

KRVÁCENÍ

Miroslav Penka
Igor Penka
Jaromír Gumulec
a kolektiv

KRVÁCENÍ

Miroslav Penka
Igor Penka
Jaromír Gumulec
a kolektiv

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**.

KRVÁCENÍ

Editoři:

prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

doc. MUDr. Igor Penka, CSc.

MUDr. Jaromír Gumulec

Autorský kolektiv:

doc. MUDr. Tomáš Binder, CSc.; MUDr. Jan Blatný, Ph.D.; MUDr. Jaroslav Boudný, Ph.D.;
MUDr. Martin Břejcha, Ph.D.; doc. MUDr. Oliver Bulík, Ph.D.; MUDr. Alena Buliková, Ph.D.;
prof. MUDr. Ivan Čapov, CSc.; prof. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D., FCCM;
prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D.; MUDr. Jaromír Gumulec; prof. MUDr. Aleš Hep, CSc.;
prof. MUDr. Pavel Chalupa, CSc.; MUDr. Vilém Juráň, Ph.D.; prof. MUDr. Zdeněk Kala, CSc.;
MUDr. Petr Kessler; MUDr. Igor Kiss, Ph.D.; MUDr. Jarmila Kissová; MUDr. Mgr. Petr Kysela, Ph.D.;
prof. MUDr. Rom Kostřica, CSc.; prof. MUDr. Hana Matějovská Kubešová, CSc.;
MUDr. Miloslava Matýšková, CSc.; MUDr. Jan Novotný, Ph.D.; doc. MUDr. Igor Penka, CSc.;
prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.; prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.; MUDr. Petr Smejkal, Ph.D.;
doc. MUDr. Pavel Smilek, Ph.D.; prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., MBA;
prof. MUDr. Vladimír Smrčka, CSc.; doc. MUDr. Roman Šefr, Ph.D.; doc. MUDr. Kamil Ševela, CSc.;
MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.; MUDr. Pavel Turčáni, Ph.D.; prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.;
prof. MUDr. Vlastimil Válek, CSc., MBA; RNDr. Jiřina Zavřelová

Recenze:

prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.; prof. MUDr. Zdeněk Krška, DrSc.

Redakce děkuje MUDr. Rudolfovi Hoffmannovi za připomínky v průběhu zpracování rukopisu.

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

TIRÁŽ TIŠTĚNÉ POBLIKACE:

© Grada Publishing, a.s., 2014

Obrázky 1.1–1.5, 4.1, 4.2, 5.19, 6.1, 9.1, 10.1–10.3, 13.1, 13.2, 19.3, 19.4, 19.11, 20.1, 21.3–21.5, 21.7–21.10, 21.11, 24.1 podle podkladů dodaných autory překreslila Jana Řeháková, DiS.

Ostatní obrázky, není-li uvedeno jinak, z archivu autorů.

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2014

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 5728. publikaci

Odpovědný redaktor Mgr. Luděk Neužil

Sazba a zlom Jana Řeháková, DiS.

Počet stran 336

1. vydání, Praha 2014

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.

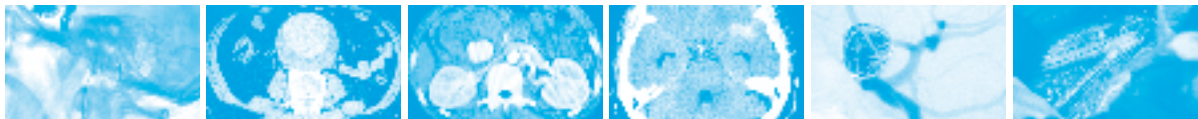
Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění ale nevyplývají pro autory ani pro nakladatelství žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-247-0689-4

ELEKTRONICKÉ POBLIKACE:

978-80-247-9486-0 (pro formát PDF)

978-80-247-9487-7 (pro formát EPUB)



Obsah

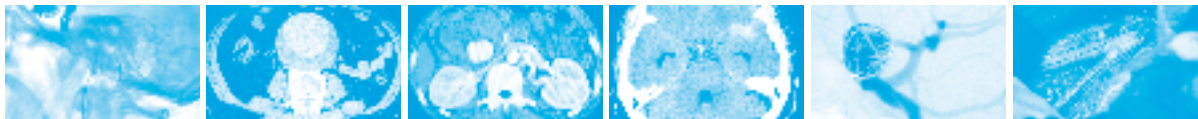
Seznam autorů	10	4 Laboratorní diagnostika krvácení	61
Seznam zkratk	11	4.1 Úvod	61
Úvod	15	4.2 Screeningové testy	61
I Obecná část	17	4.2.1 Protrombinový test	61
1 Patofyziologie krevního srážení	19	4.2.2 Aktivovaný parciální tromboplastinový test	62
1.1 Enzymatické kaskády	20	4.2.3 Fibrinogen	62
1.2 Třífázový model hemostázy	22	4.2.4 Trombinový test	62
1.3 Cévní stěna	24	4.2.5 Reptilázový test	63
1.4 Buněčné populace	24	4.2.6 Počet trombocytů	63
1.5 Inhibitory koagulace	26	4.3 Speciální testy	63
1.6 Patofyziologie fibrinolytického systému ...	27	4.3.1 Primární hemostáza	63
1.7 Klinický význam poruch fibrinolýzy	31	4.3.2 Systém koagulačních faktorů	64
1.7.1 Možnosti detekce hypofibrinolýzy ...	31	4.3.3 Testy fibrinolytického systému	66
1.8 Syndrom diseminované intravaskulární koagulace (disseminated intravascular coagulation – DIC)	34	4.3.4 Testy k diagnostice von Willebran- dovy choroby (vWch)	67
1.8.1 Diagnóza syndromu DIC	37	4.4 „Bed-side“ testy	68
1.8.2 Stadia syndromu DIC	41	4.4.1 Trombelastograf	68
1.8.3 Diferenciální diagnóza DIC	45	4.4.2 Doba srážlivosti plné krve (Lee White)	69
1.8.4 Terapie DIC	48	5 Krvácení a intervenční radiologie	71
2 Patofyziologie krvácení	51	5.1 Historie intervenční radiologie	71
2.1 Úvod	51	5.2 Embolizace – základní informace	71
2.2 Patofyziologie krvácení	53	5.2.1 Typy embolizačních materiálů	71
2.2.1 Vrozené koagulopatie	53	5.2.2 Technika endovaskulárního stavění krvácení	72
2.2.2 Získané trombocytopenie a trombocytopenie	54	5.2.3 Komplikace	72
2.2.3 Získané koagulopatie	56	5.2.4 Indikace	72
3 Klinická hlediska krvácení	59	5.3 Krvácení – příklady současných možností endovaskulární terapie	73
		5.3.1 Subarachnoidální krvácení	73
		5.3.2 Epistaxe	76
		5.3.3 Aneurysma abdominální aorty	77
		5.4 Krvácení do trávicího ústrojí	79

5.5	Krvácení z aneurysmat a pseudo-aneurysmat viscerálních tepen	80	11.1.2	Trombocytopenie	149
5.6	Poporodní krvácení	80	11.1.3	Narušení proteosyntézy	149
5.7	Krvácení u maligních tumorů	83	11.2	Nepřímý vliv tumoru	149
5.8	Závěr	86	11.2.1	Imunitní trombocytopenie	149
6	Léčiva užívaná ke stavění krvácení	89	11.2.2	Trombotická mikroangiopatie	149
7	Léčba a profylaxe krvácení transfuzními přípravky a krevními deriváty	107	11.2.3	Diseminovaná intravaskulární koagulace	150
7.1	Úvod	107	11.2.4	Získané inhibitory krevního srážení	150
7.2	Obecné principy hemoterapie	107	11.2.5	Heparin like inhibitory krevního srážení	151
7.3	Indikace transfuzních přípravků u pacientů s krvácením či s rizikem krvácení	107	11.2.6	Získaný von Willebrandův syndrom	151
7.3.1	Erytrocytové transfuzní přípravky ...	107	11.2.7	Sekrece aktivátorů plazminogenu ...	152
7.3.2	Čerstvě zmražená plazma	108	11.2.8	Komplikace onkologické léčby	152
7.3.3	Kryoprecipitát (kryoprotein)	110	11.2.9	Nedostatek vitamínu K	152
7.3.4	Trombocytové transfuzní přípravky	110	11.2.10	Antikoagulační léčba	152
7.4	Indikace plazmatických derivátů u pacientů s krvácením či s rizikem krvácení	111	12	Krvácení v gastroenterologii	155
7.4.1	Koncentrát fibrinogenu	111	12.1	Hemateméza	155
7.4.2	Koncentráty protrombinového komplexu	111	12.2	Meléna	157
7.4.3	Koncentráty faktorů VIII a IX	112	13	Krvácení v nefrologii	161
7.4.4	Rekombinantní aktivovaný faktor VII	112	13.1	Hematurie	161
II	Speciální část	115	13.1.1	Definice	161
8	Hemofilie	117	13.1.2	Patogeneze	161
9	Von Willebrandova choroba	127	13.1.3	Diferenciální diagnostika	161
10	Krvácení v hematologické onkologii	137	13.1.4	Klinické příznaky	162
10.1	Vybrané hematologické syndromy	137	13.1.5	Prognóza	162
10.1.1	Krvácivá diatéza způsobená hematologickou malignitou	137	13.1.6	Terapie	162
10.1.2	Krvácivá diatéza v důsledku terapie hematologických malignit ...	142	13.2	Nefrotický syndrom	162
10.1.3	Krvácivá diatéza po transplantaci krvetvorných buněk	142	13.2.1	Úvod	162
10.1.4	Shrnutí indikací k substituci trombocytů u hematologických pacientů	143	13.2.2	Poruchy rovnováhy prokoagulačních a antikoagulačních procesů při nefrotickém syndromu	163
11	Krvácení v onkologii	147	13.3	IgA nefropatie a Henochova-Schönleinova purpura	164
11.1	Krvácivé stavy u nádorových onemocnění	147	13.3.1	Definice	164
11.1.1	Přímý vliv tumoru	147	13.3.2	Diferenciální diagnostika	164
			13.3.3	Klinické příznaky	164
			13.3.4	Prognóza	164
			13.3.5	Terapie	164
			13.4	Lupusová nefritida	164
			13.4.1	Definice	164
			13.4.2	Poruchy rovnováhy prokoagulačních a antikoagulačních procesů	164
			13.5	Autozomálně dominantní polycystická choroba ledvin	165
			13.5.1	Definice	165
			13.5.2	Klinické příznaky	165
			13.5.3	Diferenciální diagnostika	165
			13.5.4	Prognóza	165

13.5.5	Terapie	165	16.3.2	Poranění zubů	191
13.6	Renální vaskulární trombóza	165	16.3.3	Zlomeniny dolní čelisti	191
13.6.1	Poruchy rovnováhy prokoagulačních a antikoagulačních procesů	165	16.3.4	Zlomeniny horní čelisti a střední obličejové etáže	191
13.7	Akutní selhání ledvin	166	16.4	Nádorová etiologie krvácení	191
13.7.1	Definice	166	16.4.1	Benigní nádory	191
13.7.2	Poruchy rovnováhy prokoagulačních a antikoagulačních procesů při akutním selhání ledvin	166	16.4.2	Maligní nádory	192
13.7.3	Hemodialýza a hemoperfuze u akutního selhání ledvin	167	16.5	Porucha hemostázy	192
13.8	Chronické selhání ledvin.....	167	17	Krvácení v dermatologii	195
13.8.1	Úvod	167	17.1	Purpury vaskulárního-extravaskulárního původu	197
13.8.2	Poruchy rovnováhy prokoagulačních a antikoagulačních procesů při chronickém selhání ledvin	168	17.1.1	Vaskulární purpury	198
13.8.3	Hemodialýza a krvácení jako její komplikace	172	17.1.2	Purpury u vaskulitid	199
13.8.4	Peritoneální dialýza a krvácení jako její komplikace	172	17.1.3	Purpury v souvislosti s infekcemi ...	202
14	Hemoptýza	173	17.2	Purpury na podkladě destičkových defektů	203
14.1	Definice	173	18	Hematologické změny ve stáří	207
14.2	Vztah cévního zásobení plic a dýchacích cest k hemoptýze	173	18.1	Změny v kostní dřeni	207
14.3	Vyšetřovací metody u hemoptýzy	173	18.2	Změny v periferní krvi	208
14.4	Diferenciální diagnostika	174	18.3	Změny hemostázy ve stáří	209
14.5	Základní léčebný postup při hemoptýze ...	178	18.4	Zvýšené riziko trombózy	209
15	Krvácení v infekčním lékařství	181	18.5	Přínosy a úskalí profylaxe TEN a její léčby u starších nemocných	210
15.1	Bakteriální infekce	181	18.6	Riziko krvácivých komplikací u starších nemocných	212
15.2	Rickettsiízy	183	19	Krvácení v chirurgii	215
15.3	Otravy z potravin způsobené bakteriálními toxiny	183	19.1	Definice, výskyt a rozdělení	215
15.4	Virové infekce	184	19.1.1	Krvácení zevní a vnitřní	215
15.5	Protozoární nemoci	186	19.1.2	Krvácení tepenné, žilní, kapilární, smíšené	215
15.6	Helmintózy	186	19.1.3	Krvácení traumatické a netraumatické	215
16	Krvácení ve stomatologii	189	19.1.4	Intenzita krvácení, akutní a chronické krvácení	216
16.1	Zánětlivá etiologie	189	19.2	Symptomatologie krvácení	217
16.1.1	Gingivitis chronica	189	19.2.1	Místní projevy krvácení	217
16.1.2	Parodontitis chronica	189	19.2.2	Celkové projevy krvácení – hemoragický šok	217
16.1.3	Osteomyelitis chronica	190	19.3	Diagnóza krvácení	218
16.2	Krvácení v souvislosti se zubním ošetřením	190	19.4	Terapie krvácení	219
16.2.1	Ošetření kazu, ošetření zubních kanálků a protetické ošetření chrupu	190	19.4.1	Přednemocniční péče	219
16.2.2	Aplikace injekční anestezie	190	19.4.2	Operační možnosti zástavy krvácení	220
16.2.3	Extrakce zubů	190	19.4.3	Problém infekce	224
16.3	Úrazová etiologie krvácení	191	19.4.4	Pooperační ošetřování	224
16.3.1	Poranění měkkých tkání	191	19.5	Krvácení v traumatologii	225
			19.5.1	Krvácení – příčina úmrtí	225
			19.5.2	Fáze nemocničního ošetření – trauma protokol	226

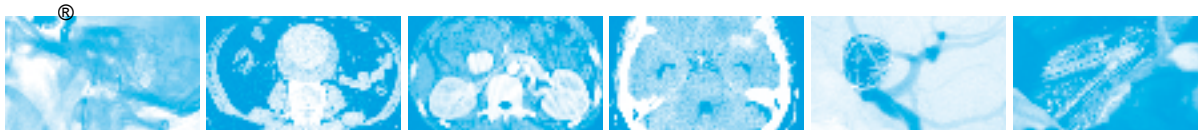
19.5.3	Operační ošetření	227	22.2	Etiologie	281
19.5.4	Nejzávažnější poranění spojená s krevní ztrátou	228	22.3	Klinický obraz	281
19.6	Krvácení v hrudní chirurgii	235	22.4	Diagnostika	282
19.7	Krvácení v břišní chirurgii	240	22.5	Terapie	283
19.7.1	Krvácení do GIT	240	22.5.1	Doporučený postup podpory koagulace a vybrané klinické poznámky	283
19.7.2	Krvácení do horních etáží GIT	241	22.6	Závěr	284
19.7.3	Krvácení do dolních etáží GIT	246	23	Krvácení v dětském věku	285
19.7.4	Méně časté příčiny krvácení do GIT	248	23.1	Úvod	285
19.7.5	Krvácení do volné dutiny břišní	248	23.2	Teorie	285
19.7.6	Krvácení z jater	249	23.3	Praktický postup	286
19.7.7	Krvácení ze sleziny	249	23.3.1	Krvácení v novorozeneckém věku ...	286
19.7.8	Ruptura výdutě břišní aorty	251	23.3.2	Krvácení intrakraniální	286
19.7.9	Ruptury výdutí viscerálních tepenných kmenů	252	23.3.3	Diagnostický postup a léčebná opatření při krvácení v novorozeneckém věku	286
19.8	Možnosti laparoskopie v diagnostice a léčbě nitrobřišního krvácení	252	23.3.4	Laboratorní diagnostika a léčba DIC u novorozence	287
19.9	Krvácení v souvislosti s operačním výkonem	255	23.3.5	Trombocytopenie v novorozeneckém věku	287
19.9.1	Krvácení peroperační	255	23.4	Krvácení v kojeneckém a batolecím věku	287
19.9.2	Krvácení pooperační	258	23.4.1	Hemofilie	288
20	Krvácení v neurochirurgii	261	23.4.2	Hemofilie s inhibitorem	289
20.1	Anatomické poznámky k cévám hlavy a mozku	261	23.4.3	Ostatní vrozené deficity koagulačních faktorů	290
20.2	Fyziologické poznámky k průtoku krve mozkem	263	23.5	Krvácení u větších dětí	290
20.3	Technika hemostázy při neurochirurgických operacích	264	23.5.1	Trombocytopenie	291
20.4	Hemostáza při operacích nádorů mozku	265	23.5.2	Imunitní trombocytopenická purpura	291
20.5	Hemostáza v cévní neurochirurgii	266	23.5.3	Kvalitativní poruchy trombocytů – trombocytopatie	293
20.6	Použití oxyzelulózy v neurochirurgii	267	23.5.4	Vaskulopatie/cévní purpura	293
20.7	Použití fibrinových lepidel v neurochirurgii	268	23.5.5	Von Willebrandova choroba	294
20.7.1	Klinická sestava	268	23.6	Krvácivé projevy spojené s jinými onemocněními	295
20.7.2	Výsledky	268	23.6.1	Leukémie	295
20.8	Poruchy koagulace – diseminovaná intravaskulární koagulace (DIK)	268	23.6.2	Onemocnění ledvin	295
21	Krvácení v ORL	271	23.6.3	Onemocnění jater	295
21.1	Krvácení z ucha	271	23.6.4	Iatrogenní postižení	296
21.2	Krvácení z dýchacích a polykacích cest ...	272	23.7	Syndrom týraného dítěte	296
21.2.1	Krvácení jako komplikace po tonzilektomii	272	23.8	Krvácivý stav či laboratorní výsledek? ...	296
21.3	Krvácení z pokročilých nádorů	273	23.9	Závěr	297
21.4	Epistaxe	273	24	Krvácení v souvislosti s antikoagulační léčbou warfarinem	299
22	Krvácení z pohledu intenzivní péče	281	24.1	Mechanismus účinku kumarinových antikoagulancií	299
22.1	Definice	281	24.2	Monitorace antikoagulační léčby	300

24.3 Krvácivé komplikace		25.2 Krvácení bez souvislosti	
antikoagulační léčby 300		s menstruačním cyklem 308	
24.3.1 Faktory, zvyšující riziko		25.2.1 Krvácení po pohlavním styku 308	
krvácivých komplikací 300		25.2.2 Trauma 308	
24.3.2 Faktory, ovlivňující stabilitu		25.2.3 Postmenopauzální krvácení 309	
antikoagulační léčby 301		25.3 Ektopická gravidita 309	
24.3.3 Lékové interakce warfarinu 301		25.4 Ruptura korpusluteální cysty 309	
24.4 Terapie krvácivých komplikací 302		25.5 Patologické krvácení v porodnictví 310	
24.4.1 Doporučené postupy při léčbě		25.5.1 Potrat (abortus) 310	
krvácivých komplikací		25.5.2 Abrupce placenty 311	
léčby warfarinem 303		25.5.3 Placenta praevia 312	
24.5 Závěr 303		25.5.4 Placenta adherens 313	
		25.5.5 Poranění měkkých porodních cest... 313	
25 Abnormální a patologické krvácení		25.5.6 Hypotonie dělohy 315	
v gynekologii 307		25.5.7 Peripartální život ohrožující	
25.1 Nadměrné krvácení v souvislosti		krvácení 316	
s menstruačním cyklem 307		Rejstřík 319	
25.1.1 Hypermenorea 307		Souhrn 329	
25.1.2 Polymenorea 307		Summary 331	
25.1.3 Menoragie (menometroragie) 307			
25.1.4 Anovulační krvácení 307			
25.1.5 Metroragie 308			



Seznam autorů

doc. MUDr. Tomáš Binder, CSc., FN Motol, Praha (*kap. 25*)
MUDr. Jan Blatný, Ph.D., FN Brno (*kap. 23*)
MUDr. Jaroslav Boudný, Ph.D., FN Brno (*kap. 5*)
MUDr. Martin Brejcha, Ph.D., Nemocnice Nový Jičín (*kap. 6, 10*)
doc. MUDr. Oliver Bulik, Ph.D., FN Brno (*kap. 16*)
MUDr. Alena Buliková, Ph.D., FN Brno (*kap. 7*)
prof. MUDr. Ivan Čapov, CSc., FN u svaté Anny, Brno (*kap. 19.6*)
prof. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D., FCCM, FN Hradec Králové (*kap. 22*)
prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D., FN Brno (*kap. 10*)
MUDr. Jaromír Gumulec, FN Ostrava (*kap. 6*)
prof. MUDr. Aleš Hep, CSc., FN Brno (*kap. 12*)
prof. MUDr. Pavel Chalupa, CSc., Nemocnice Na Bulovce, Praha (*kap. 15*)
MUDr. Vilém Juráš, Ph.D., FN Brno (*kap. 20*)
prof. MUDr. Zdeněk Kala, CSc., FN Brno (*kap. 11*)
MUDr. Petr Kessler, Nemocnice Pelhřimov (*kap. 24*)
MUDr. Igor Kiss, Ph.D., Masarykův onkologický ústav, Brno (*kap. 11*)
MUDr. Jarmila Kissová, FN Brno (*kap. 11*)
MUDr. Mgr. Petr Kysela, Ph.D., FN Brno (*kap. 11*)
prof. MUDr. Rom Kostríca, CSc., FN u svaté Anny, Brno (*kap. 21*)
prof. MUDr. Hana Matějovská Kubešová, CSc., FN Brno (*kap. 18*)
MUDr. Miloslava Matýšková, CSc., FN Brno (*kap. 8*)
MUDr. Jan Novotný, Ph.D., FN Brno (*kap. 1, 2*)
doc. MUDr. Igor Penka, CSc., FN Brno (*kap. 19.1–19.5, 19.7*)
prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc., FN Brno (*kap. 1, 2, 3, 4, 6, 8*)
prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc., FN Brno (*kap. 14*)
MUDr. Petr Smejkal, Ph.D., FN Brno (*kap. 8, 9*)
doc. MUDr. Pavel Smilek, Ph.D., FN u svaté Anny, Brno (*kap. 21*)
prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., MBA, FN Brno (*kap. 20*)
prof. MUDr. Vladimír Smrčka, CSc., FN Brno (*kap. 20*)
doc. MUDr. Roman Šefr, Ph.D., Masarykův onkologický ústav (*kap. 19.8*)
doc. MUDr. Kamil Ševela, CSc., FN u svaté Anny, Brno (*kap. 13*)
MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D., Masarykův onkologický ústav, Brno (*kap. 11*)
MUDr. Pavel Turčáni, Ph.D., FN Brno (*kap. 14*)
prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc., FN Brno (*kap. 17*)
prof. MUDr. Vlastimil Válek, CSc., MBA, FN Brno (*kap. 5*)
RNDr. Jiřina Zavřelová, FN Brno (*kap. 4*)



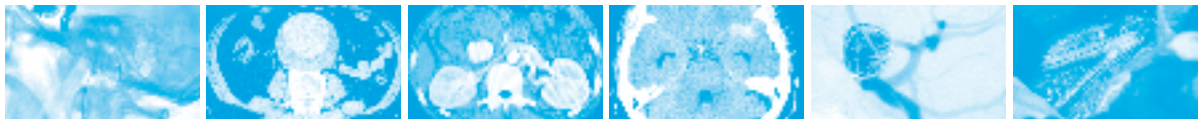
Seznam zkratek

AA	kyselina arachidonová
AAA	aneuryzma abdominální aorty
ABR	acidobazická rovnováha
ACA	arteria cerebri anterior
ACE	arteria carotis externa
ACI	arteria carotis interna
ACM	arteria cerebri media
ACT	activated clotting time (aktivovaný srážecí čas)
ADL	activities of daily living (skóre základních sebeobslužných úkonů)
AFC	arteria femoralis communis
AIDS	acquired immune deficiency syndrome (syndrom získané imunodeficiency)
ALL	akutní lymfoblastická leukémie
ALT	alaninaminotransferáza
AMCHA	acidum tranexamicum (kyselina tranexamová)
AML	akutní myeloidní leukémie
AMS	a. mesenterica superior
ANA	antinuclear antibodies (antinukleární protilátky)
APA	antiphospholipid antibodies (antifosfolipidové protilátky)
APACHE	acute physiology and chronic health evaluation
APC	aktivovaný protein C
APL	akutní promyelocytární leukémie
APS	antifosfolipidový syndrom
aPTT	activated partial thromboplastin time (aktivovaný parciální tromboplastinový čas)
ARDS	acute respiratory distress syndrome (akutní syndrom dechové tísně)
ASA	kyselina acetylsalicylová
ASH	American Society of Hematology
ASL	akutní selhání ledvin
AST	asparátaminotransferáza
AT	antitrombin
ATIII	antitrombin III
ATRA	kyselina all-trans-retinová
AV	arteria vertebralis
AVM	arteriovenózní malformace
BAE	embolizace bronchiální arterie (bronchial artery embolization)
BMI	body mass index

cANCA	protilátky proti cytoplasmě neutrofilů (antineutrophil cytoplasmic antibody)
CBA	collagen binding activity (vazebná kapacita pro kolagen)
CEP	cyklické endoperoxidy
CHRI	chronická renální insuficience
CHRS	chronické selhání ledvin
CLL	chronická lymfatická leukémie
CMP	cévní mozková příhoda
CNS	centrální nervový systém
COX	cyklooxygenáza
CP	cancer procoagulant (nádorové prokoagulans)
CPP	cerebrální perfuzní tlak
CT	výpočetní tomografie (computed tomography)
CTA	počítačová tomografie angiografie
CUSA	ultrazvukový aspirátor
CŽT	centrální žilní tlak
ČZP	čerstvá zmražená plazma
DD	D-dimery
DDAVP	1-deamino-8-D-argininvazopresin
DIC (DIK)	diseminovaná intravaskulární koagulace
DK	dekompresivní kraniektomie
DRVVT	dilute Russel viper venom time
DSA	digitální subtrakční angiografie
EACA	acidum aminocaproicum (kyselina ϵ -aminokapronová)
ECM	extracelulární matrix
EEG	elektroencefalogram
EGT	etanol-gelifikační test
EHEC	enterohemoragická <i>Escherichia coli</i>
EIA	enzyme immunoassay (enzymová imunoanalýza)
EID	electro-immuno diffusion
EIEC	enteroinvazivní <i>Escherichia coli</i>
ELISA	enzyme linked immuno-sorbant assay
EPCR	endotelový protein C receptor
F	faktor
FBG	fibrinogen
FDP	fibrinogen a fibrin-degradační produkty
FFP	fresh frozen plazma (čerstvě zmražená plazma)
FL	fosfolipidy
FM	fibrinový monomer
FPA	fibrinopeptid A
FPB	fibrinopeptid B
FR	fyziologický roztok
FVL	faktor V Leiden
GAG	glykozaminoglykan
GCS	Glasgow coma scale
GF	glomerulární filtrace
GGT	gamagalutamyltransferáza
GIT	gastrointestinální trakt
GOS	Glasgow outcome score
GP	glykoprotein
GvHD	graft versus host disease (nemoc štěpu proti hostiteli)
HELLP	hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count
HGG	high grade gliom

HIT	heparin induced thrombocytopenia (heparinem indukovaná trombocytopenie)
HMWKg	high molecular weight kininogene (vysokomolekulární kininogen)
HRCT	výpočetní tomografie s vysokým rozlišením (high resolution CT)
HUS	hemolytic uremic syndrome (hemolyticko-uremický syndrom)
ICG	indocyaninová zeleň
ICP	intrakraniální tlak
IgA	imunoglobulin A
IgG	imunoglobulin G
IgM	imunoglobulin M
ICHs	ischemická choroba srdeční
IL-1 β	interleukin 1 β
IMO	invazivní meningokoková onemocnění
INR	international normalized ratio (mezinárodní normalizovaný poměr, INR protrombinového času)
IUD	nitroděložní tělísko
IUGR	intrauterine growth restriction (intrauterinní růstová retardace plodu)
IVIG	intravenózní imunoglobulin
JIP	jednotka intenzivní péče
KCT	kaolin clotting time (kaolinový srážecí čas)
KO	krevní obraz
LIA	latex immuno assay
LMWH	low molecular weight heparin (nízkomolekulární heparin)
MAHA	mikroangiopatická hemolytická anémie
MAP	střední arteriální tlak
MDCT	multidetektorová počítačová tomografie
MGUS	monoclonal gammopathy of undetermined significance (monoklonální gamapatie nejasného významu)
MMP	matrix metaloproteináza
MODS	multiple organ dysfunction syndrome (syndrom multiorgánové dysfunkce)
MOF	multiple organ failure (multiorgánové selhání)
MR	magnetická rezonance
MRA	magnetická rezonance angiografie
NA	noradrenalin
ORL	otorinolaryngologie
PA	plasminogen activator (aktivátor plazminogenu)
PAI	plasminogen activator inhibitor (inhibitor aktivátoru plazminogenu)
PAI-1	inhibitor aktivátorů plazminogenu 1
PAM	střední arteriální tlak
PAMBA	acidum aminomethylbenzoicum (kyselina paraaminometylbenzoová)
PAR	protease activated receptors (trombinové receptory)
PbtO ₂	parciální tlak kyslíku v mozkové tkáni
PC	protein C
pCO ₂	parciální tlak oxidu uhličitého
PET	pozitron emission tomogram
PF	platelet factor (destičkový faktor)
PFA	platelet function analyzer (analyzátor funkce destiček)
PGI-2	prostacyklin
PIVKA	proteins induced by vitamin K absence/or antagonism
PKK	prekalikrein
PLA	fosfolipáza A
PLG	plazminogen
PNO	pneumotorax
PP	perfuzní tlak

PPC	koncentrát protrombinových faktorů
PS	protein S
PTCA	perkutánní transluminální koronární angioplastika
PVA	polyvinylalkoholové částice
PŽOK	peripartální život ohrožující krvácení
RCF	red cell folate (obsah folátu v erytrocytech)
RFA	radiofrekvenční ablace
RIPA	ristocetin-induced platelet aggregation (ristocetinem indukovaná agregace trombocytů)
RTG	rentgen
SAK	subarachnoidální krvácení
SF	solubilní fibrin
SIRS	systemic inflammatory response syndrome (syndrom systémové zánětlivé odpovědi)
SMCs	smooth muscle cells (hladké svalové buňky)
STŠ	syndrom toxického šoku
TAE	transarteriální embolizace
TAFI	thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (trombinem aktivované inhibitory fibrinolýzy)
TBC	tuberkulóza
TEG	tromboelastografie
TEN	tromboembolická nemoc
TF	tissue factor (tkáňový faktor)
TFPI	tissue factor pathway inhibitor
TIMPs	tissue inhibitors of matrix metalloproteinases
TIPS	transjugulární intrahepatický portosystémový zkrat
TM	trombomodulin
TMA	thrombotic microangiopathy (trombotická mikroangiopatie)
TNF- α	tumor nekrotizující faktor α
t-PA	tkáňový aktivátor plazminogenu
TS	tromboxansyntetáza
TTP	thrombotic thrombocytopenic purpura (trombotická trombocytopenická purpura)
TXA2	tromboxan
UFH	unfractionated heparin (heparin nefrakcionovaný)
u-PA	urokináza
UPE	unilaterální plicní edém
VOD	venookluzivní nemoc
vWF	von Willebrandův faktor
WFH	World Federation of Hemophilia (Světová hemofilická federace)
ŽOK	život ohrožující krvácení



Úvod

Miroslav Penka

Publikace si klade za cíl shromáždit současné poznatky dotýkající se diagnostiky a terapie krvácení z nejširšího pohledu celého problému zasazeného do rámce klinické medicíny.

Ve své části teoretické by měla pojednat o základních aspektech krevního srážení a možnostech vzniku krvácení jak z lokálních, tak i systémových příčin, provázejících poruchy koagulace, nebo bez jejich prvotní přítomnosti. Dalším teoretickým oddílem je pojednání o možnostech diagnostiky krvácení z hlediska laboratorního a dále pak z hlediska detekce lokálních zdrojů krvácení spolu s alternativami jejich odhalení.

V terapeutickém oddíle obecné části jsou rozebírány možnosti systémové léčby a použití lokálních medicínských přípravků. Samostatná stať je v této kapitole věnována použití transfuzních přípravků a krevních derivátů.

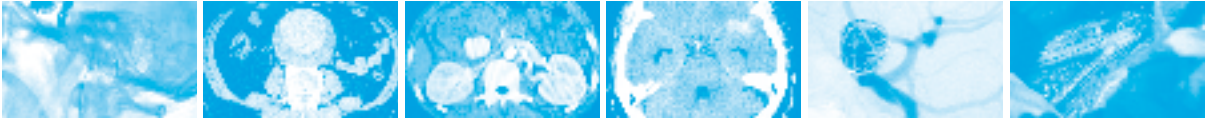
Ve speciální části je pozornost soustředěna zejména na lokální aspekty krvácení a jejich specifitu v dané oblasti podle jednotlivých medicínských

oborů. Začátek speciální části je však věnován specifické problematice krvácivých stavů ze systémových příčin, jako hematologické problematice krvácení, a kapitola pak pokračuje rozбором možností péče o nemocné krvácející v důsledku interních, chirurgických a gynekologických chorob a patologických stavů v porodnictví. Pozornost je také soustředěna na vybrané typy krvácení – epistaxi, hematurii, krvácení z GIT, menoragii, menometroragii, nitrolební krvácení apod.

Publikace je doplněna obrazovou přílohou, schématy, tabulkami a grafy. V souvislosti s jednotlivými okruhy jsou poskytovány případně i informace o běžících či proběhlých studiích a jejich závěrech a současných doporučeních. Kniha je doplněna rejstříkem, seznamem zkratk a souhrnem.

Publikace by měla posloužit širokému okruhu klinických lékařů, kteří se v rámci své profese mohou s krvácením setkat a kteří v ní mohou najít nejen pomocníka, ale i inspiraci pro další náměty ve své práci.

I Obecná část



Patofyziologie krevního srážení

Jan Novotný, Miroslav Penka

Hemostáza je integrální součástí nespecifické obrany organismu, je úzce provázána se systémy, iniciujícími a modulujícími pochody zánětu a imunologické obranné mechanismy. Přitom tyto systémy mohou reagovat v různých situacích jak více či méně nezávisle, tak se i výrazně navzájem ovlivňovat. Endotelové buňky, které představují jeden z nejdůležitějších buněčných systémů v obraně organismu proti vnějším i vnitřním noxám, exprimují na svém povrchu a produkují do krevního proudu řadu molekul, které hrají bazální role jak v oblasti hemostázy (např. trombomodulin, prostacyklin, t-PA, PAI), tak v oblasti imunitních dějů (cytokiny, cytoadhezivní molekuly aj.). Z nespecifity hemostatického systému navíc vyplývá, že mnoho dosti rozdílných podnětů (trauma, operace, infekce, zánět, tumor aj.) může vyvolat do jisté míry nespecifickou uniformní odpověď v podobě aktivace hemostázy a tato odpověď se může v jednotlivých případech lišit pouze v kvantitativních kritériích.

Základním úkolem hemostatických mechanismů je zajišťovat v cirkulaci stav tzv. **fluidokoagulační rovnováhy**. Nejde přitom o statický, nýbrž **vysoce dynamický stav**, kdy všechny zúčastněné systémy (enzymatické kaskády s inhibitory, cévní stěna, buněčné

populace) jsou vzájemně propojeny složitým, doposud ne zcela prozkoumaným systémem pozitivních i negativních zpětných vazeb, majících zabezpečit jednak účinnou lokální hemostázu v místě traumatu se zabráněním nežádoucí systémové generalizace koagulace, jako následný krok pak zajistit reparační pochody ve smyslu fibrinolýzy koagula a hojení rány. Vrozená nebo získaná porucha jednoho či více faktorů tohoto systému může mít pak za následek nežádoucí vychýlení této složitě vybalancované rovnováhy na stranu hypokoagulace nebo hyperkoagulace, navíc s možností kombinace obou tendencí.

Základní aktéry „ve hře hemostázy“ představují **enzymatické kaskády a jejich inhibitory, cévní stěna a celulární součásti krve**. Z didaktických důvodů probereme jednotlivé systémy odděleně, je nutno si však uvědomit, že hemostáza reaguje vždy jako celek, jen se v jednotlivých případech může lišit podíl jmenovaných faktorů (tab. 1) na celkové hemostatické odpovědi. Kvalitu koagulace navíc mohou ovlivnit i nekoagulační proteiny (např. při hypoalbuminémii se popisuje kvalitativní porucha tvorby fibrinového koagula se zvýšenou rezistencí k lýze plazminem), nebo závažné poruchy metabolismu (u diabetiků glykozylace fibrinogenu i faktorů fibrinolytického potenciálu může vést rovněž k snížené solventnosti fibrinu).

Tab. 1 Hemostatické systémy

systém	
kaskády	koagulační, fibrinolytická, prekalikrein-kininogenová, komplementu
inhibitory kaskád	
celulární součásti krve	trombocyty, leukocyty, erytrocyty
faktory cévní stěny	endotelie, hladké svalové buňky, fibroblasty, pericyty, mezangiální buňky, mezibuněčná matrix

Při poranění cévy dochází k vazokonstrikci a k adhezi trombocytů na místa s porušeným endotelem. Tyto reakce probíhají v sekundách, hovoříme zde o tzv. **primární hemostáze**. V dalším průběhu v řádu minut spolu s generací trombinu vzniká fibrinové koagulum, představující definitivní hemostatickou zátku, která je pak degradována fibrinolytickým systémem.

1.1 Enzymatické kaskády

Enzymatické kaskády jsou systémy **koagulačních faktorů s kofaktory a inhibitory koagulace**, systém **fibrinolytický a jeho inhibitory**, systém **prekalikrein-kininogenový** a systém **komplementu**. Z hlediska hemostázy mají největší klinický význam první dva – systém koagulační a fibrinolytický, systém komplementu hraje závažnější roli při aktivaci koagulace zánětem.

Systém koagulační lze schematicky a historicky rozdělit na **zevní** a **vnitřní**. Je však známo, že **oba systémy se mohou vzájemně aktivovat** (např. faktor VIIa je schopen aktivovat faktor IX, faktor XIIa může aktivovat faktor VII), nedají se proto od sebe oddělovat. Jak je zřejmé z obr. 1.1, oba systémy se setkávají při aktivaci faktoru X na faktor Xa. Na rozdíl od starších názorů o větší důležitosti vnitřního systému (pramenily z klinického pozorování nejtěžších vrozených krvácivých poruch u pacientů s hemofilií A a B) je dnes všeobecně přijímaná závažnější úloha zevní cesty aktivace koagulace, význam aktivace koagulace vnitřní cestou je méně jasný. **Faktory VIII a IX jsou totiž aktivovány převážně zevní cestou**. Je však nepochybné, že faktory vnitřního systému, zvláště pak faktory VIII a IX, hrají nezastupitelnou roli ve fázi amplifikace koagu-

lace, kdy malé množství trombinu, vzniklé aktivací zevní cestou, pozitivní zpětnou vazbou (aktivace faktorů XI, IX a VIII) generuje vznik většího množství trombinu, nutného pro vytvoření fibrinového koagula. Pacienti s defekty FVIII a FIX a FXI proto trpí různě vyjádřenými krvácivými příznaky, jejichž závažnost je přímo závislá na hloubce defektu (nejzávažnější jsou spontánní a intraartikulární krvácení u těžkých hemofiliků).

Faktor VIII je v plazmě vázán na nosič v podobě **von Willebrandova faktoru**. Tato vazba je důležitá, jak je zřejmé u pacientů s různými typy von Willebrandovy nemoci, kdy u nejtěžších jednotek vidíme i hemofilický typ krvácení (výrazně zkrácený poločas faktoru VIII u těchto nemocných).

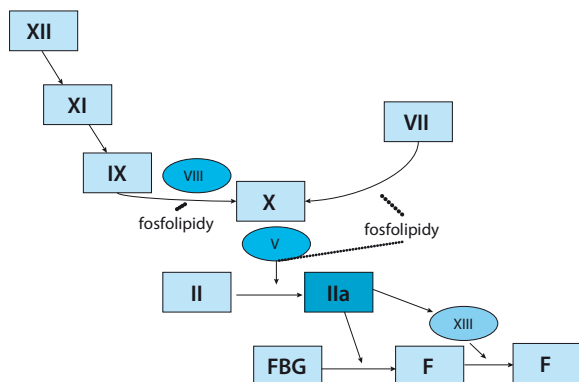
Von Willebrandův faktor (vWF) hraje důležitou roli v primární hemostáze a v koagulaci.

V primární hemostáze se váže na subendotelové struktury (kolagen) na jedné straně a na destičkový specifický receptor GP Ib v komplexu glykoproteinů I/V/IX na membráně trombocytů a zprostředkovává tak adhezi destiček na místa traumatizace cév. Vazbou na aktivovaný komplex GP IIb/IIIa na povrchu trombocytů rovněž zajišťuje jejich agregaci. Tyto funkce jsou vázány na velké multimery vWF.

V koagulaci (funkce vázaná na koagulační faktor VIII) chrání vazbou na FVIII tento faktor před proteolytickou degradací, lokalizuje FVIII do míst poškození cévní stěny, uvolňuje jej do oběhu (podpora vazby mezi lehkým a těžkým řetězcem FVIII) a má efekt kofaktoru při proteolytické aktivaci FVIII trombinem. V těchto funkcích jsou stejně účinné všechny multimery vWF bez ohledu na velikost.

Teorie koagulace na bázi **kaskádové reakce**, kdy aktivovaný enzym aktivuje svůj substrát (proenzym), který je dalším článkem koagulační kaskády, byla postulována v 60. letech minulého století. Zároveň byl kladen důraz na aktivaci koagulace vnitřní cestou, význam zevní cesty byl podceňován. Oba systémy byly navíc nazírány jako relativně nezávislé. Tyto představy se zdály být potvrzeny i koagulačními reakcemi *in vitro*, kdy při aktivaci koagulace vnitřní cestou u pacientů s hemofilií A a B je výrazně prodloužen čas srážení aPTT a zevní cesta je intaktní.

Na koagulační systém se tedy podle tohoto modelu můžeme dívat jako na kaskádovitě aktivovaný systém serinproteáz (mají serin v aktivním centru enzymu) s **výjimkou faktorů VIII a V, které fungují jako kofaktory**. Oba kofaktory jsou aktivovány



Obr. 1.1 Simplifikované schéma hemostázy

na účinnější aktivované faktory Va a VIIIa trombinem, který tak mnohonásobně urychluje svou vlastní generaci – příklad pozitivní zpětné vazby.

Poslední výjimku ze schématu serinproteázové kaskády představuje **faktor XIII**, který po aktivaci trombinem na FXIIIa způsobí zpevnění fibrinové sítě vytvořením příčných vazeb mezi fibrinovými vlákny (transglutamináza).

K aktivaci vnitřního systému může dojít na negativně nabitých površích (porucha endotelu, sklo, mimotělní oběh apod.). Normální endotel představuje nesmáčivou plochu, za určitých fyziologických i patologických podmínek se může přeladit na vysoce aktivačně působící činitel. Při aktivaci vnitřního systému jde o složitou, do podrobností ještě ne zcela probádanou interakci mezi **faktory XII, vysokomolekulárním (high molecular weight) kininogenem (HMWKg) a prekalikreinem (faktory kontaktu) a faktorem XI**. Při této interakci:

1. je aktivována vnitřní i zevní koagulační kaskáda (faktor VII může být aktivován faktorem XIIa);
2. cestou FXIIa – prekalikrein – kalikrein – plazminogen – plazmin je **aktivována fibrinolýza**. Plazminogen může být aktivován i přímo faktorem XIIa, tato reakce je potencována dextran sulfátem. Kalikrein navíc může aktivovat pro-urokinázu (scu-PA – single chain tj. jednořetězovou formu u-PA) na tcu-PA (two chain u-PA) a dále tak potencovat fibrinolýzu;
3. cestou FXIIa – prekalikrein – kalikrein – HMWKg – kininy je aktivován vazoaktivní **kininogenný systém**;
4. cestou plazmin – C1 se aktivuje **kaskáda komplementu**;
5. nově byl postulován i vztah mezi **systémem kontaktu a metabolismem prostaglandinů**. Bradykinin totiž aktivuje fosfolipázu A2, která z fosfolipidové membrány odštěpuje kyselinu arachidonovou, představující společný prekurzor aktivačních i inhibičních prostaglandinů. Pacientky s homozygotním defektem FXII mohou vykazovat zvýšené poporodní krvácení, jelikož je u nich nedostatečně aktivován kininogenný systém s následnou sníženou tvorbou uterotonických prostanooidů PGE-2 a PGF-2 α ;
6. **kininogenný systém** navíc selektivně **inhibuje aktivaci trombocytů a endotelií trombinem** interferencí s aktivací trombinových receptorů na povrchu těchto buněk.

Pacienti s defekty faktorů vnitřního systému, které patří mezi tzv. „**faktory kontaktu**“ mohou

vykazovat i **trombofilní stav**, pravděpodobně důsledkem poruchy aktivace fibrinolýzy a/nebo selháváním inhibice některých celulárních aktivit trombinu. HMWKg navíc inhibuje aktivaci destiček leukocytárním katepsinem G. Nositel defektu FXII John Hageman a defektu HMWKg Mayme Williams, u nichž byly tyto poruchy poprvé popsány, zemřeli na plicní embolii a neměli výraznější krvácivé komplikace. V současné době však převažují názory, že defekty faktorů systému kontaktu nepředstavují samy o sobě výrazný rizikový faktor hyperkoagulace.

Nověji se zdá, že fyziologický význam aktivace faktorů kontaktu by mohl spočívat i v antagonismu k systému renin – angiotenzin – aldosteron. Podle této hypotézy dochází za fyziologických podmínek k „low grade“ aktivaci faktorů kontaktu a faktoru XI vazbou na multiproteinové receptorové komplexy (cytokeratin 1, C1q-receptor, receptor pro urokinázu) s generací urokinázy a kininů s antitrombotickým a vazodilatačním efektem.

Vidíme tedy, že systém koagulačně-fibrinolytický a systémy zánětu v podobě kininů, komplementu a prostanoidů jsou spolu úzce propojeny a představují účinný obranný komplex organismu. V některých situacích to však může být i nevýhodné – příkladem může být **systémová aktivace koagulační kaskády při sepsi s následným rozvojem syndromu DIC**.

I v patofyziologii DIC však hraje hlavní roli aktivace hemostázy zevní cestou.

Kaskáda vnitřního systému vyúsťuje v sestavení komplexu tzv. **vnitřní tenázy** na povrchu negativně nabitých fosfolipidových membrán (povrch aktivovaných trombocytů, leukocytů i endotelií, nebo tzv. **microvesicles**, které jsou z membrán aktivovaných buněk uvolňovány). Vnitřní tenázu představuje **komplex FVIIIa a IXa**, navázaných prostřednictvím iontů Ca²⁺ na fosfolipidovou membránu. Po navázání faktoru X na tento komplex je FX enzymaticky aktivován na FXa.

K **aktivaci zevního systému** dochází interakcí tkáňový faktor – faktor VII – faktor VIIa. Tkáňový faktor (TF) je uvolněn do krve při poranění tkáně, a/nebo je exprimován aktivovanými leukocyty a endoteliemi, důležitou roli hrají i buňky subendotelových struktur (fibrocyty, myocyty aj.). Iniciace aktivace faktoru VII na FVIIa není zcela jasná. Předpokládá se, že v krvi cirkuluje určité stopové množství FVIIa, které po navázání na TF jednak aktivuje FX a dále pak může autokatalyzovat přeměnu další molekuly FVII na FVIIa. Faktor VIIa v komplexu FVIIa +

fosfolipidy + vápník (Ca^{2+}) aktivuje koagulační faktor X (**systém zevní tenázy**). Faktor Xa je schopen aktivovat nejen protrombin, ale i zpětně FVII na FVIIa (další příklad pozitivní zpětné vazby). TF představuje jakési „pouzdro“ (subendotelové struktury, adventicia, serózní blány, epitel, intracelulárně v monocyttech, trombocytech i endoteliích), sloužící fyziologicky k aktivaci hemostázy a s ní spojených pochodů při porušení integrity cév a tkání. Za patologických stavů však může zvýšená expozice a exprese TF vyvolat nežádoucí lokální (např. kardiovaskulární příhody) nebo i systémovou aktivaci hemostatických pochodů (polytrauma, seps aj.).

Zevní i vnitřní tenázový komplex tedy aktivuje faktor X na faktor Xa. Dochází tak k vytvoření **komplexu protrombinázy** – jde o komplex FXa + FVa navázaný na fosfolipidy. Protrombináza odštěpí z molekuly protrombinu fragmenty F1+2 a aktivuje jej na **aktivní trombin**, který pak může působit jak vázaný na membránu, tak i po uvolnění do tekuté fáze, což je velmi důležité pro amplifikaci celého procesu. Trombin má centrální postavení v hemostáze, jelikož plní důležité úkoly v koagulaci, antikoagulaci, regulaci fibrinolýzy, aktivaci celulárních složek obrany organismu aj. Nejdůležitější aktivity trombinu lze vyjmenovat takto:

1. Trombin atakuje molekulu fibrinogenu a odštěpí z ní fibrinopeptid A a B (FPA, FPB), čímž z molekuly fibrinogenu vzniká fibrinový monomer (FM), který dále polymerizuje na oligomery až polymery (protofibrily) nestabilního, v roztoku močoviny **solubilního fibrinu (SF)**. Jako solubilní fibrin se rovněž (poněkud nepřesně) označují komplexy FM s fibrinogenem a jeho štěpnými fibrinolytickými produkty X a Y. Zvýšená koncentrace těchto solubilních fibrinových komplexů je dobrým indikátorem hyperkoagulační aktivity.
2. Trombin ve fázi amplifikace hemostázy aktivuje kofaktory FV + FVIII na FVa + FVIIIa a faktor XI na FXIa a pozitivní zpětnou vazbou tak mnohonásobně urychluje svou vlastní generaci.
3. Trombin aktivuje faktor XIII na FXIIIa, který stabilizuje fibrinovou síť vytvořením příčných vazeb (transglutamináza) mezi fibrinovými vlákny (**generace insolubilního fibrinu** z polymerů SF).
4. Trombin složitě interaguje s krvinkami – nejznámější a nejvýznamnější je aktivace trombocytů, jsou však aktivovány i monocyty, polymorfonukleáry aj. (tato aktivace nabývá na významu zvláště při septickém šoku). Aktivované monocyty a makrofágy exprimují tkáňový faktor, čímž dále amplifikují hemostatický pro-

ces. Aktivované polymorfonukleární leukocyty exprimují na svém povrchu struktury cytoadhezivního systému a mohou se tak zvýšeně vázat na endotelie a navíc uvolňují řadu působků, dále zesilujících pozitivní hemostatickou zpětnou vazbu. Interakce s erytrocyty je méně objasněna.

5. Velmi významná je interakce trombinu s endotelovým systémem – po vazbě na specifické receptory (trombinové receptory, PAR – protease activated receptors), jejichž částečné naštěpení má za následek jejich aktivaci s přenosem signálu do vnitřku buňky. Dochází tak k aktivaci endotelu s přeladěním metabolismu a změnou exprese a uvolněním řady receptorů, mediátorů a cytokinů s výsledným efektem ve smyslu podpory hemostázy (tzv. **přeladění do hyperkoagulační fáze**).
6. Zároveň trombin po navázání na trombomodulin (TM) mění svou konformaci a stává se jedním z hlavních antikoagulačních proteinů, protože aktivuje protein C. Je též důležité, že existují významné orgánové rozdíly v expresi TM, například endotel v CNS tento receptor exprimuje jen chudě.
7. Po vazbě trombinu na trombomodulin dochází rovněž k inhibici fibrinolýzy aktivací tzv. TAFI (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor).

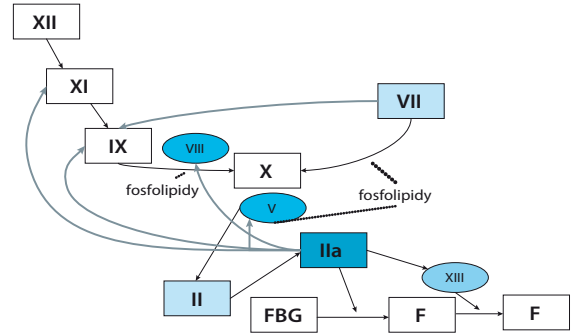
1.2 Třífázový model hemostázy

S prohlubováním znalostí o mechanismech hemostázy se postupně ukazovala klasická **kaskádová teorie hemostázy** stále méně udržitelná. Dá se zhruba říci, že klasický kaskádový model vcelku přesně obráží koagulační pochody *in vitro*, procesy *in vivo* jsou však daleko komplexnější a dynamičtější. V současné době je všeobecně přijímán tzv. **třífázový model hemostázy**, který se velmi pravděpodobně daleko věrněji blíží skutečnému obrazu hemostázy *in vivo*. Podle této teorie můžeme hemostatické pochody rozdělit do tří dynamicky se rozvíjejících fází – **fáze iniciace**, **fáze amplifikace** a **fáze propagace**:

1. **Fáze iniciace** je zahájena **expresí tkáňového faktoru (TF)** v místě poranění, zánětem, neoplazií, rupturou ateromového plátu apod. V krvi velmi pravděpodobně cirkuluje malé množství aktivovaného faktoru VII – FVIIa. Molekuly FVIIa se navážou na exprimované molekuly TF, podle některých prací navíc dochází při expresi TF k jeho konformační změně se zvýšenou afinitou k FVIIa. FVIIa může autoaktivovat další molekulu FVII s následnou amplifikací tohoto iniciačního procesu. Komplex TF/FVIIa potom

aktivuje FIX na FIXa a FX na FXa. FXa aktivuje další molekuly FVII na FVIIa a působením na protrombin generuje vznik **malého množství trombinu**, které nestačí k vytvoření fibrinového koagula, ale slouží k zpětnovazebnému prudkému zvýšení autogenerace většího množství trombinu ve fázi amplifikace.

2. Trombin ve **fázi amplifikace** aktivuje faktor XI na FXIa, FVIII na FVIIIa a FV na FVa. FXIa aktivuje další molekuly FIX na FIXa (jisté množství FIXa bylo již vytvořeno ve fázi iniciace přímo působením komplexu TF/FVIIa). Trombin dále aktivuje trombocyty a leukocyty, čímž jsou na povrchu jejich membrán exprimovány negativně nabitě molekuly fosfolipidů, na které se navážou aktivované faktory IXa, VIIIa a Va. Trombin navíc aktivuje i endotelie v nejbližším okolí poranění a způsobí tak jejich přeladění do „prokoagulační fáze“. Konečným výsledkem amplifikační fáze je vznik většího množství trombinu a vytvoření reakčních povrchů s navázanými molekulami aktivovaných faktorů pro komplekci vícemolekulových komplexů vnitřní tenázy a protrombinázy (obr. 1.2).
3. Ve **fázi propagace** dochází k vazbě FX na komplex FIXa a FVIIIa (vnitřní tenáza). Aktivovaný faktor Xa pak vytvoří s FVa komplex protrombinázy, který po navázání molekuly protrombinu z ní odštěpí tzv. aktivační fragmenty F1+2 a způsobí tak její aktivaci na trombin. Množství trombinu, vytvořené ve fázi propagace, již dostatečně k přeměně fibrinogenu na fibrin. Nestabilní, solubilní fibrin je stabilizován působením aktivovaného FXIIIa.



Obr. 1.2 Pozitivní zpětné vazby – amplifikace

Negativně nabitě fosfolipidy (FL), které jsou poskytovány aktivovanými trombocyty (PF3 – platelet factor 3), hrají v koagulaci velmi důležitou roli. Na jejich površích dochází ke komplekci klíčových makromolekulárních prokoagulačních i antikoagulačních komplexů – vnitřní a zevní tenázy, protrombinázy a komplexu protein C/protein S. Na tyto komplexy se pak jako na receptory vážou substráty těchto proteáz – FX, protrombin, FVIIIa a FVa. Negativně nabitě FL tak jednak mnohonásobně (řádově) urychlují reakce mezi serinovými proteázami a jejich substráty, dále pak lokalizují hemostatickou reakci do míst, kde je jí třeba. Faktory protrombinového komplexu a protein C s proteinem S jsou na fosfolipidové membrány vázány prostřednictvím iontů Ca^{2+} . Pro tuto vazbu je nutné, aby u těchto faktorů byly glutamátové molekuly karboxylovány v pozici γ jejich řetězce. Tato γ -karboxylace je závislá na intaktním metabolismu vitamínu K. Při jeho nedostatku, a/nebo při léčbě kumariny, vznikají tzv. PIVKA-formy faktorů a inhibitorů koagulace,

Tab. 2 Nejčastější příčiny defektu faktorů, závislých na vitamínu K (při nedostatku vitamínu K se tvoří PIVKA proteiny)

defekt	příčina
hemoragický syndrom novorozenců	nedostatek vitamínu K v mateřském mléce
nedostatek vitamínu K v GIT	snížený přívod vitamínu K v dietě + širokospektrá antibiotika (!) dlouhodobá totální parenterální výživa
poruchy vstřebávání vitamínu K	obstrukční ikterus (hepatální i posthepatální) malabsorpční syndromy (celiakie, sprue, zánětlivá střevní onemocnění, syndrom „short bowel“)
poruchy metabolismu vitamínu K	těžká hepatopatie terapie kumarinovými deriváty
poruchy syntézy proteinů	těžká hepatopatie, často i defekt metabolismu vitamínu K
konzumpce	sepsy, DIC, polytraumata

kteří jsou pro poruchu vazby na FL sníženy účinné až neúčinné (tab. 2). Zkratka PIVKA značí proteins induced by vitamin K absence/or antagonism. Je významné, že protein C má ze všech faktorů protrombinového komplexu nejkratší poločas – proto při zahájení perorální antikoagulační léčby vzniká trombofilní stav (pravděpodobný mechanismus vzniku kumarinových nekróz).

Zvýšená exprese negativně nabitých FL, hlavně fosfatidylserinu, hraje významnou roli v etiopatogenezi hyperkoagulačních stavů, zvláště **syndromu DIC**. FL jsou zde exprimovány nejen na povrchích aktivovaných trombocytů, leukocytů a endotelií, ale můžeme je detekovat i na povrchu mikročastic, uvolňovaných aktivovanými buňkami. Někteří autoři proto označují tyto FL jako „**autotoxin**“.

Negativně nabité FL hrají významnou úlohu i v etiopatogenezi **antifosfolipidového syndromu**, kdy dochází k tvorbě protilátek proti komplexům těchto FL s nejrůznějšími proteiny. Jedním z mechanismů hyperkoagulace, která patří mezi hlavní projevy APS, by mohla být např. interference s antikoagulační funkcí APC, vázaného na PL.

1.3 Cévní stěna

Integrita cévního systému je důležitým faktorem hemostázy. Při poranění dochází během několika málo sekund k reflexnímu spazmu arterií, venul a menších cév s relativní ischemií postižené oblasti s vytvořením podmínek pro vznik primární hemostatické zátky, tvořené převážně aktivovanými trombocyty. Aktivované destičky uvolňují další vazokonstrikční látky (serotonin, tromboxan, cate-

cholaminy aj.) a disponují na svůj povrch již zmíněné prokoagulační fosfolipidy, označované jako PF3 (destičkový faktor 3). Jde o takzvaný **flip-flop mechanismus**, kdy koagulačně aktivní fosfolipidy vnitřního listu buněčné membrány, hlavně fosfatidylserin, jsou exprimovány navenek, aby tak nahradily zevní fosfolipidy, které se obrátí dovnitř buňky.

Při poruše integrity endotelu dochází k odkrytí pojiva, kde nejvýznamnějšími hemostatickými složkami jsou kolageny a tkáňový faktor (TF). Na negativně nabitých površích kolagenů dochází k již zmíněné aktivaci vnitřní koagulační kaskády a k adhezi destiček vytvořením vazby mezi kolagenem, von Willebrandovým faktorem a receptory destiček, převážně reprezentovanými glykoproteinovými komplexy GP Ib/V/IX a GP IIb/IIIa – přes GP VI může jít navíc o přímou vazbu na kolagenové struktury.

Velmi důležitou a metabolicky nesmírně aktivní složku tvoří systém endotelií. Jde o obrovský povrch, kde se krev stýká s cévní stěnou. Endotelie jsou schopny syntetizovat, hromadit a v případě nutnosti exprimovat na povrch nebo sekretovat řadu jak prokoagulačních, proagregačních a vazokonstrikčních, tak i antikoagulačních, antiagregačních a vazodilatačních působků, navíc systém t-PA-PAI je hlavním modulátorem fibrinolýzy. Seznam hlavních prohemostatických a antihemostatických substancí je uveden v tabulce 3. Endotelie hrají navíc důležitou roli v modulaci lokální i celkové zánětlivé aktivity produkci a/nebo vazbou a modulací účinku řady cytokinů.

1.4 Buněčné populace

Z hemostazeologického hlediska jde hlavně o trombocyty, za patologických stavů, zvláště hyperkoagu-

Tab. 3 Endotelové faktory modulující hemostázu

protrombotické působení	antitrombotické působení
tkáňový faktor (TF)	TFPI (tissue factor pathway inhibitor)
von Willebrandův faktor (vWF)	vWF proteáza (metabolizuje vWF)
PAI-1	t-PA
tromboxan TXA2	prostacyklin PGI-2
platelet activating factor (PAF)	NO (EDRF) endothelium dependent relaxing factor
trombinový receptor (PAR – protease activated receptor)	trombomodulin (TM)
heparinázy	glykozaminoglykany (heparansulfát, DS)
selektiny, cytoadhezivní molekuly	down-regulation těchto molekul
cytokiny	antagonisté, down-regulace receptorů

lačních, nabývají na významu i granulocyty, monocyty/makrofágy, lymfocyty i erytrocyty.

■ Základní funkce destiček

1. **Adheze** k defektům cévní stěny.
2. **Agregace s uvolňovací reakcí**, kdy sekretované mediátory (hlavně serotonin, tromboxan, β -tromboglobulin, PF3, PF4, katecholaminy, hydrolázy, permeabilní a chemotaktické působky aj.) pozitivní zpětnou vazbou dále podporují lokální hemostázu.
3. Na jejich površích a na površích z trombocytů uvolňovaných mikropartikulí probíhají **interakce faktorů i inhibitorů koagulační kaskády v komplexech s fosfolipidy a Ca^{2+}** . Některé aktivované faktory jsou zde relativně chráněny před inaktivací inhibitory koagulace.
4. Důležitým hemostatickým mechanismem je **retrakce koagula** (destičkový systém aktin + myozin).
5. Významná účast v **imunitních pochodech** (zánět, vývoj aterosklerózy).
6. Ne zcela jasným mechanismem **udržují integritu endotelu**.

Za patologických stavů hrají trombocyty hlavní roli v **hyperkoagulaci v arteriálním řečišti** (CMP, infarkty, periferní ischemie), vzácnější i v oblasti venózní a mikrocirkulační (TTP – trombotická trombocytopenická purpura, HUS – hemolyticko-uremický syndrom, HELLP syndrom – hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets, HIT – heparinem indukovaná trombocytopenie). Je důležité mít stále na paměti, že trombocyty jsou aktivovány i produkty koagulace, hlavně trombinem.

Trombocyty po aktivaci (**high shear stress**, agonisté, cytokiny aj.) centralizují organely do středu buňky, mění svůj tvar z diskoidního na měňavkovitý (shape change), zároveň dochází k přesunu Ca^{2+} z nitrobuňkových kompartmentů do cytoplazmy (zvýšení tzv. cytosolického Ca^{2+}), dále podle typu impulzu dochází k aktivizaci složitě propojených systémů tzv. 2. posílů (hlavně metabolismu kyseliny arachidonové, systému fosfoinozitolfosfátu apod.) s řadou mnoha složitých a málo známých interakcí. Výsledkem těchto pochodů je mimo jiné degranulace organel (α -granulí, tzv. dense bodies a lyzozomů) s uvolňováním řady působků, které mají vesměs amplifikační efekt jak na koagulaci, tak i na další trombocyty, leukocyty i endotelie. Na povrchu se exprimují různé struktu-

ry cytoadhezivního systému, umožňující vazbu na další buňky (leukocyty, endotelie), dále dochází ke **konformační změně molekuly GP IIb/IIIa**, která tak zvyšuje svou afinitu k molekule fibrinogenu (ale i vWF, vitronektinu, fibronektinu aj.). Fibrinogen je v důsledku své symetrické molekuly schopen vázat na oba konce aktivované GP IIb/IIIa a vytvořit tak most („bridge“) mezi destičkami, což vede k jejich agregaci. Aktivace GP IIb/IIIa má podle dnešních poznatků nesmírný význam jak za fyziologických, tak i za patologických podmínek. Například při vzácné vrozené trombocytopatii **thrombasthenia Glanzmann-Naegeli** (defekty GP IIb/IIIa) jsou pacienti ohroženi i fatálními krvácivými projevy důsledkem těžce postižené agregační schopnosti trombocytů. Aktivace GP IIb/IIIa tak představuje konečný společný efektorový mechanismus pro všechny aktivace trombocytární podněty. Ne náhodou jsou v centru pozornosti výzkumných týmů, zaměřených na prevenci a léčbu arteriálních trombotických komplikací, mimo jiné léky hlavně blokátory destičkových receptorů GP IIb/IIIa.

Hojně diskutovanou, a proto všeobecně dosti známou problematikou, je **metabolismus eikosanoidů** v souvislosti s arteriálními trombózami. Po aktivaci trombocytu se z buněčné membrány pomocí fosfolipázy A (PLA) odštěpuje kyselina arachidonová (AA), která se může dále metabolizovat lipooxygenázou na leukotrieny, které hrají důležitou úlohu jako modulátory zánětlivých aktivit leukocytů. Po metabolizaci cyklooxygenázou (COX) se tvoří cyklické endoperoxidy (CEP), které se mohou dále metabolizovat buď na prostacyklin (PGI-2) a jiné, méně významné metabolity, nebo tromboxansyntetázou (TS) na tromboxan – TXA2. TXA2 má výrazný proagregační a vazokonstrikční účinek, kdežto PGI-2 má účinek přesně opačný. Endotelové buňky preferují metabolizaci cyklických endoperoxidů převážně na antihemostaticky a protizánětlivě působící PGI-2, kdežto aktivované trombocyty metabolizují CEP na TXA2. Není divu, že modulaci těchto pochodů lze poměrně výrazně zasáhnout do hemostázy, čehož se klinicky využívá.

Pro organismus je životně důležitá **regulace fluidokoagulační rovnováhy** s nutností lokalizovat tvorbu koagula do míst poranění tkání se zabráněním rozšíření reakce do oblastí s neporušenou integritou cévního řečiště. Tomuto úkolu slouží jednak vazba aktivovaných faktorů na fosfolipidy trombocytů a mikropartikulí a rovněž systémy inhibitorů hemostázy. Dále je nutné s hojením traumatu obnovit cirkulaci v porušené oblasti. Stejným procesem

v tomto smyslu je lýza vytvořeného fibrinu fibrinolytickým enzymem plazminem. Generace plazminu je regulována systémem aktivátorů a inhibitorů fibrinolytického systému. Hemostázu lze též nazírat jako určitý rozhovor „cross-talk“ buněčných systémů (endotelie, hladké svalové buňky, hepatocyty, krvinky), odesílajících si navzájem nejen signály, ale mnohdy i kooperujících metabolicky (např. transcelulární metabolismus eikosanoidů mezi trombocyty a endotelem).

1.5 Inhibitory koagulace

■ Antitrombin

Antitrombin (ATIII) je nejdůležitější inhibitor koagulační kaskády, vrozené i získané defekty ATIII jsou spojeny s nejvyšším rizikem hyperkoagulací. Je to jednořetězcový glykoprotein o 432 aminokyselinách s molekulovou hmotností asi 60 000 daltonů. V organismu se vyskytuje ve dvou formách, lišících se stupněm glykozylace – α (90 %, 4 oligosacharidové řetězce) a β (3 oligosacharidové řetězce). Forma β vykazuje vyšší afinitu k heparinu, avšak klinický význam tohoto faktu je nejasný. Tři disulfidové můstky v molekule ATIII udržují terciární strukturu proteinu. Jde o serpin, vážící se za fyziologických i patologických okolností na GAG (glykozaminoglykanový) film endotelií, kde navíc působí protizánětlivě. Po vazbě na GAG dochází ke konformační změně molekuly ATIII a k akceleraci reakce se serinproteázami (progresivní inhibitor se mění v okamžitý inhibitor). Uvádí se, že inhibice trombinu se urychlí až 100 000krát, inhibice faktoru Xa asi 3500krát.

Pro urychlení reakce ATIII s trombinem musí molekula GAG obsahovat nejméně 18 cukerných jednotek. GAG se na molekulu ATIII váží na specifické vazebné místo. Pro tuto vazbu, bez které nedojde ke konformační změně molekuly ATIII a k urychlení jeho reakce s cílovými enzymy, musí molekuly GAG obsahovat specifickou **pentasacharidovou sekvenci**. Hepariny pak představují směs makromolekul o různé molekulové hmotnosti, které se navíc liší obsahem pentasacharidových sekvencí, a tím i afinitou k ATIII. Samotný pentasacharid urychluje pouze reakci ATIII s faktorem Xa a je pro možnou výraznou redukci krvácivých komplikací předmětem intenzivního klinického výzkumu. Jak již bylo uvedeno, ATIII patří do serpinové (serpin – **serin proteases inhibitor**) superrodiny, jejíž členy uvádí tab. 4.

Tab. 4 Přehled serpinů

serpin	zkratka
antitrombin	ATIII
heparin-kofaktor II	HC II
plazminogen aktivátor inhibitor 1, plazminogen aktivátor inhibitor 2, protein C inhibitor	PAI-1, PAI-2, PCI
α_1 -antitrypsin	α_1 AT
α_2 -antiplazmin	α_2 Apl
α_2 -makroglobulin	α_2 MG
C1-inhibitor	C1- INH
tyroxin binding globulin, angiotenzinogen	

Dalším antikoagulačním serpinem je **heparin-kofaktor II (HC II)**, který má mnohem menší klinický význam. Tvoří komplexy pouze s trombinem a je aktivován za fyziologických i patologických podmínek převážně dermatansulfátem, ale i hepariny. Jeho deficit je vzácný, řada autorů pochybuje o výraznějším riziku hyperkoagulace při izolovaném defektu HC II.

Mezi serpiny patří i **C1-INH** (inhibitor C1a složky komplementu), který inhibuje vedle C1a i faktory XIIa, XIa a kalikrein. Jeho vrozený nebo získaný defekt má za následek angioedém, výraznější hemostazeologické změny nebyly dosud popsány.

■ TFPI

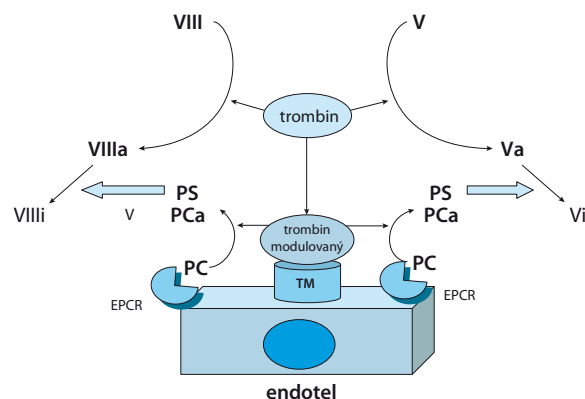
Hlavním inhibitorem zevní cesty krevního srážení je **TFPI** – tissue factor pathway inhibitor, který tvoří komplexy s FVIIa a FXa a inhibuje tak zevní cestu koagulace. Klinický význam defektu TFPI je nejasný, patologický význam má asi hlavně jeho konzumpce při generalizované koagulaci, zvláště při sepsi a septickém šoku. Dosud nebyl popsán jednoznačně trombofilní stav při vrozeném defektu TFPI.

■ Systém proteinu C

Intaktní endotel má na povrchu buněčné membrány dva důležité receptory, které mají zabránit šíření trombů do neporušených částí vaskulárního systému. Jde o **trombomodulin (TM)** a **endotelový protein C receptor (EPCR)**. Trombin po vazbě na trombomodulin pozbývá všech svých prokoagu-

lačních aktivit a je mnohonásobně urychlena jeho schopnost aktivovat PC. Reakce je dále urychlována vazbou PC na EPCR (obr. 1.3). U syndromu sepse a diseminované intravaskulární koagulace dochází k snížení exprese TM a EPCR s následným hyperkoagulačním přeladěním endotelu. Aktivovaný PC (APC) štěpí po vazbě na fosfolipidy aktivované kofaktory FVa a FVIIIa na koagulačně neúčinné fragmenty. Kofaktory v těchto reakcích jsou protein S (PS) a intaktní FV. Generace endogenního aktivovaného PC představuje velmi pravděpodobně kompenzační mechanismus u těžké sepse (protizánětlivý a antitrombotický účinek). Zhodnocení léčebného podání **rekombinantního humánního PC v sepsi** je nejednoznačné, pravděpodobně budou profitovat nemocní s těžkou sepsí (APACHE II skóre > 25, 2 a více selhávajících orgánů).

Bodovou mutací R506Q v molekule FV (Leidenská mutace) zaniká jedno z důležitých štěpných míst pro APC s rezultujícím prodloužením biologickým poločasem FVa. Jde o nejčastější vrozený hyperkoagulační stav (vrozená rezistence na aktivovaný PC).



Obr. 1.3 Systém proteinu C

Legenda: EPCR – endotelial PC receptor, FVa, VIII, Vi, VIIIi aktivované a inhibované faktory, PCa – aktivní PC, PS – protein S, V – neaktivní (antikoagulačně působící) FV, TM – trombomodulin

1.6 Patofyziologie fibrinolytického systému

Fibrinolytický systém představuje sofistikovanou síť aktivátorů a inhibitorů, propojenou řadou pozitivních i negativních zpětných vazeb, zajišťujících jemnou regulaci rovnováhy v systému. Stěžejním enzymem fibrinolýzy je **plazminogen**, který je ak-

tivován na plazmin celou řadou aktivátorů, z nichž hlavní roli hraje **t-PA (tissue plasminogen activator)** v cévním řečišti a **u-PA (urokinase-type plasminogen activator)** extravaskulárně. Hlavním inhibitorem plazminu je **α_2 -antiplazmin (α_2 AP)**, hlavními inhibitory t-PA a u-PA jsou **PAI (plasminogen activators inhibitors)**. Plazminogen může být navíc aktivován tzv. vnitřní cestou přes systém koagulačního faktoru XII, vysokomolekulární kinitogen (HMWKg) a prekalikrein (PKK). Tato cesta aktivace je však méně významná. Pozitivní vazby v systému fibrinolýzy představují cesty aktivace prekurzorů aktivátorů plazminogenu – jednořetězcové molekuly PAs (sct-PA a scu-PA – single chain t-PA a u-PA) se působením plazminu mění na potentnější dvojřetězcové tcPAs (tct-PA a tcu-PA – two chain t-PA a u-PA); a samotný plazminogen (glu-plazminogen) se působením plazminu mění na potentnější lys-plazminogen.

Důležitým inhibitorem fibrinolýzy, popsaným teprve nedávno, je **TAFI (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor)**; synonyma: plazmatická prokarboxypeptidáza B, plazmatická prokarboxypeptidáza U. Jde o proenzym, který po aktivaci trombinem, plazminem nebo trypsinem odštěpuje ze substrátů **C-terminální lyzin** (proto karboxypeptidáza). Terminální lyzin představuje vazebná místa na fibrinových vláknech, na něž se s vysokou afinitou vážou molekuly t-PA a plazminogenu. Ve vzniklém ternárním komplexu t-PA/PLG/fibrin představuje fibrin velmi potentní kofaktor aktivace plazminogenu (PLG). Inhibiční funkce TAFI proto spočívá v odštěpení C-terminálních molekul lyzinu z fibrinových vláken a v následné blokaci vazby t-PA a plazminogenu na fibrin, čímž se výrazně zpomalí aktivace PLG na plazmin s následným snížením fibrinolytického potenciálu. TAFI navíc blokuje přeměnu glu-plazminogenu na potentnější lys-plazminogen. TAFI (prokarboxypeptidáza B nebo U) cirkuluje v krvi v komplexu s plazminogenem a je aktivován trombinem (po vazbě trombinu na endotelový receptor trombomodulin) a samým plazminem na TAFIa (karboxypeptidáza B nebo U). Inaktivace TAFIa spočívá v pomalé konformační změně TAFIa na TAFIai (TAFIa inhibovaný) a v následném rozštěpení TAFIai trombinem. Vidíme zde ohromující provázanost pochodů v hemostáze – trombin je aktivátorem a zároveň i inhibitorem TAFI. TAFIai cirkuluje v plazmě v komplexu s α_2 -makroglobulinem a je schopen potencovat uvolňování PAI-1 z aktivovaných destiček, čímž dále inhibuje fibrinolýzu. Snížená hladina nebo lokální

aktivita TAFI může být spojena s vyšším výskytem krvácivých komplikací – například u hemofilie se za jeden z významných mechanismů krvácení považuje nízká lokální aktivita TAFI v koagulu v důsledku snížené generace trombinu. Naopak zvýšená hladina a/nebo aktivita TAFI je spojena s rizikem rozvoje arteriálních i venózních hyperkoagulací.

Fibrinolytický systém plní mimo důležité role v regulaci fluidokoagulační rovnováhy řadu dalších rolí a působí na řadu systémů mimo poměrně úzké pole trombózy a hemostázy. Nejdůležitější úkoly, které fibrinolytický systém spolu s dalšími systémy v organismu zajišťuje, jsou uvedeny v tabulce 5.

Tab. 5 Role fibrinolytického systému

role	regulace fluidokoagulační rovnováhy
	remodelace extracelulární matrix, hojení ran
	modulace proliferace, diferenciací a migrace buněk
	modulace imunitní odpovědi (cytokiny, matrikiny)
	modulace angiogeneze

Jednou z nejdůležitějších rolí, které fibrinolytický systém plní, je **modulace angiogeneze a remodelace cév**, jelikož tyto procesy velmi úzce souvisí s ovlivněním nejdůležitějších civilizačních chorob současnosti – kardiovaskulárních a neoplastických onemocnění. Remodelace cév je komplexní a kontinuální proces, na němž spolupracuje řada buněk, které si předávají signály a vzájemně se ovlivňují, často cestou změn struktury extracelulární matrix.

Extracelulární matrix (ECM) není pasivní mrtvou hmotou, ale právě naopak – je schopna např. modulovat efekty cytokinů, prostřednictvím nejrozličnějších proteolytických systémů se z ní uvolňují tzv. matrikiny, které mají účinek cytokinů, významným způsobem ovlivňuje migraci buněk apod. Hlavními strukturami extracelulární matrix jsou kolageny, elastin a nejrozličnější proteoglykany. Tyto struktury jsou syntetizovány buněčnými systémy – hlavně hladkými svalovými buňkami (smooth muscle cells – SMCs), mezangiálními buňkami, fibroblasty a endoteliemi. Kontinuální syntéza a odbourávání uvedených struktur je základem pro remodelaci cév.

V současnosti se pozornost řady výzkumných týmů upírá na složitý **systém matrix metalloproteináz (MMP)**, který představuje hlavní systém, angažovaný v procesu odbourávání a přestavbě extracelulární matrix. Hlubší poznání patofyziologie

systému MMP může v budoucnu umožnit i cílenou farmakologickou manipulaci MMP např. u kardiovaskulárních, zánětlivých a maligních onemocnění. Systém MMP úzce souvisí se systémem fibrinolýzy, jelikož plazmin je jedním z nejdůležitějších enzymů, které systém MMP aktivují a zahajují tak proces odbourávání a remodelace ECM. MMP jsou inhibovány specifickými inhibitory, označovanými jako **TIMPs** (tissue inhibitors of matrix metalloproteinases). Buňky monocytového/makrofágového systému představují rovněž velmi aktivní hráče v procesu remodelace cév a do procesů odbourávání ECM zasahují mimo jiné prostřednictvím receptorů pro u-PA, označovaných jako u-PAR. u-PA po vazbě na u-PAR jednak aktivuje MMP a rovněž usnadňuje migraci makrofágů rozrušováním ECM. Proces remodelace cév může být iniciován mechanickými, zánětlivými i biochemickými inzulty. V tabulce 6 jsou uvedeny interakce plazminu v procesu remodelace cév a tkání. Tabulka 7 shrnuje jednotlivé faktory a inhibitory fibrinolytického systému, včetně faktorů a inhibitorů jiných systémů, pokud významně zasahují do mechanismů fibrinolýzy.

Tab. 6 Plazmin a remodelace cév a tkání

působení plazminu	aktivace matrix metalloproteináz (kolagenázy, elastázy, stromelyzin)
	generace FDPs, matrikinů
	modulace produkce interleukinů a jiných cytokinů, modulace exprese cytoadhezivních molekul a jejich ligand
	aktivace některých cytokinů, např. TGF- β , modulace aktivity cytokinů
	proliferace, diferenciací a migrace buněk (hladké svalové buňky, fibroblasty, monocyto-/makrofágová linie)
	modulace interakce leukocytů a trombocytů s endotelem a ECM
	angiogeneze, neoangiogeneze, proliferace a metastazování neoplazií

Za normálních okolností dochází k intravaskulární aktivaci fibrinolýzy působením t-PA, který je uvolněn z aktivovaných a/nebo poškozených endotelií. Aktivace PLG na plazmin je mnohonásobně urychlena vazbou t-PA a PLG na fibrin – již zmíněná **kofaktorová funkce fibrinu**. Plazmin štěpí fibrinové koagulum a vznikají tak fragmenty, souhrnně označované jako **FDP (fibrinogen a fibrin degradační produkty)**, jelikož afinita plazminu není zcela specifická pro fibrin, je štěpen i fibrinogen (FBG)

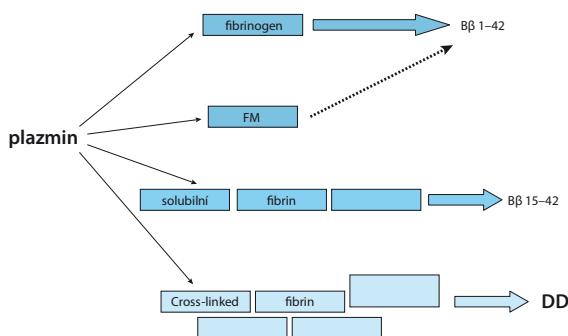
Tab. 7 Fibrinolytický systém

název	zkratka	funkce
plazminogen	PLG	hlavní fibrinolytický proenzym
α_2 -antiplazmin	α_2 AP nebo PI (plazmin inhibitor)	hlavní inhibitor plazminu v krvi
tkáňový aktivátor plazminogenu	t-PA	hlavní aktivátor PLG
prourokináza	scu-PA (single chain urokinase-type plasminogen activator)	hlavní aktivátor PLG v extravaskulárním prostoru
plazminogen aktivátor inhibitor 1	PAI-1	hlavní inhibitor t-PA, inhibuje i u-PA
plazminogen aktivátor inhibitor 2	PAI-2	placentární a leukocytární inhibitor t-PA i u-PA
protein C inhibitor = plazminogen aktivátor inhibitor 3	PCI = PAI-3	inhibitor proteinu C, inhibuje i t-PA a u-PA
trombinem aktivovatelný inhibitor fibrinolýzy (prokarboxypeptidáza B, U)	TAFI	TAFIa odštěpuje z molekuly fibrinu C-terminální lyzin a blokuje tak vazbu t-PA a PLG na fibrin s následným zpomalením aktivace PLG, zároveň blokuje přeměnu Glu-PLG na potentnější Lys-PLG
histidine-rich glycoprotein	HRG, HRGP	inhibitor plazminu, negativní reaktant akutní fáze (má asi jen omezený význam v regulaci fibrinolýzy)
koagulační faktor XII + vysokomolekulární kininogen + prekalikrein	FXII, HMWKg, PKK	aktivátory PLG vnitřní cestou, mají jen omezený význam v regulaci fibrinolýzy
fibrin		významný kofaktor aktivace PLG na plazmin
antiplasmin cleaving enzyme	APCE	odštěpuje z α_2 -antiplazminu 12 aminokyselin a vzniká tak α_2 AP, který je lépe zabudováván (faktorem XIIIa) do fibrinového koagula, rezultuje vyšší antifibrinolytická účinnost
Další faktory, úzce související s fibrinolytickým systémem		
trombin	FIIa	po vazbě na trombomodulin přítomný na endotelu aktivuje PC a TAFI
trombomodulin	TM	endotelový receptor, po vazbě FIIa moduluje jeho funkci tak, že vázaný FIIa aktivuje pouze PC a TAFI
protein C	PC	antikoagulační, na vitaminu K závislý faktor, proteáza, štěpící a inaktivující koagulační kofaktory FVa + FVIIIa; má významný profibrinolytický účinek (asi vazbou PAI a/nebo kompeticí s TAFI o na TM vázaný trombin)
receptory pro u-PA	u-PAR	u-PAR má makrofázích a maligních buňkách
α_1 -antitrypsin α_1 -proteázový inhibitor	α_1 AT α_1 PI	inhibice plazminu a elastáz
α_2 -makroglobulin	α_2 M	inhibice plazminu a elastáz
antitrombin	AT	inhibice serinových proteáz, inhibuje i plazmin

(a navíc i koagulační faktory V a VIII při systémové plazminémii).

Existují specifické produkty působení plazminu na FBG a fibrin a dají se využít i diagnosticky. Štěpným produktem působení plazminu na molekulu FBG a fibrinové monomery je fragment B β 1-42, štěpným produktem solubilního fibrinu je fragment B β 15-42 a známým produktem štěpení zpevněné fibrinové sítě faktorem XIIIa jsou fragmenty, obsahující v molekule tzv. **D-dimery (DD)** (obr. 1.4).

Je důležité, že při štěpení fibrinového koagula dochází k uvolňování na fibrin vázaných molekul, včetně molekul trombinu, tzv. „**clot-bound thrombin**“, což má za následek posun fluidokoagulační rovnováhy směrem k hyperkoagulaci a je jedním z hlavních mechanismů časné retrombózy po trombotické léčbě.



Obr. 1.4 Specifické štěpné produkty fibrinogenu a fibrinu

Fibrinovou síť jsou kromě nejdůležitějšího lytického enzymu plazminu schopny štěpit i další proteázy – mezi nejdůležitější patří **trypsin, elastázy, katepsin G a MMP** – hovoříme zde o **alternativní fibrinolýze**. Elastázy leukocytů navíc štěpí celou řadu struktur (koagulační faktory, proteiny extracelulární matrix, α 2API, antitrombin) a z plazminogenu odštěpují 4 „kringle“ domény za vzniku miniplazminogenu. Miniplazminogen (des-kringle₁₋₄ plazminogen) je i bez přítomnosti kofaktoru (fibrinu) snadno aktivován svými aktivátory. Přítomnost elastáz tak posouvá rovnováhu ve fibrinolytickém systému ve smyslu hyperfibrinolýzy a navíc z leukocytů uvolněná myeloperoxidáza efektivně oxidací inhibuje α_1 -antitrypsin (hlavní inhibitor leukocytárních elastáz).

Mezi nejvýznamnější inhibitory fibrinolýzy patří **PAI-1**. PAI (tab. 8) jsou součástí superrodiny tzv. serpinů (serin-proteases inhibitors), tj. inhibitorů serinových proteáz – viz tab. 4.

Tab. 8 PAI a buňky produkující PAI (PCI – protein C inhibitor)

typ PAI	produkční buňky
PAI-1	endotel, hepatocyty, adipocyty, buňky hladké svaloviny, trombocyty (90 % plazmatického poolu se rekrutuje z destiček)
PAI-2	leukocyty, placenta
PAI-3	hepatocyty (PAI-3 je identický s PCI)

Serinové proteázy mají v aktivním centru serin a je jich celá řada – patří mezi ně většina koagulačních faktorů (mimo faktory V, VIII, XIII a fibrinogen), enzymy fibrinolytického systému, antikoagulační faktor PC apod. Velký podíl plazmatického PAI-1 pochází z destiček. PAI-1 je unikátním inhibitorem v tom smyslu, že existuje ve třech konformačních izoformách – latentní, aktivní a substrátové. Latentní izoforma není schopna působit jako inhibitor, substrátová izoforma je cílovou serin-proteázou štěpena, a proto rovněž nepůsobí inhibičně. Latentní a aktivní izoformy mohou plynule přecházet jedna v druhou, zatímco substrátová izoforma se jeví jako nevratná.

Významným kofaktorem inhibiční aktivity PAI-1 je vitronektin (Vn). Výdatným zdrojem PAI-1 je **tučková tkáň**, z níž je uvolňován působením cytokinů. Systém renin-angiotenzin-aldosteron je potentním stimulantem syntézy PAI a léky, blokující tuto osu, mohou vykazovat profibrinolytické vlastnosti.

V neposlední řadě je nutno si uvědomit, že fibrinolytická degradace fibrinu závisí na mnoha humorálních i celulárních faktorech a je rovněž ovlivňována **reologickými poměry**, panujícími v místě vzniku trombu. Jde tu o velmi složitou souhru všech výše uvedených faktorů a zcela jistě i mnoha faktorů dalších, zatím nepoznaných. Velmi důležité jsou kvalitativní a kvantitativní vlastnosti trombu – jeho architektura, tloušťka a transglutaminace jednotlivých vláken, přítomnost trombocytů, polymorfonukleárů, monocytů a případně i jiných buněk, přítomnost řady proteinů a případně kovalentní zabudování do trombu některých z těchto proteinů (t-PA, u-PA, PAI, FXIII, TAFI, PLG, α 2API, elastázy, katepsin, trombin, jiné koagulační faktory, PC, albumin, imunoglobuliny aj.). Zvýšená rezistence fibrinu vůči proteolýze důsledkem změny struktury trombu se popisuje například u hypoalbuminémie, monoklonálních gamapatií, antifosfolipidového syndromu aj.

1.7 Klinický význam poruch fibrinolýzy

Poruchy přesně balancované rovnováhy antifibrinolytických a profibrinolytických pochodů mohou logicky vést ke krvácivým nebo hyperkoagulačním projevům; mnohdy, zvláště u získaných poruch fibrinolytického potenciálu, vidáme oba projevy současně (např. u syndromu DIC). V tabulce 9 jsou uvedeny poruchy fibrinolytického systému zapříčiňující **hemoragickou diatézu**. V oblasti vrozených poruch t-PA a PAI jde o velmi vzácné defekty většinou jen s mírnou hemoragickou diatézou po chirurgických zákrocích a traumatech. Rovněž vzácné defekty α_2 -antiplasminu mohou být naproti tomu spojeny se závažnou hemoragickou diatézou. Operace v urogenitální oblasti mohou být vzácně provázeny hyperfibrinolýzou, jelikož tyto tkáně jsou bohaté na u-PA. U akutní promyelocytární leukémie bývá masivní hyperproteolýza způsobená uvolněním enzymatických aktivit z granulí leukemických buněk, bývá zde však i hyperkoagulace (DIC) aktivací hemostázy tkáňovým faktorem a dalšími mechanismy.

U krvácení zapříčiněného zvýšenou aktivitou fibrinolytického potenciálu jsou v některých případech indikována **antifibrinolytika** (EACA, PAMBA, aprotinin), je však nutno je ordinovat velmi uvážlivě a většina autorit nedoporučuje jejich podávání v případech jasné sekundární hyperfibrinolýzy (DIC) pro riziko zhoršení trombotizace v mikrocirkulaci. Antifibrinolytika jsou dále kontraindikována v případech renální a ureterální hematurie pro riziko obstrukce horních močových cest vytvořenými koaguly (blokáda urokinázové aktivity). V oblasti **hypofibrinolýzy** je situace nejasná – dosti expertů zpochybňuje zásadní význam poruch fibrinolytického potenciálu v etiopatoge-

nezi hyperkoagulačních stavů. Je tomu tak i proto, že laboratorní průkaz hypofibrinolýzy je velmi obtížný. Zdá se však, že diskrétní změny fibrinolýzy často předcházejí a/nebo doprovázejí manifestaci zvláště arteriálních, ale i venózních hyperkoagulací. **Metabolický syndrom** (obezita, inzulinová rezistence, dyslipidémie) je velmi často asociován s poruchou fibrinolýzy ve smyslu zvýšené hladiny PAI-1 a jednoduchá režimová opatření v podobě redukce hmotnosti, zvýšení pohybové aktivity, antisklerotické diety a zanechání kouření mohou vést k úpravě stavu. Rovněž řada léků, podávaných těmto pacientům z jiné indikace, než je porucha fibrinolýzy, může potencovat aktivitu fibrinolytického potenciálu většinou zvýšením liberace t-PA a/nebo snížením aktivity PAI na úrovni endotelu, mnohdy však mohou i potlačovat zánětlivou aktivitu a/nebo mírně snižovat agregabilitu destiček. Stručný seznam těchto léků uvádíme v tabulce 10.

Tab. 10 Léky s možnou potenciací fibrinolýzy

léky	inhibitory ACE
	statiny
	antidiabetika, glitazony
	fibráty
	hormonální substituční léčba (HRT)
	anabolické steroidy
	defibrotid
	glykozaminoglykany
	retinoidy

1.7.1 Možnosti detekce hypofibrinolýzy

Jak již bylo uvedeno, mnozí autoři zpochybňují zásadnější význam poruch fibrinolýzy v etiopatoge-

Tab. 9 Zvýšená aktivita fibrinolytického potenciálu

poruchy	
vrozené defekty α_2 -antiplasminu, PAI a/nebo zvýšená aktivita t-PA	vzácné defekty
„primární“ hyperfibrinolýza a hyperproteolýza	akutní promyelocytární leukémie (M3), urologické, gynekologické operace (vzácně)
sekundární aktivace fibrinolýzy	sepsa, polytraumata, diseminovaná intravaskulární koagulace
círhóza jater, transplantace jater	snížená clearance t-PA, snížená aktivita α_2 API
iatrogenní hyperfibrinolýza	léčba fibrinolytiky, může být i deplece α_2 API

genezi hyperkoagulačních stavů. Práce z poslední doby však přináší určitou změnu pohledu na tuto problematiku, pravděpodobně díky novým testům, schopným diagnostikovat depresi fibrinolýzy s vyšší reprodukcibilitou, než tomu bylo u testů starší generace. Souhrn testů k detekci deprese fibrinolytického potenciálu přinášíme v tabulce 11.

Tab. 11 Testy k detekci hypofibrinolýzy

testy	euglobulinová fibrinolýza před venookluzí a po ní
	„fibrin plate lysis“ – lýza preformovaného fibrinu na plotnách euglobulinovou frakcí pacienta
	Global Fibrinolytic Capacity Stago
	t-PA/PAI bazálně a po venookluzi
	TAFI
	koagulační faktor XII
	histidin rich GP (HRG)
	Lp(a)
	vyšetření dysfibrinogenémie
	Clot Lysis Time podle <i>Lisman et al.</i>

Dříve velmi oblíbený test tzv. „euglobulinové fibrinolýzy“ je zatížen velmi nízkou reprodukcibilitou pro velmi nekonstantní poměr jednotlivých proteinů (fibrinogen, PLG, t-PA, PAI, FXIII, α 2API) v tzv. **euglobulinové frakci**, získané po acidifikaci, zchlazení a centrifugaci plazmy. Stejnou měrou nestandardnosti je zatížen i test „Fibrin Plate Lysis“, měřící lýzu připraveného fibrinového koagula euglobulinovou frakcí pacienta.

Poměrně slibný test „Global Fibrinolytic Capacity“, sledující generaci D-dimerů po přidání zkoumané plazmy ke směsi v kitu přítomného t-PA a standardizovaného fibrinového koagula (byly tak měřeny všechny faktory fibrinolytického systému mimo t-PA a test nezachycoval dysfibrinogenémie s patologickou rezistencí k lýze) byl pro malý zájem stažen z trhu.

Vyšetření hladiny FXII a HRG není podle většiny expertů v diagnostice hyperkoagulačních stavů indikováno, neboť nebyl jednoznačně prokázán vztah mezi hladinou a/nebo aktivitou těchto faktorů a hyperkoagulací.

Zvýšená hladina **Lp(a)** je spojena s inhibicí fibrinolytického potenciálu, nejspíše kompeticí Lp(a) s plazminogenem o vazebná místa na fibrinovém koagulu, jelikož molekula Lp(a) vykazuje jistou homologii s molekulou plazminogenu (tzv. kringle

domény). Je zajímavé, že afinita Lp(a) k fibrinu se zvyšuje o 1 až 2 řády v přítomnosti homocysteinu.

Vyšetření dysfibrinogenémie patří mezi velmi důležitá vyšetření hyperkoagulačního i krvácivého stavu, i když se na manifestaci vrozených trombofilních a krvácivých stavů podílí zřídka. Soubor vyšetření ke stanovení diagnózy dysfibrinogenémie je uveden v tabulce 12. Fibrinogen představuje i u zdravého člověka heterogenní směs různých molekul, lišících se strukturou A α i γ -řetězců, jejich glykozyací, fosforylací a molekulovou hmotností v důsledku alternativních sestřihů mRNA pro oba tyto řetězce. Základní vyšetření v diagnostice dysfibrinogenémie představuje srovnání funkčního, „klotabilního“ (clotable) fibrinogenu podle Clausse s jeho koncentrací nejlépe enzymoimunoanalýzou (EIA). Pokud je poměr FBG Clausse/FBG EIA větší než 1, jde o tzv. „hyperfunkční vysokomolekulární fibrinogen“ (HMWFBg), pokles pod 1 svědčí pro přítomnost dysfibrinogenémie, která však nemusí být spojena s rizikem trombózy. Nejčastější v oblasti dysfibrinogenémií, spojených se zvýšeným rizikem hyperkoagulací, jsou poruchy vazby trombinu (antitrombin-I funkce FBG) a poruchy kofaktorové funkce fibrinu v reakci aktivace PLG přes t-PA. Menší procento dysfibrinogenémií je spojeno jak s rizikem krvácení, tak i trombózy. Mnohá vyšetření na dysfibrinogenémii jsou dostupná jen v některých specializovaných centrech.

Mimo hladinu a aktivitu faktorů fibrinolytického potenciálu se začíná uplatňovat molekulárně-biologická diagnostika polymorfismů v jednotlivých genech (např. pro PAI, TAFI, FXIII, fibrinogen aj.) a zkoumá se vazba zjištěných odchylek od wild-type sekvencí ke klinické manifestaci ve smyslu trombózy i krvácení.

Tab. 12 Vyšetření dysfibrinogenémie

vyšetření	trombinový čas, reptilázový čas, ancrodový čas
	FBG Clausse/FBG EIA
	krystalografie molekuly FBG
	elektronová mikroskopie fibrinového koagula
	HPLC stanovení release FPA+B
	interakce fibrinu a fibrinogenu s trombinem
	interakce fibrinu s t-PA, PLG, integriny apod.
	MALDI-TOF vyšetření fragmentů fibrinogenu
	DNA analýza genů pro fibrinogenové řetězce

HPLC – high pressure liquid chromatography, MALDI-TOF – matrix-assisted laser desorption/ionization time of flow; laserový paprsek ionizuje peptidové fragmenty, které po urychlení letí do detektoru. Záměna aminokyseliny může ovlivnit chování fragmentů v tomto systému a lze tak někdy srovnáním se vzorci chování známých mutací předpovědět určitý polymorfismus.

■ Fibrinogen

Fibrinogen (FBG) je symetrická molekula, tvořená třemi páry řetězců (dvakrát A α , dvakrát B β a dvakrát γ), která zastává v hemostáze řadu prohemostatických i antihemostatických funkcí. Trombin odštěpuje z molekuly FBG fibrinopeptidy A a B (FPA, FPB) a vznikají tak fibrinové monomery, které postupně polymerizují a vznikají tak primární fibrinová vlákna. Laterální adicí pak primární vlákna nabývají na tloušťce a po transglutaminační reakci, zajištěné aktivovaným faktorem XIII, kdy jsou kovalentně spojeny glutaminové zbytky sousedních fibrinových vláken, vzniká definitivní fibrinové koagulum. FBG navíc výrazně ovlivňuje reologické vlastnosti krve a díky své symetrii zajišťuje spojením aktivovaných trombocytů přes jejich receptory GP IIb/IIIa agregaci destiček. Mimo vazby na trombocyty se FBG váže i na receptory aktivovaných leukocytů a endotelií. FBG dále slouží jako nosič FXIII. Antihemostatické funkce FBG spočívají jednak v jeho vazbě aktivního trombinu (tzv. antitrombin-I funkce FBG) a dále ve schopnosti fibrinu potencovat aktivaci PLG přes t-PA. Je známou skutečností, že afibrinogenémie je spojena s rizikem krvácení i trombózy a u pacientů i pokusných zvířat s afibrinogenémií byla prokázána zvýšená generace trombinu. Jsou známy dysfibrinogenémie s poruchou vazby trombinu, vedoucí k trombofilii (např. dysfibrinogenémie New York I, Milano II, Naples I). Na druhou stranu zvýšená koncentrace FBG představuje nezávislý rizikový faktor

rozvoje kardiovaskulárních onemocnění. V tabulce 13 je uveden přehled pro- a antihemostatických funkcí FBG.

V genech pro jednotlivé řetězce FBG byla detekována celá řada polymorfismů. Například častý polymorfismus A α Thr312Ala ovlivňuje inkorporaci α_2 -antiplasminu do fibrinového koagula a jeho přítomnost neguje protektivní efekt známého polymorfismu FXIII Val34Leu proti hyperkoagulacím (viz dále). Polymorfismy v genu B β jsou často spojeny s hyperfibrinogenémií (např. Arg448Lys, C248T, -455G/A) a zvyšují tak riziko kardiovaskulárních příhod.

Velmi důležitou částí molekuly FBG je C-terminus γ -řetězce. Váže se zde B podjednotka FXIII, trombin a TAFI.

K dostatečné aktivaci TAFI je zapotřebí větší množství trombinu, které vzniká v čerstvě se tvořícím trombu amplifikací koagulace vnitřní cestou koagulační kaskády. Jednou z příčin krvácení u hemofiliků je i snížená aktivace TAFI s resultující zvýšenou rozpustností fibrinového koagula plazminem. TAFI vedle nepřímého ovlivnění fibrinolýzy odštěpením C-terminálních molekul lyzinu fibrinového koagula je schopen inhibovat plazmin i přímo. Snížená aktivita TAFI byla prokázána mimo hemofilii například u syndromu DIC, velkých poporodních krvácení a u akutní promyelocytární leukémie. Genetický defekt TAFI není velmi pravděpodobně spojen s výraznější patologií, TAFI-knock-out myši vykazují jen mírnou poruchu hojení ran.

■ Faktor XIII

Faktor XIII je transglutamináza a cirkuluje v plazmě vázán na C-terminální oblast γ -řetězce FBG jako A2B2 tetramer. Trombin odštěpí z podjednotky A aktivační peptid a působením fibrinu se uvolní podjednotky B2. Aktivní faktor XIIIa představuje

Tab. 13 *Funkce fibrinogenu*

funkce prohemostatické	funkce antihemostatické
tvorba fibrinového koagula	vazba trombinu (AT-I funkce FBG)
viskozita krve	aktivace PLG přes t-PA
agregace trombocytů	vazba kalcia
vazba aktivovaných leukocytů a endotelií	
nosič FXIII	