stuartův-Prowerové faktor	F X	játra	6–8 mg/ml	30–48	56	13
Faktor XI	Rosenthalův faktor	F XI	játra	5–7 mg/ml	48–60	160	4
Faktor XII	Hagemanův faktor	F XII	játra	30–40 mg/ml	50–70	80	5
Faktor XIII	fibrin stabilizující faktor	F XIII	játra (b) megakaryocyt (a)	10–20 mg/ml	72–160	320	1 (b) 6 (a)
Prekalikrein	Fletcherův faktor	PK	játra	35–50 mg/ml	30–40	90	4
HMWK	Fitzgeraldův faktor	HMWK	játra?	60–80 mg/ml	120–150	120	3

K_{pl} = rozsah plazmatické koncentrace, MV = molekulová hmotnost, $T_{1/2}$ (hod.) = biologický poločas eliminace, Chr = chromosom jako nositel příslušného genu

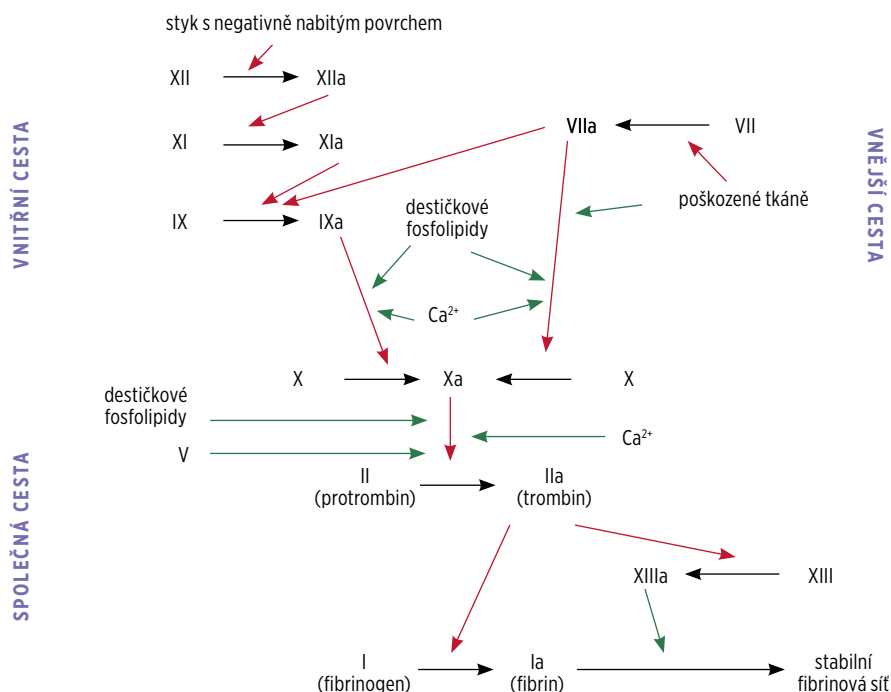
Pozn.: Koagulační faktory označujeme písmenem F (faktor), římskou číslicí (v časovém pořadí, v jakém byly objeveny) a jejich aktivovanou formu malým písmenem a – např. aktivovaný pátý faktor – F Va. Většina koagulačních faktorů byla izolována v čisté formě, a bylo proto možné stanovit jejich složení a dnes i přesné složení genu, který kóduje danou bílkovinu.

Faktor VIII tvoří komplex s von Willebrandovým faktorem. Von Willebrandův faktor pochází z megakaryocytů a endoteliálních buněk, $T_{1/2}$ = 6 hod. V těle zajišťuje dvojí funkci. Je důležitý pro primární hemostázu (viz výše) a slouží jako nosič pro F VIII, prodlužuje jeho $T_{1/2}$.

Podle jejich rozdílné funkce v procesu krevního srážení můžeme koagulační faktory rozdělit do pěti skupin:

- bílkoviny sloužící jako kofaktory enzymů,
- serinové proteázy – katalyzují parciální proteolýzu koagulačních faktorů,
- Ca^{2+} – napomáhá vazbě některých koagulačních faktorů na membránové fosfolipidy,
- fibrinogen – prekurzor fibrinové sítě,
- transglutamináza (F XIII) stabilizuje fibrinovou síť.

V tradičním pohledu na koagulaci je koagulační kaskáda zahajována ve dvou téměř nezávislých systémech, které se podílejí na aktivaci F X (obr. 1.5). **Vnější** koagulační systém



Obr. 1.5 Klasické dělení koagulační kaskády

se spouští uvolněním TF. Ten má jako iniciátor aktivace koagulace zásadní místo. TF je lipoprotein přítomný ve většině tkání, především v mozku, placentě, plicích, ale i v endoteliálních buňkách a monocitech. Proteinovou část TF tvoří apoprotein III, který se v poměru 1 : 450 váže s fosfatidyletanolaminem. TF postrádá enzymatickou aktivitu, působí jako kofaktor při tvorbě komplexu s F VIIa. **Vnitřní** koagulační systém je aktivován kontaktem se smáčivou plochou. Aktivace F X, která zahajuje tvorbu fibrinu, je společnou částí koagulační kaskády. Proces tvorby fibrinu může být zahájen tedy dvěma způsoby: zevní cestou – expozicí krve k poškozené cévě, nebo vnitřní cestou, která je iniciována cestou F XII (Hagemanův faktor), tato cesta zahrnuje také HMWK a kalikrein. Tyto tři faktory patří ke kontaktnímu systému. Kontakt s negativně nabitými povrchy vede ke konformační změně v zymogenu – F XII, což vede k tvorbě malého množství aktivní formy F XII (F XIIa). Ten vede ke změně prekalikreinu na kalikrein, který reciprocně aktivuje F XII. F XIIa vede též k aktivaci F XI a také dochází k uvolnění zánětlivého mediátoru bradykininu (BK) z HMWK díky kalikreinu. Vazba BK ke kininovému B2 receptoru (B2R) aktivuje prozánětlivou signální cestu, která vede k dilataci cév, indukci chemotaxe neutrofilů a zvýšení vaskulární permeability. Tudiž kontaktní systém cestou F XIIa má prozánětlivé a prokoagulační vlastnosti cestou kalikrein-kininového systému a vnitřní koagulační cestou. Serpin C1 inhibitor esterázy (C1INH) je hlavní plazmatický inhibitor F XIIa a prekalikreinu a kontroluje proteolytickou aktivitu kontaktní cesty koagulace. Kromě C1INH mají schopnost blokovat F XIIa také antitrombin (AT) a PAI-1. *In vitro*

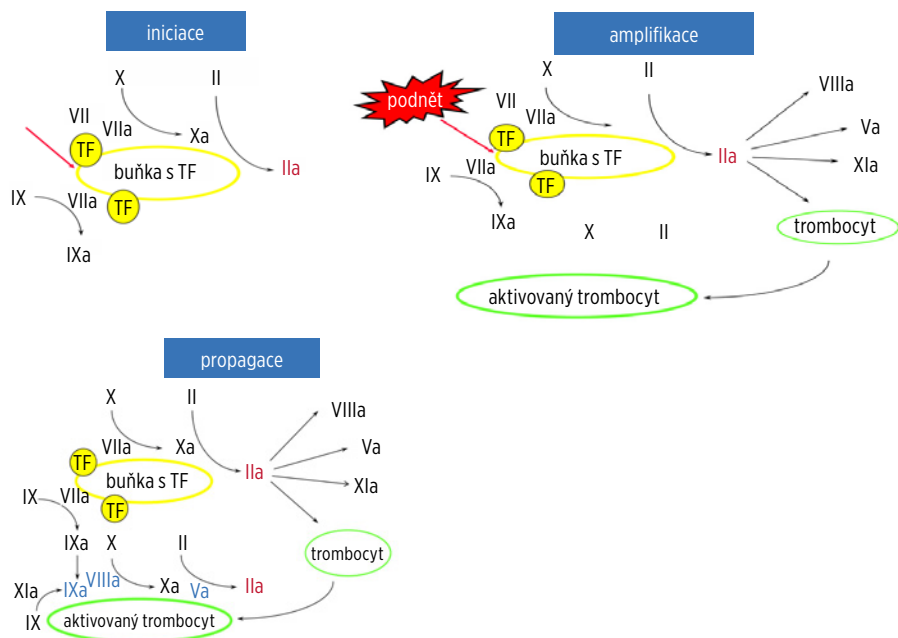
F XIIa vede k aktivaci komplementu a iniciuje fibrinolytický systém prekalikreinem zprostředkovanou aktivací urokinázy. Není zcela jisté, zda toto platí i pro situaci *in vivo*.

Podle nynějších poznatků není oddělení obou aktivačních systémů úplné. Existuje přímá aktivace F IX ve vnitřním systému aktivovaným F VII ze zevního systému. Zajímavé je, že defekty F XII, prekalikreinu a HMWK prodlužují aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) *in vitro*, ale *in vivo* nejsou krvácivé projevy přítomny. Podle nejnovějších poznatků se krevní srážení odehrává ve třech následujících fázích (obr. 1.6):

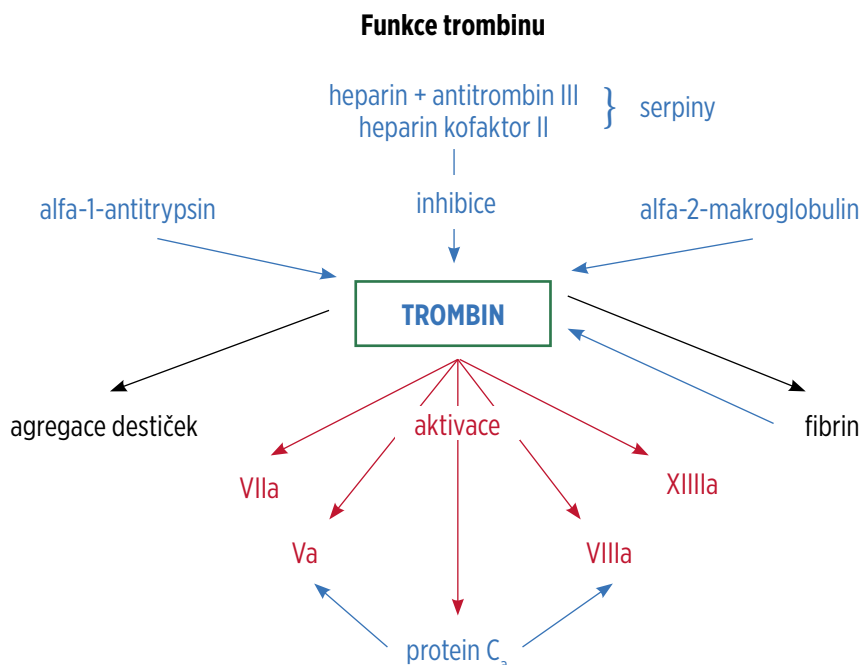
- iniciace**, kdy na základě podnětu dochází k uvolnění TF a tím k aktivaci koagulačních faktorů,
- amplifikace**, kdy dochází vlivem F Xa ke změně protrombinu na trombin,
- propagace**, kdy aktivní proteolytický enzym trombin aktivuje další koagulační faktory a vytváří aktivní povrch na destičkové membráně a štěpí fibrinogen na fibrinové monomery, které polymerizují do stabilního fibrinu.

Tab. 1.3 Úloha trombinu v hemostáze

Prokoagulační účinek	štěpení fibrinogenu
	aktivace F V, F VIII a F XI
	aktivace F XIII
	aktivace trombocytů
	TAFI (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor)
Antikoagulační účinek	aktivace proteinu C



Obr. 1.6 Fáze koagulace: iniciace, amplifikace a propagace



Obr. 1.7 Úloha trombinu v hemostáze

Klíčovým enzymem v hemostáze je **trombin** (F IIa). Zasahuje s vysokou aktivitou do celé řady aktivačních procesů, jak je ukázáno v tabulce 1.3.

Kromě svého hlavního úkolu (štěpení fibrinogenu) aktivuje faktory F VIII, F V, F XIII a zpětnou vazbou tak autokatalyzuje svou vlastní tvorbu. Dále aktivuje (zvýšením agregace) trombocyty. Trombin má kromě výše uvedených „prokoagulačních“ vlastností i účinky antikoagulační (obr. 1.7). Po vazbě na trombomodulin na povrchu endotelu ztrácí svůj prokoagulační účinek a aktivuje protein C (trombomodulin je v této reakci kofaktorem), který pak proteolyticky štěpí F Va a F VIIIa. Zároveň také aktivuje inhibitor fibrinolýzy TAFI, látku dříve označovanou jako prokarboxypeptidáza B. TAFI přítomný ve fibrinu znesnadňuje přeměnu plazminogenu na plazmin a snižuje tak účinek fibrinolýzy na krevní sraženinu. TAFI je tak prostředníkem mezi koagulačními a fibrinolytickými mechanismy a zajišťuje funkce prokoagulační.

Přirozené inhibitory koagulace

Slouží k restrikci koagulačního procesu, lokalizaci cévního poškození a chrání cévy proti trombóze. Dělíme je dle místa funkce do následujících skupin:

a) **Inhibitory serinových proteáz**

Do této skupiny patří antitrombin, heparinový kofaktor II (HC II), C₁ inhibitor esteráz, inhibitor aktivovaného proteinu C a několik dalších, méně významných inhibitorů. Za 80 % inhibiční aktivity plazmy (inhibiční kapacita 1 ml plazmy představuje schopnost inhibovat 750 IU trombinu) jsou zodpovědné AT a HC II.

Antitrombin je protein akutní fáze, jednořetězcový α_2 -glykoprotein, který je tvořen v játrech a v cévním endotelu. $T_{1/2}$ představuje 45–72 hodin, aktivita se pohybuje v rozsahu 80–120 %. Se serinovými proteázami tvoří stabilní komplexy v poměru 1 : 1, nejvyšší aktivitu vykazuje vůči trombinu, pomaleji reaguje s F IXa, F Xa, F XIa a F XIIa. Tato reakce je až 1000× urychlena heparinem. Antitrombin neinhibuje samotný F VIIa, ale je důležitým blokátorem komplexu TF-F VIIa.

Heparinový kofaktor II blokuje především trombin. Blokáda trombinu je urychlena heparinem (za podmínky, že koncentrace heparinu je 50–100× vyšší). Blokáda je urychlována také dermatansulfátem a heparinoidy přítomnými na povrchu endoteliálních buněk. HC II neinhibuje F Xa.

C₁ inhibitor esteráz (C1INH) je aktivovaná forma komplementární komponenty. Tvoří komplex s faktory kontaktní fáze. Alfa-2-antitrypsin blokuje zejména F Xa. Jeho hlavní účinek je namířen proti proteázám leukocytárním a pankreatickým.

b) **Inhibitory kofaktorů koagulačních faktorů – systém proteinu C**

Trombomodulin (TM) v membráně endotelu přímo inhibuje prokoagulační aktivitu trombinu a urychluje aktivaci dalšího inhibitoru – proteinu C trombinem. Protein C je vitamin K₁-dependentní glykoprotein, tvořený v játrech. Jeho $T_{1/2}$ je 5–7 hodin. Aktivita v plazmě se pohybuje v rozsahu 70–140 %. Způsobuje proteolytickou inaktivaci F Va a F VIIIa. V této reakci je kofaktorem protein S, jenž tak působí i při inaktivaci F VIIIa i F V.

c) **Inhibitor zevního systému aktivace hemostázy (TFPI)**

TFPI (tissue factor pathway inhibitor) patří mezi kininy, které mají charakteristickou část molekuly, jež se nazývá Kunitzova doména. Jedná se o látky homologní s aprotininem (inhibitorem pankreatických enzymů). TFPI je inhibitorem zevní cesty koagulace. Nejdůležitějším zdrojem tohoto inhibitoru je endotel. Nejvyšší podíl TFPI (50–80 %) je vázán na cévní stěnu a může být uvolněn do oběhu po podání heparinu. Pro heparin obsahuje molekula TFPI vazebné místo s vysokou afinitou (o významu této reakce bude pojednáno v kapitole věnované léčbě heparinem). Zbylé množství volného TFPI (20–30 %) cirkuluje v plazmě. Cílovými proteázami pro TFPI jsou F Xa a F VIIa. Zatímco funkce F Xa je inhibována přímo, k bloádě komplexu TF-F VIIa je požadována přítomnost F Xa a kalciových iontů. Tato reakce probíhá ve dvou krocích: v prvním je vytvořen duální komplex TFPI/F Xa a ve druhém kroku pak kvarterní komplex TFPI/F Xa/TF/F VIIa. Univerzálním inhibitorem blokujícím všechny koagulační faktory je alfa-2-makroglobulin.

1.1.3 Fibrinolytický systém

Fibrinolytický systém je aktivován současně s aktivací primární hemostázy a koagulační kaskády. To znamená, že tvorba trombu je primárním stimulem také k aktivaci fibrinolýzy. Fibrinolýza však probíhá podstatně pomaleji (48–72 hod. i déle). Hlavním úkolem systému (obr. 1.8) je včasné odstranění fibrinu z cévního řečiště a tím opětovné zprůchodnění cévy. Je posledním regulačním proteolytickým mechanismem v hemostáze, který limituje tvorbu koagula tím, že rozpouští fibrin přítomný v trombu a je zároveň reparačním mechanismem. Fibrin se degraduje proteolytickým enzymem plazminem, který vzniká aktivací plazminogenu. Plazminogen se endogenně