

OBSAH

Zoznam použitých skratiek	14
Predhovor	19
Podakovanie	21
1 Trombofília – úvodné poznámky	23
1.1 Definícia trombofilného stavu	23
1.2 História diagnostiky trombofilných stavov	24
1.3 Klasifikácia trombofilných stavov	25
1.4 Epidemiológia trombofilných stavov	29
1.5 Diagnostika trombofilných stavov	30
2 Charakteristika jednotlivých trombofilných stavov	33
2.1 Vrodené alebo získané stavy vedúce k zvýšenej aktivite koagulačného faktora	33
2.1.1 Rezistencia na aktivovaný proteín C (APCR) a faktor V Leiden (FV Leiden)	33
2.1.1.1 História	33
2.1.1.2 Definícia APCR	33
2.1.1.3 Epidemiológia	34
2.1.1.4 Charakteristika aktivovaného proteínu C (APC)	35
2.1.1.5 Patogenéza rezistencie na APC	38
2.1.1.6 Klinické prejavy mutácie FV Leiden	40
2.1.1.7 Klinické prejavy APCR	42
2.1.1.8 Diagnostika	43
2.1.2 Mutácia protrombínu G20210A	44
2.1.2.1 História	44
2.1.2.2 Epidemiológia	45
2.1.2.3 Charakteristika protrombínu	46
2.1.2.4 Patogenéza variantu protrombínu G20210A na molekulovej úrovni	48
2.1.2.5 Klinické prejavy variantu protrombínu G20210A	48
2.1.2.6 Diagnostika	50
2.1.3 Polymorfizmus cytochrómu P450 4V2 (CYP4V2 rs13146272)	50
2.1.3.1 Patogenéza polymorfizmu CYP4V2 rs13146272 na molekulovej úrovni	50
2.1.3.2 Klinické prejavy	50

2.1.4 Polymorfizmy génu pre FXI - F11 rs2289252T a rs2036914C	50
2.1.4.1 Klinické prejavy	50
2.2 Vrodený či získaný nedostatok alebo dysfunkcia prirodzených inhibítorov koagulácie	51
2.2.1 Deficit proteínu C	51
2.2.1.1 História	51
2.2.1.2 Epidemiológia	51
2.2.1.3 Charakteristika a funkcia PC	51
2.2.1.4 Patogenéza deficitu PC na molekulovej úrovni	51
2.2.1.5 Klinické prejavy deficitu PC	53
2.2.1.6 Diagnostika	55
2.2.2 Inhibítor proteínu C	56
2.2.2.1 História	56
2.2.2.2 Epidemiológia	56
2.2.2.3 Charakteristika a funkcia PCI	56
2.2.2.4 Klinické prejavy zvýšenej koncentrácie PCI	57
2.2.2.5 Diagnostika	58
2.2.3 Deficit PS	58
2.2.3.1 História	58
2.2.3.2 Epidemiológia	58
2.2.3.3 Charakteristika a funkcia PS	58
2.2.3.4 Patogenéza deficitu PS na molekulovej úrovni	60
2.2.3.5 Klinické prejavy deficitu PS	61
2.2.3.6 Diagnostika	62
2.2.4 Deficit antitrombínu	63
2.2.4.1 História	63
2.2.4.2 Epidemiológia	63
2.2.4.3 Charakteristika a funkcia AT	63
2.2.4.4 Patogenéza deficitu AT na molekulovej úrovni	64
2.2.4.5 Klinické prejavy deficitu AT	65
2.2.4.6 Diagnostika	66
2.2.5 Deficit heparínového kofaktora II	67
2.2.5.1 História	67
2.2.5.2 Epidemiológia	67
2.2.5.3 Charakteristika a funkcia HC II	67
2.2.5.4 Patogenéza deficitu HC II na molekulovej úrovni	68
2.2.5.5 Klinické prejavy deficitu HC II	69
2.2.5.6 Diagnostika	69
2.2.6 Deficit trombomodulínu	69
2.2.6.1 História	69
2.2.6.2 Epidemiológia	70
2.2.6.3 Charakteristika a funkcia TM	70
2.2.6.4 Patogenéza deficitu TM na molekulovej úrovni	71
2.2.6.5 Klinické prejavy deficitu TM	71
2.2.6.6 Diagnostika	72
2.2.7 Deficit inhibítora systému tkanivového faktora	72
2.2.7.1 História	72

2.2.7.2 Epidemiológia	72
2.2.7.3 Charakteristika a funkcia TFPI	72
2.2.7.4 Patogenéza deficitu TFPI na molekulovej úrovni	75
2.2.7.5 Klinické prejavy deficitu TFPI	75
2.2.7.6 Diagnostika	76
2.2.8 Dysfunkcia receptora pre proteín C (EPCR)	76
2.2.8.1 História	76
2.2.8.2 Epidemiológia	76
2.2.8.3 Charakteristika a funkcia EPCR	76
2.2.8.4 Patogenéza dysfunkcie EPCR na molekulovej úrovni	77
2.2.8.5 Klinické prejavy dysfunkcie EPCR	77
2.2.8.6 Diagnostika	77
2.2.9 Deficit proteínu Z a Z-dependentný proteázový inhibítor	78
2.2.9.1 História	78
2.2.9.2 Epidemiológia	78
2.2.9.3 Charakteristika a funkcia PZ a PZI	78
2.2.9.4 Patogenéza deficitu PZ a PZI na molekulovej úrovni	79
2.2.9.5 Klinické prejavy deficitu PZ a PZI	79
2.2.9.6 Diagnostika	80
2.2.10 Trombofília v dôsledku zníženej koncentrácie α 2-makroglobulínu (A2M)	80
2.2.10.1 História	80
2.2.10.2 Epidemiológia	81
2.2.10.3 Charakteristika a funkcia α 2-makroglobulínu	81
2.2.10.4 Patogenéza zníženej koncentrácie A2M na molekulovej úrovni	82
2.2.10.5 Klinické prejavy zníženej koncentrácie A2M	82
2.2.10.6 Diagnostika	82
2.3 Vrodená alebo získaná zvýšená koncentrácia koagulačných faktorov	83
2.3.1 Zvýšená koncentrácia fibrinogénu	83
2.3.1.1 Charakteristika a funkcia fibrinogénu	83
2.3.1.2 Patogenéza trombofílie v dôsledku zvýšenej koncentrácie fibrinogénu na molekulovej úrovni	84
2.3.1.3 Klinické prejavy zvýšenej koncentrácie fibrinogénu	84
2.3.1.4 Diagnostika	85
2.3.2 Zvýšená aktivita FVII	85
2.3.2.1 Charakteristika a funkcia FVII	85
2.3.2.2 Patogenéza trombofílie v dôsledku zvýšenej aktivity FVII na molekulovej úrovni	86
2.3.2.3 Klinické prejavy zvýšenej aktivity FVII	86
2.3.2.4 Diagnostika	87
2.3.3 Zvýšená aktivita FVIII	87
2.3.3.1 História	87
2.3.3.2 Epidemiológia	87
2.3.3.3 Charakteristika a funkcia FVIII	87
2.3.3.4 Patogenéza zvýšenej aktivity FVIII na molekulovej úrovni	88
2.3.3.5 Klinické prejavy zvýšenej aktivity FVIII	88
2.3.3.6 Diagnostika	89

2.3.4 Zvýšená aktivita FIX	89
2.3.4.1 Epidemiológia	89
2.3.4.2 Charakteristika a funkcia FIX	89
2.3.4.3 Patogenéza zvýšenej aktivity FIX na molekulovej úrovni	90
2.3.4.4 Klinické prejavy zvýšenej aktivity FIX	90
2.3.4.5 Diagnostika	90
2.3.5 Zvýšená aktivita FX	90
2.3.5.1 Charakteristika a funkcia FX	90
2.3.5.2 Patogenéza zvýšenej aktivity FX na molekulovej úrovni	91
2.3.5.3 Klinické prejavy zvýšenej aktivity FX	91
2.3.5.4 Diagnostika	91
2.3.6 Zvýšená aktivita FXI	91
2.3.6.1 Epidemiológia	91
2.3.6.2 Charakteristika a funkcia FXI	91
2.3.6.3 Patogenéza zvýšenej aktivity FXI na molekulovej úrovni	92
2.3.6.4 Klinické prejavy zvýšenej aktivity FXI	92
2.3.6.5 Diagnostika	92
2.3.7 Zvýšená aktivita ostatných koagulačných faktorov	93
2.4 Vrodená alebo získaná protrombotická porucha funkcie trombocytov	93
2.4.1 Syndróm lepiivých doštičiek (SPS)	93
2.4.1.1 História	93
2.4.1.2 Definícia SPS	93
2.4.1.3 Epidemiológia	94
2.4.1.4 Patogenéza SPS na molekulovej úrovni	95
2.4.1.5 Klinické prejavy SPS	96
2.4.1.6 Diagnostika	97
2.4.1.7 Liečba SPS	98
2.4.2 Weinov–Penzingov defekt	99
2.4.2.1 Epidemiológia	99
2.4.2.2 Patogenéza Weinovho–Penzingovho syndrómu na molekulovej úrovni ..	99
2.4.2.3 Klinické prejavy Weinovho–Penzingovho syndrómu	99
2.4.3 Polymorfizmus doštičkového glykoproteínu Ia/IIa (GPIa/IIa) C807T ..	99
2.4.3.1 Patogenéza polymorfizmu GpIa/IIa C807T na molekulovej úrovni ..	99
2.4.3.2 Klinické prejavy	99
2.4.4 Polymorfizmus doštičkového glykoproteínu IIIa (GPIIIa) PLA1/A2	100
2.4.4.1 Patogenéza polymorfizmu GPIIIa PLA1/A2 na molekulovej úrovni ..	100
2.4.4.2 Klinické prejavy	100
2.4.5 Mutácia GP6 655T>C	100
2.4.5.1 Patogenéza mutácie GP6	100
2.4.4.2 Klinické prejavy	100
2.5 Nedostatok alebo dysfunkcia koagulačných faktorov vedúce k trombofílii	101
2.5.1 Dysfibrinogenémia	101
2.5.1.1 História	101
2.5.1.2 Definícia	101
2.5.1.3 Epidemiológia	101
2.5.1.4 Charakteristika a funkcia FBG	101

2.5.1.5 Patogenéza dysfibrinogenémie na molekulovej úrovni	101
2.5.1.6 Klinické prejavy dysfibrinogenémie	102
2.5.1.7 Diagnostika	102
2.5.2 Deficit faktora XII	103
2.5.2.1 História	103
2.5.2.2 Epidemiológia	103
2.5.2.3 Charakteristika a funkcia FXII	103
2.5.2.4 Patogenéza deficitu FXII na molekulovej úrovni	104
2.5.2.5 Klinické prejavy deficitu FXII	104
2.5.2.6 Diagnostika	105
2.5.3 Mutácia FXII C46T	105
2.5.3.1 Patogenéza mutácie FXII C46T na molekulovej úrovni	105
2.5.3.2 Klinické prejavy	105
2.5.4 Mutácia faktora XIII Val34Leu	105
2.5.4.1 Epidemiológia	105
2.5.4.2 Charakteristika a funkcia FXIII	106
2.5.4.3 Patogenéza mutácie FXIII Val34Leu na molekulovej úrovni	106
2.5.4.4 Klinické prejavy mutácie FXIII Val34Leu	106
2.5.4.5 Diagnostika	107
2.5.5 Mutácia FV A4070G	107
2.5.5.1 História	107
2.5.5.2 Patogenéza mutácie FV A4070G na molekulovej úrovni a diagnostika	107
2.5.5.3 Klinické prejavy	107
2.6 Porucha regulácie fibrinolýzy	108
2.6.1 Deficit tPA	108
2.6.1.1 História	108
2.6.1.2 Epidemiológia	108
2.6.1.3 Charakteristika tPA	108
2.6.1.4 Patogenéza deficitu tPA na molekulovej úrovni	109
2.6.1.5 Klinické prejavy deficitu tPA	109
2.6.1.6 Diagnostika	109
2.6.2 Defekt plazminogénu	109
2.6.2.1 História	109
2.6.2.2 Epidemiológia	110
2.6.2.3 Charakteristika a funkcia PLG	110
2.6.2.4 Patogenéza defektu PLG na molekulovej úrovni	111
2.6.2.5 Klinické prejavy defektu PLG	111
2.6.2.6 Diagnostika	112
2.6.3 Nadprodukcia inhibítora aktivátora plazminogénu PAI	112
2.6.3.1 História	112
2.6.3.2 Epidemiológia	112
2.6.3.3 Charakteristika a funkcia PAI-1	112
2.6.3.4 Patogenéza nadprodukcie PAI-1	113
2.6.3.5 Klinické prejavy nadprodukcie PAI	113
2.6.3.6 Diagnostika	114
2.6.4 Zvýšená koncentrácia α 2-antiplazmínu (α 2-AP)	114

2.6.4.1 Epidemiológia zvýšenej koncentrácie α 2-AP	114
2.6.4.2 Charakteristika a funkcia α 2-AP	114
2.6.4.3 Patogenéza zvýšenej koncentrácie α 2-AP na molekulovej úrovni	116
2.6.4.4 Klinické prejavy zvýšenej koncentrácie α 2-AP	116
2.6.4.5 Diagnostika	116
2.6.5 Zvýšená koncentrácia trombínom aktivovateľného inhibítora fibrinolýzy (TAFI)	116
2.6.5.1 História	116
2.6.5.2 Epidemiológia	116
2.6.5.3 Charakteristika a funkcia TAFI	117
2.6.5.4 Patogenéza zvýšenej koncentrácie TAFI na molekulovej úrovni	118
2.6.5.5 Klinické prejavy zvýšenej koncentrácie TAFI	119
2.6.5.6 Diagnostika	119
2.6.6 Trombofília v dôsledku abnormálnej hladiny glykoproteínu bohatého na histidín (HGRP)	119
2.6.6.1 História	119
2.6.6.2 Charakteristika a funkcia HGRP	120
2.6.6.3 Patogenéza trombofílie v dôsledku abnormálnej koncentrácie HGRP na molekulovej úrovni	120
2.6.6.4 Klinické prejavy trombofílie v dôsledku abnormálnej koncentrácie HGRP	120
2.6.6.5 Diagnostika	121
2.7 Trombofilné stavy v dôsledku metabolických porúch	121
2.7.1 Hyperhomocysteinémia (HHc)	121
2.7.1.1 História	121
2.7.1.2 Definícia HHc	121
2.7.1.3 Epidemiológia	121
2.7.1.4 Charakteristika a funkcia Hc	122
2.7.1.5 Patogenéza HHc na molekulovej úrovni	123
2.7.1.6 Klinické prejavy HHc	124
2.7.1.7 Diagnostika	125
2.7.1.8 Liečba HHc	125
2.7.2 Zvýšená koncentrácia lipoproteínu a (Lp(a))	125
2.7.2.1 História	125
2.7.2.2 Epidemiológia	125
2.7.2.3 Charakteristika a funkcia Lp(a)	125
2.7.2.4 Patogenéza zvýšenej koncentrácie Lp(a) na molekulovej úrovni	126
2.7.2.5 Klinické prejavy zvýšenej koncentrácie Lp(a)	126
2.7.2.6 Diagnostika	127
2.7.2.7 Liečba zvýšenej koncentrácie Lp(a)	127
2.8 Autoimunitne podmienené trombofilné stavy	127
2.8.1 Antifosfolipidový syndróm (APS)	127
2.8.1.1 História	127
2.8.1.2 Definícia pojmov týkajúcich sa APS	127
2.8.1.3 Epidemiológia	129
2.8.1.4 Etiológia APS	129
2.8.1.5 Patogenéza APS na molekulovej úrovni	131

2.8.1.6 Klasifikácia antifosfolipidového syndrómu	132
2.8.1.7 Klinické prejavy APS	133
2.8.1.8 Diagnostika	135
2.8.1.9 Liečba a tromboprolaxia jedincov s APS	138
2.8.2 Heparínom indukovaná trombocytopenia	139
2.8.2.1 História	139
2.8.2.2 Definícia HIT	139
2.8.2.3 Epidemiológia	139
2.8.2.4 Charakteristika a funkcia heparínu	139
2.8.2.5 Patogenéza HIT na molekulovej úrovni	140
2.8.2.6 Klinické prejavy heparínom indukovanej trombocytopenie	142
2.8.2.7 Diagnostika	143
2.8.2.8 Liečba HIT	143
2.9 Iné príčiny vzniku trombofilných stavov	144
2.9.1 Diseminovaná intravaskulárna koagulácia (DIK)	144
2.9.1.1 História	144
2.9.1.2 Definícia DIK	144
2.9.1.3 Epidemiológia	145
2.9.1.4 Etiopatogenéza DIK	145
2.9.1.5 Klinické prejavy DIK	150
2.9.1.6 Diagnostika	151
2.9.1.7 Liečba DIK	153
2.9.2 Trombotická trombocytopenická purpura	154
2.9.2.1 História	154
2.9.2.2 Definícia TTP	154
2.9.2.3 Epidemiológia	155
2.9.2.4 Patogenéza TTP na molekulovej úrovni	155
2.9.2.5 Klinické prejavy TTP	156
2.9.2.6 Diagnostika	158
2.9.2.7 Liečba TTP	158
3 Trombofilné stavy a venózne tromboembolizmus	176
3.1 História venózneho tromboembolizmu	176
3.2 Definícia venózneho tromboembolizmu	176
3.3 Epidemiológia	177
3.3.1 Výskyt HVT, PE a opakovaného VTE vo všeobecnosti	177
3.3.2 Výskyt HVT, PE a opakovaného VTE v súvislosti s trombofilným stavom	177
3.4 Klinické prejavy	178
3.4.1 Klinické prejavy HVT	178
3.4.2 Klinické prejavy PE	179
3.4.3 Venózna trombóza v neobvyklých lokalizáciách	180
3.5 Diagnostika HVT a PE	181
3.5.1 Diagnostika HVT	181
3.5.2 Diagnostika PE	183
3.6 Liečba a tromboprolaxia VTE	187
3.6.1 Špecifiká manažmentu VTE	203

3.7	Prognóza pacientov po prekonaní HVT alebo epizódy VTE	204
3.8	Dôsledky VTE – posttrombotický syndróm (PTS) a chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia (CTPH)	211
3.8.1	PTS	211
3.8.1.1	Diagnostika PTS	213
3.8.1.2	Liečba PTS	214
3.8.2	CTPH	214
3.8.2.1	Diagnostika CTPH	215
3.8.2.2	Liečba CTPH	215
4	Trombofilné stavy vo vzťahu k malignitám	219
4.1	História vzťahu medzi malignitou a trombózou	219
4.2	Epidemiológia tromboembolizmu u pacientov s malignitou	219
4.2.1	Epidemiológia tromboembolizmu u pacientov s malignitou vo všeobecnosti	219
4.2.2	Epidemiológia tromboembolizmu pri jednotlivých typoch rakoviny	220
4.2.3	Výskyt VTE v súvislosti s trombofilným stavom a malignitou	220
4.3	Patogenéza hyperkoagulačného stavu rozvíjajúceho sa u pacientov s malignitou	221
4.4	Klinické prejavy trombofilného stavu u onkologických pacientov	223
4.5	Profylaxia tromboembolizmu u pacientov s malignitou	224
5	Špecifická tromboprolaxie VTE u starších pacientov	231
5.1	Všeobecná charakteristika a definícia staršieho pacienta	231
5.2	Etiopatogenéza – zmeny hemostázy a ďalšie rizikové faktory VTE vo vyššom veku	231
5.3	Tromboprolaxia a liečba starších pacientov	233
6	Trombofilné stavy vo vzťahu k tehotnosti	237
6.1	Epidemiológia a charakteristika tehotenských komplikácií s možným vzťahom k trombofilii	237
6.1.1	Preeklampsia	237
6.1.2	HELLP syndróm	237
6.1.3	IUGR	238
6.1.4	Abrupcia placenty	238
6.1.5	Intrauterinné úmrtie plodu	238
6.1.6	Rekurentný spontánny potrat a opakovaná strata plodu	238
6.2	Etiopatogenéza tromboembolických komplikácií počas tehotnosti a šestonedelia	239
6.2.1	Rizikové faktory rozvoja tehotenských komplikácií	240
6.3	Klinické prejavy trombofilie počas tehotnosti a šestonedelia	242
6.3.1	VTE	242
6.3.2	CMP	242
6.4	Diagnostika VTE počas tehotnosti	242
6.5	Možnosti tromboprolaxie počas tehotnosti a šestonedelia	243
6.5.1	Indikácie antikoagulačnej tromboprolaxie a liečby v tehotnosti a šestonedelí	245

6.5.2 Ďalšie odporúčania pre tromboprofylaxiu pri vybraných klinických situáciách počas tehotnosti a šestonedelia podľa platných odporúčaní ACCP 2012	246
6.6 Liečba akútnej epizódy VTE	249
6.6.1 Liečba akútneho VTE počas tehotnosti	249
6.6.2 Manažment tehotnej pacientky liečenej kvôli akútnej epizóde VTE počas pôrodu	249
6.6.3 Pokračovanie v liečbe akútnej epizódy VTE po pôrode	250