

OBSAH

Předmluva	13
Úvod	14
1 Zánětlivá reakce akutní fáze a trombofilie	19
1.1 Úvod	19
1.2 Proteiny akutní fáze	20
1.3 Zánětlivá aktivace endotelu	22
1.4 Zánět a trombofilie	23
1.5 Význam laboratorního vyšetření reakce akutní fáze pro klinickou praxi	24
1.5.1 C-reaktivní protein a ischemická choroba srdeční	26
1.5.2 „Zánětlivá“ reakce a metabolický syndrom	27
1.6 Závěr	29
2 Patofyziologie žilní trombózy	33
2.1 Úvod	33
2.2 Příčiny vzniku žilní trombózy	34
2.2.1 Stáza	35
2.2.2 Neregulovaná aktivace koagulačního systému – hyperkoagulace	36
2.3 Hemokoagulace	37
2.4 Inhibitory koagulace	40
2.5 Fibrinolytický a proteolytický systém plazminogenu	41
2.6 Rozdělení žilních trombofilí podle jejich příčiny	45
2.6.1 Žilní trombofilie při zvýšené koncentraci koagulačních faktorů a inhibitorů fibrinolýzy v periferní krvi	46
2.6.2 Žilní trombofilie při porušené regulaci hemokoagulace	51
2.6.3 Žilní trombofilie při dysfunkci nebo nedostatku některých koagulačních faktorů	55
2.6.4 Žilní trombofilie při selhání aktivace fibrinolýzy	57
2.6.5 Žilní trombofilie při metabolických poruchách	57
2.6.6 Autoimunitní trombofilie v žilním systému (antifosfolipidový syndrom)	58
2.7 Závěr	59
3 Diagnostika, prevence a léčba žilního tromboembolismu	67
3.1 Diagnostika žilního tromboembolismu	67
3.1.1 Diagnostika žilní trombózy	67
3.1.2 Diagnostika plicní embolizace	71
3.2 Prevence žilního tromboembolismu	74
3.2.1 Obecná rizika	74
3.2.2 Preventivní opatření	75
3.2.2.1 Prevence žilního tromboembolismu v chirurgii	76

	3.2.2.2	Prevence žilního tromboembolismu v interním lékařství	77
3.3		Léčba žilního tromboembolismu	78
	3.3.1	Antikoagulační léčba	78
	3.3.1.1	Nízkomolekulární heparin (LMWH)	78
	3.3.1.2	Nefrakcionovaný standardní heparin	79
	3.3.1.3	Perorální antikoagulancia	80
	3.3.1.4	Přímé inhibitory trombinu	84
	3.3.2	Léčba trombolitiky	86
	3.3.3	Léčba zavedením žilního filtru	92
	3.3.4	Chirurgická léčba	92
3.4		Závěr	93
4		Arteriální trombóza	97
	4.1	Úvod	97
	4.2	Aktivace a adheze destiček v počátcích tvorby arteriálního trombu	99
	4.2.1	„Klasická“ aktivace trombocytů destičkovými agonisty	99
	4.2.2	Aktivace destiček a jejich adheze k endotelu při mechanické zátěži (shear stress)	100
	4.2.3	Aktivace a adheze destiček kolagenem a lamininem	103
	4.2.4	Aktivace destiček z imunologických příčin	103
	4.2.5	Nespecifická aktivace destiček některými serinovými proteázami	106
	4.2.6	Aktivace destiček po styku s bioinkompatibilním materiálem	107
	4.2.7	Fyziologická trombogeneze při porodu	107
	4.3	Morfologické změny destiček při jejich aktivaci	107
	4.4	Agregace destiček	108
	4.4.1	Metabolické pochody při agregaci destiček	108
	4.4.2	Glykoprotein II _b III _a	108
	4.4.3	Receptory krevních destiček pro ADP	109
	4.4.4	Kolagen a agregace destiček	109
	4.5	Úloha leukocytů při arteriální trombóze	111
	4.5.1	Vazba leukocytů k endotelu (adhezivní molekuly)	111
	4.5.2	Vazba leukocytů s trombocyty	112
	4.5.3	Chemokiny	113
	4.6	Přirozené inhibiční faktory arteriální trombogeneze	113
	4.7	Dědičný sklon k arteriální trombóze	114
	4.8	Závěr	117
5		Akutní koronární syndrom	125
	5.1	Úvod	125
	5.2	Diagnóza a cíl léčby akutního koronárního syndromu	125
	5.2.1	Diagnóza AKS	125
	5.2.2	Strategie a cíl léčby AKS	126
	5.3	Aterotrombogeneze v koronárním řečišti jako příčina akutního koronárního syndromu	127

5.3.1	Ruptura plátu	128
5.3.2	Trombotizace	129
5.4	Antitrombotická léčba akutního koronárního syndromu	131
5.4.1	Acetylsalicylová kyselina (a monitorace efektu)	132
5.4.2	Thienopyridiny (a monitorace jejich efektu)	136
5.4.3	Intravenózní inhibitory destičkových GP II _b III _a	137
5.4.4	Hepariny	138
5.5	Doporučený postup při léčbě akutních koronárních syndromů v akutním stadiu	140
5.5.1	Nestabilní angina pectoris	140
5.5.2	Akutní infarkt myokardu	144
5.6	Léčba po odeznění akutní koronární příhody – sekundární prevence antitrombotiky	144
5.6.1	Monoterapie kyselinou acetylsalicylovou	145
5.6.2	Kombinovaná léčba antitrombotiky	145
5.6.3	Antikoagulační léčba warfarinem	145
5.6.4	Nová antitrombotika	146
5.6.5	Zábrana restenózy po implantaci stentu	146
5.7	Statiny a akutní koronární syndrom	146
5.8	Závěr	148
6	Trombotické cévní mozkové příhody	155
6.1	Úvod	155
6.2	Ischemický iktus	157
6.2.1	Rozdělení ischemických iktů	157
6.2.2	Patofyziologie ischemického poškození mozkové tkáně	158
6.2.2.1	Metabolické změny při ischemickém iktu	160
6.2.2.2	Zánětlivá reakce a reaktivní trombofilie při ischemii mozku	160
6.2.2.3	Dědičné trombofilie a ischemický iktus	162
6.2.3	Diagnostika a léčba ischemického iktu	162
6.2.3.1	Vyšetření nemocného s iktem	164
6.2.3.2	Trombolytická léčba ischemického iktu	166
6.2.3.3	Endarterektomie	169
6.2.3.4	Defibrinační léčba ischemického iktu ankrodem	169
6.2.3.5	Protideštičkové léky v léčbě a prevenci ischemického iktu	170
6.2.3.6	Antikoagulační léčba ischemického iktu	172
6.2.3.7	Další léčba a preventivní opatření u nemocných s ischemickým iktem	173
6.3	Přechodná ischemická ataka	174
6.4	Mozková žilní trombóza	174
6.5	Závěr	175

7	Syndrom diseminované intravaskulární koagulace	179
7.1	Úvod a definice	179
7.2	Patofyziologie DIC syndromu	179
7.2.1	Příčiny vzniku DIC syndromu	179
7.2.1.1	Zánětlivá reakce	179
7.2.1.2	Tkáňové trauma	181
7.2.2	Rozvrat hemostázy – tromboticko-hemoragický syndrom	182
7.2.3	Klinická klasifikace DIC syndromu	182
7.3	Průkaz DIC syndromu	183
7.3.1	Klinická diagnóza	183
7.3.2	Laboratorní nálezy	185
7.4	Léčba DIC syndromu	187
7.4.1	Substituční léčba DIC syndromu při krvácení	187
7.4.2	Léčba hyperkoagulačního stadia DIC syndromu antitrombotiky	188
7.4.3	Antitrombin v léčbě hyperkoagulačního stadia DIC syndromu	188
7.4.4	Rekombinantní lidský aktivovaný protein C v léčbě hyperkoagulačního stadia DIC syndromu	189
7.4.5	Léčba hyperkoagulačního stadia DIC koncentráty neaktivovaného proteinu C	190
7.4.6	Léčba kompenzovaného DIC syndromu profylaktickými dávkami heparinů	192
7.5	Závěr	192
8	Trombofilie a syndrom diseminované intravaskulární koagulace v těhotenství	197
8.1	Úvod	197
8.2	Trombofilie v arteriálním systému těhotných žen při preeklampsii	197
8.2.1	HELLP syndrom	197
8.2.2	Koagulační nálezy při preeklampsii	198
8.2.3	Dědičná trombofilie a preeklampsie	198
8.2.4	Profylaxe a léčba trombofilie při preeklampsii	198
8.3	Trombofilie v žilním systému těhotných žen	199
8.3.1	Fyziologická „hyperkoagulace“ v graviditě	199
8.3.2	Dědičné trombofilie a žilní trombózy v těhotenství a šestinedělí	199
8.3.3	Kompenzační mechanismy bránící trombotizaci během fyziologického těhotenství	200
8.3.4	Porucha hemokoagulační rovnováhy při patologickém těhotenství	200
8.3.5	Detekce trombofilie v těhotenství a její profylaxe	202
8.4	Kombinovaná arteriální a žilní trombofilie při antifosfolipidovém syndromu	202
8.5	Léčba tromboembolické nemoci v těhotenství	204
8.6	Léčba antifosfolipidového syndromu v těhotenství	205
8.7	Patologický zvrát těhotenské „hyperkoagulace“ v syndrom diseminované intravaskulární koagulace	206

8.7.1	Diagnóza DIC syndromu při porodu	206
8.7.2	Příčiny rozvoje DIC syndromu a porodního krvácení	208
8.7.3	Léčba akutního DIC syndromu a prevence posthemoragického šoku při porodu v úvodní fázi	208
8.7.4	Léčba akutního DIC syndromu po zvládnutí posthemoragického šoku (postup dle laboratorních vyšetření)	210
8.7.5	Hysterektomie při atonii dělohy způsobující poporodní krvácení	210
8.7.6	Prevence DIC syndromu v porodnictví	211
8.8	Závěr	212
9	Vliv estrogenů na kardiovaskulární systém a trombofilie při jejich substituci <i>(Jan Kvasnička jr.)</i>	217
9.1	Úvod	217
9.2	Vliv estrogenů na kardiovaskulární systém	218
9.2.1	Receptory pro estrogen	218
9.2.2	Přímý účinek estrogenů na cévy	219
9.2.3	Nepřímý účinek estrogenů na cévy	220
9.3	HRT a primární prevence ICHS	225
9.3.1	Observační studie s HRT při prevenci ICHS	226
9.3.2	Randomizovaná kontrolovaná multicentrická studie s HRT při primární prevenci ICHS (studie WHI)	226
9.4	HRT a sekundární prevence ICHS a ischemické choroby dolních končetin	227
9.4.1	Perorální HRT při sekundární prevenci ICHS (studie HERS)	227
9.4.2	Transdermální HRT a sekundární prevence ICHS	228
9.5	Možné příčiny neúspěchu HRT při prevenci ICHS	229
9.5.1	Volba přípravku a způsob podání (perorální kontra transdermální HRT)	229
9.5.2	HRT a trombofilie	229
9.5.3	Progestiny používané k HRT a iktus	230
9.5.4	Progestiny a koagulace	230
9.6	Závěr	231
10	Farmakoterapie trombofilie a trombotických stavů	243
10.1	Úvod	243
10.2	Antikoagulační léčba	243
10.2.1	Standardní (nefrakcionovaný) heparin	244
10.2.1.1	Farmakologie heparinu	244
10.2.1.2	Léčebné přípravky heparinu	245
10.2.1.3	Heparin při prevenci a léčbě trombofilních stavů	245
10.2.1.4	Preventivní a léčebné dávky heparinu	245
10.2.1.5	Kontrola léčby heparinem	246
10.2.1.6	Nežádoucí účinky léčby heparinem	247
10.2.2	Nízkomolekulární hepariny (LMWH)	249
10.2.2.1	Farmakologie LMWH	249

10.2.2.2	Léčebné přípravky LMWH	250
10.2.2.3	LMWH při prevenci a léčbě trombofilních stavů	250
10.2.2.4	Preventivní a léčebné dávky LMWH	251
10.2.2.5	Kontrola léčby LMWH	253
10.2.2.6	Nežádoucí účinky léčby LMWH	255
10.2.3	Pentasacharidy	255
10.2.4	Kumarinová antikoagulancia	255
10.2.4.1	Farmakologie kumarinových antikoagulancií	256
10.2.4.2	Léčebné přípravky kumarinových antikoagulancií	256
10.2.4.3	Prevence a léčba trombofilních stavů kumarinovými antikoagulancií	257
10.2.4.4	Léčebné dávky kumarinových antikoagulancií	257
10.2.4.5	Kontrola léčby kumarinovými antikoagulancií	258
10.2.4.6	Nežádoucí účinky léčby kumarinovými antikoagulancií	259
10.2.5	Přímé inhibitory trombinu a receptoru pro trombin	260
10.2.5.1	Hirudin a jeho deriváty	260
10.2.5.2	Nízkomolekulární přímé inhibitory trombinu	261
10.2.6	Obecné zásady antikoagulační léčby v těhotenství	262
10.2.7	Nová antikoagulancia	262
10.3	Protidestičkové léky	262
10.3.1	Inhibitory fosfodiesterázy	263
10.3.2	Inhibitor cyklooxygenázy COX-1 – acetylsalicylová kyselina	263
10.3.2.1	Farmakologie ASA	263
10.3.2.2	Léčebné přípravky ASA	264
10.3.2.3	ASA při prevenci a léčbě trombofilních stavů	264
10.3.2.4	Preventivní a léčebné dávky ASA	265
10.3.2.5	Kontrola léčby ASA – aspirinová rezistence	266
10.3.2.6	Nežádoucí účinky léčby ASA – alergie na ASA	266
10.3.3	Jiné inhibitory cyklooxygenáz	266
10.3.4	Inhibitory receptorů pro ADP – thienopyridiny	268
10.3.5	Inhibitory GP II _b III _a	268
10.3.5.1	Intravenózní inhibitory GP II _b III _a	269
10.3.5.2	Perorální inhibitory GP II _b III _a – fibany	270
10.3.6	Jiné protidestičkové léky	271
10.4	Přirozené inhibitory koagulace	271
10.4.1	Koncentráty antitrombinu	271
10.4.2	Koncentráty proteinu C	272
10.5	Defibrinační léčba	272
10.6	Trombolytická léčba	272
10.6.1	Přímé aktivátory plazminogenu	272
10.6.1.1	Urokináza (u-PA)	272
10.6.1.2	Tkáňový aktivátor plazminogenu (t-PA)	273

Předmluva	10.6.2 Nepřímý aktivátor plazminogenu – streptokináza	274
	10.6.3 Jiná trombolytika	275
	10.7 Protektiva endotelu	276
	10.8 Závěr	276
Přehled použitých zkratk	281
Rejstřík	289

intenzivní hematocologie. Jedno však zůstává, kterým směrem se můžeme ve většině lékařství nebo pediatru, z kterých vychází literatura. Většina odborných článků a laboratorní diagnostiky tak dnes hematologové používají především s dalšími obory (geriatrikologi a porodnictví, kardiologi, nefrologi, stomatologi, onkologii, anesteziologii a resuscitaci aj.), které také používají hematologické vybavení. V praktické medicíně k tomu nešťastně dochází v případě podobných výstav, které se především týkají trombofiliie a trombotických stavů. Přitom v této problematice však u hematologů a odborníků uvedených oborů nastává výhled v opačných pozic. To pak vede k tomu, že klinický hematolog s velmi širokou odbornými znalostmi již nestačí sledovat nové poznatky z oblasti genetiky a nyní však klinický specialista, vyučující v intenzivní medicíně, nebo třeba praktičtí anemiotika nebo trombolytika, nestačí zase sledovat nové poznatky z oblasti hematologie. Předkládaná monografie se proto snaží docílit jednotného pohledu na problematiku trombofiliie a trombotických stavů, které stále i v moderní době představují závažné komplikace různých klinických stavů, a upozornit na možnosti jejich diagnostiky, prevence a léčby. Je na laskavost čtenářů, aby se mohli, jak se autorovi povedlo.

Při publikování některých údajů jsem terpal i za své přehlednosti. Tato kniha je součástí projektu Evropské kardiologické společnosti, kde jsem měl možnost získávat informace od předních evropských odborníků a konzultovat se jejich pohledem na věc. Za to jim velmi děkuji.

Chci bych však poděkovat i svým spolupracovníkům a kolegům laboratorně sdílení klinické hematologie Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, kteří mají velký podíl na výsledcích mé výzkumné práce. Dále děkuji docentovi Janu Píčovskému z IKEM Praha a profesorovi Václavu Čepelákovi z Fakultní nemocnice v Plzni za připomínky a rady uvedené v rozehrávané monografii, docentovi Jiřimu Švačcevi, profesorovi Michaelu Aschermannovi a příbuzí Miroslavu Čiřcholovi ze Všeobecné fakultní nemocnice v Praze za připomínky k tématu a poskytnutí věcnové dokumentace. Rovněž děkuji paní Jaroslavě Vavrukové za pomoc při kopírování rukopisu a magistře Jitce Strakové za pomoc s jeho úpravou. Díky patří hematologovi Josefu Richterovi z Krajské hygienické stanice v Ústí nad Labem, se kterým jsem před více než dvaceti lety začal poprvé sledovat závažné parametry, zejména znány v hladině proteinů skutiní filze ve vztahu k trombofiliie a poruchám hemostázy.

Největší dík však patří mé manželce Nadě a rodině za poshopení a podporu.