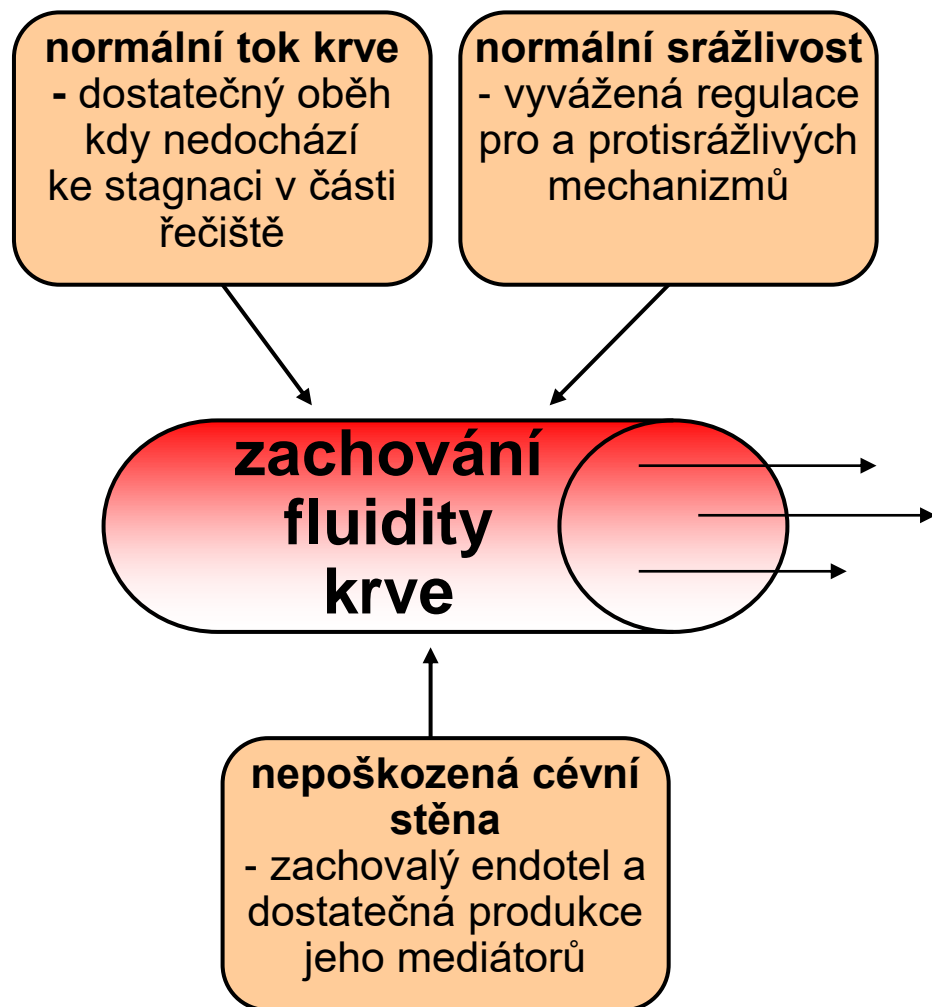

Experimentálně navozená venózní trombóza u pokusného zvířete

Poruchy hemostázy – hyperkoagulační stavy

aPTT, INR

Heparin, Warfarin

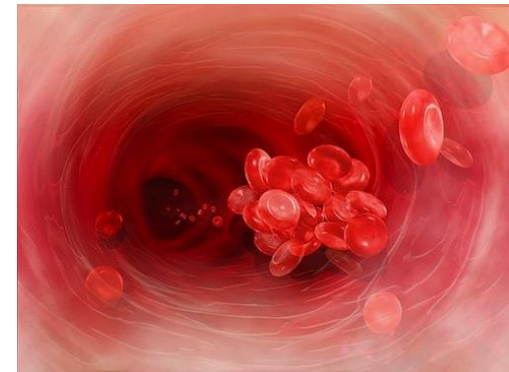
Faktory zajišťující fluiditu krve



- změna nebo porucha v kterémkoliv z těchto faktorů (nebo kombinovaná porucha) má za následek
 - fyziologické srážení krve (= **hemostáza**)
 - primární (adherence trombocytů k vWf, aktivace, agregace destiček)
 - sekundární (kaskády)
 - patologické srážení krve (= **trombóza**)
 - zvýšení rizika
 - spontánní

Poruchy krevního srážení

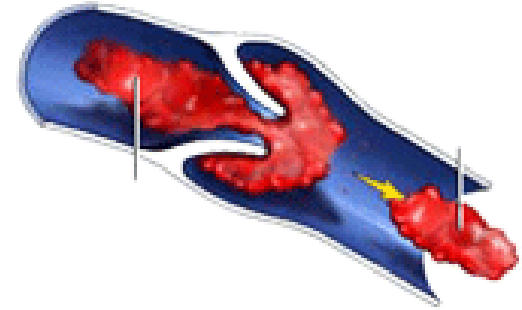
- (A) hypokoagulační stavy (**krvácivé diatézy**)
 - defekt primární hemostázy
 - poruchy cévní stěny (senilní purpura)
 - trombocytopenie a trombocytopatie
 - von Willebrandova choroba
 - defekt sekundární hemostázy (**koagulopatie**)
 - hemofilie A a B
 - chronické jaterní onemocnění
- (B) hyperkoagulační stavy (**trombofilie**)
 - hereditární
 - activated protein C resistance (APCR)
 - získané
- (C) kombinované
 - syndrom diseminované intravaskulární koagulace (DIC)



Hyperkoagulační stavy

- vedou ke zvýšení rizika nebo až spontánním a často opakovaným venózním trombózám a trombemboliím (do plic nejčastěji), popř. ke komplikacím těhotenství a infertilitě
- (A) **vrozené trombofilie**
 - (1) poruchy tvorby inhibitorů srážení
 - defekt AT III (AR)
 - defekt proteinů C a S (AD)
 - syndrom rezistence f V k aktivovanému proteinu C (APCR)
 - nejčastější vrozená porucha (“**Leidenská**” **mutace f V**)
 - mutace protrombinového genu (promotor → kvantitativní efekt)
 - **hyperhomocysteinemie** (mutace s genu pro MTHFR)
 - antifosfolipidový syndrom
 - protilátky anti-kardiolipinové, lupus antikoagulans aj.
 - patofyziologie nejasná
 - (2) porucha fibrinolýzy
 - ↑LP(a) – lipoprotein A
 - ↑ PAI-1 (promotor → kvantitativní efekt) – inhibitor aktivátoru plazminogenu

Hyperkoagulační stavy



■ (B) získané trombofilie

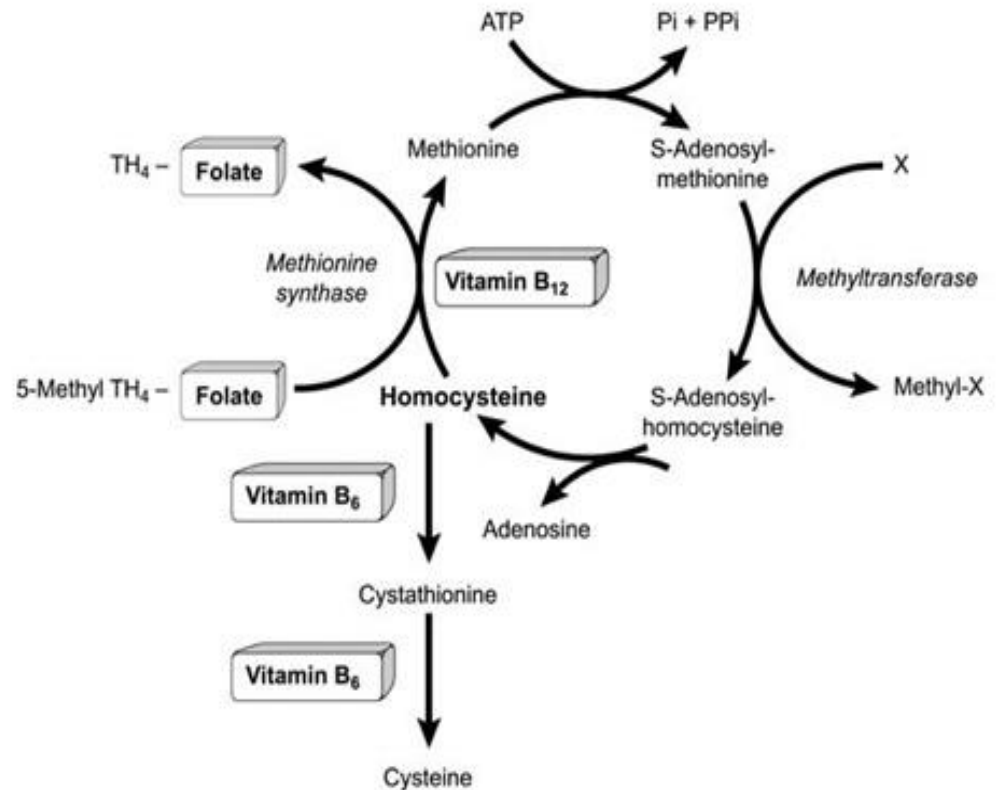
- (1) klin. situace a komplikace léčby
 - imobilizace
 - **hyperestrogenní stavy** (těhotenství, orální kontraceptiva, HRT)
- (2) patologické stavy
 - ateroskleróza
 - obezita (↑ PAI-1)
 - hyperviskózní syndromy
 - polycytémia vera, trombocytémie, sek. polyglobulie, gamapatie)
 - **nádorová onemocnění**
 - srdeční selhání
 - hyperlipidémie, nefrotický syndrom
 - žilní insuficience

Hyperhomocysteinemie

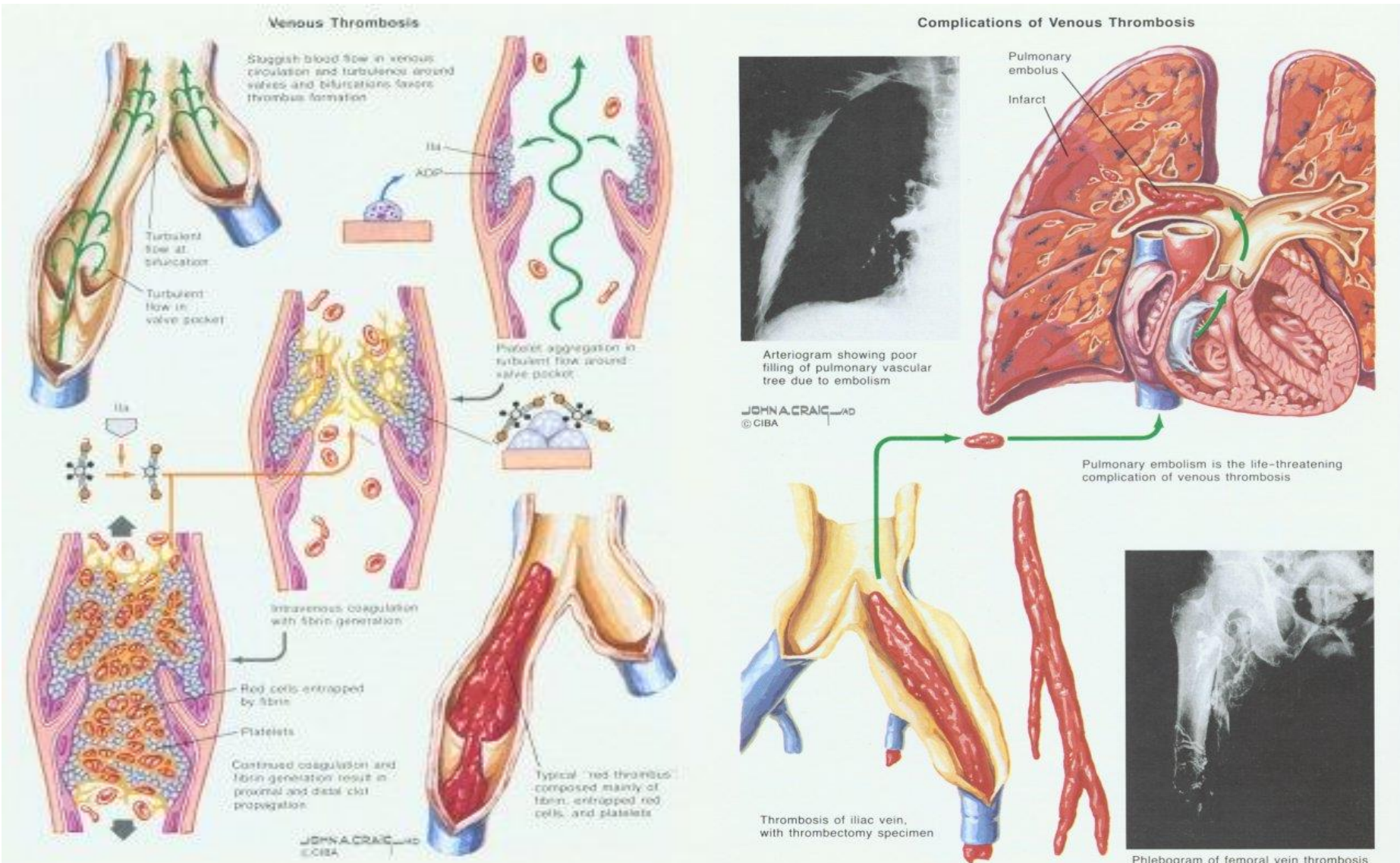
- homocystein je **meziprodukt přeměny methioninu** v methioninovém cyklu
 - je buď dále metabolizován na cystein
 - nebo remetylován zpět na methionin (ve folátovém cyklu)
- nutná přítomnost několika enzymů a jejich kofaktorů (vitaminů skupiny B, kyseliny listové)
- důvodem poruchy metabolismu homocysteinu a následné HHcy mohou být genetické a nutriční faktory
 - mutace v genech kódujících enzymy
 - **snížený příjem vitamínu B6, B12 a kyseliny listové**
- HHcy = patologické zvýšení plazm. koncentrace homocysteinu
- HHcy je nezávislým **rizikovým faktorem aterosklerózy a trombembolizmu**, poruch fertility a některých vývojových a neurologických abnormalit (rozštěpové vady páteře)
- homocystein způsobuje **endotelovou dysfunkci** a iniciuje apoptózu

Hyperhomocysteinemie

- (A) monogenní homocystinurie
 - deficit cystathionin- β -syntázy vede v homozygotním stavu ke značné elevaci plazmatických hladin Hc
 - poměrně vzácné onemocnění
- (B) tzv. mírná hyperhomocysteinemie
 - polymorfismus v genu pro metylen-tetrahydrofolát-reduktázu (MTHFR)



Hluboká žilní trombóza a následná plicní embolie



RF žilní trombózy a plicní embolie

- **velké chirurgické výkony** – aktivace koagulace, stáza, snížená fibrinolýza, poškození endotelu
- **traumata DKK a pánve** – delší imobilizace, stáza
- **maligní nádory** – snížená fibrinolytická aktivita, uvolnění trombotinu, komprese žil
- trombóza nebo plicní embolie v anamnéze – stáza, zvýšený žilní tlak
- pooperační sepse – aktivace koagulace
- **věk** – dilatace žil, zpomalený průtok, stáza, snížená fibrinolytická aktivita
- srdeční selhání – při delším ležení – stáza, snížená fibrinolýza
- iktus – stáza v paretické končetině, imobilita
- obezita – snížená fibrinolytická aktivita
- **těhotenství** – estrogény, dilatace žil, v posledních měsících komprese žil intraabdominálním tlakem, porod – uvolnění trombotinu
- **perorální antikoncepce** – estrogény, stáza
- primární varixy – stáza
- chronická zánětlivá střevní onemocnění, Crohnova nemoc
- malnutrice, kachexie
- **kouření** u žen
- **cesta na dlouhou vzdálenost** (economy class syndrom = nedostatek místa a málo pohybu pro dolní končetiny při cestě dopravním prostředkem)
- zavádění různých katetrů, portů a elektród, stimulačních systémů do horní duté žíly a srdečních oddílů

Príznaky

■ **hluboké žilné trombózy**

- bolesť v noze, bolestivosť na dotek, opuch, zmena farby kůže

■ **plicní embolie**

- dušnosť, kašeľ, bolesť na hrudi väzaná na dýchaní, synkopa, hemoptýza

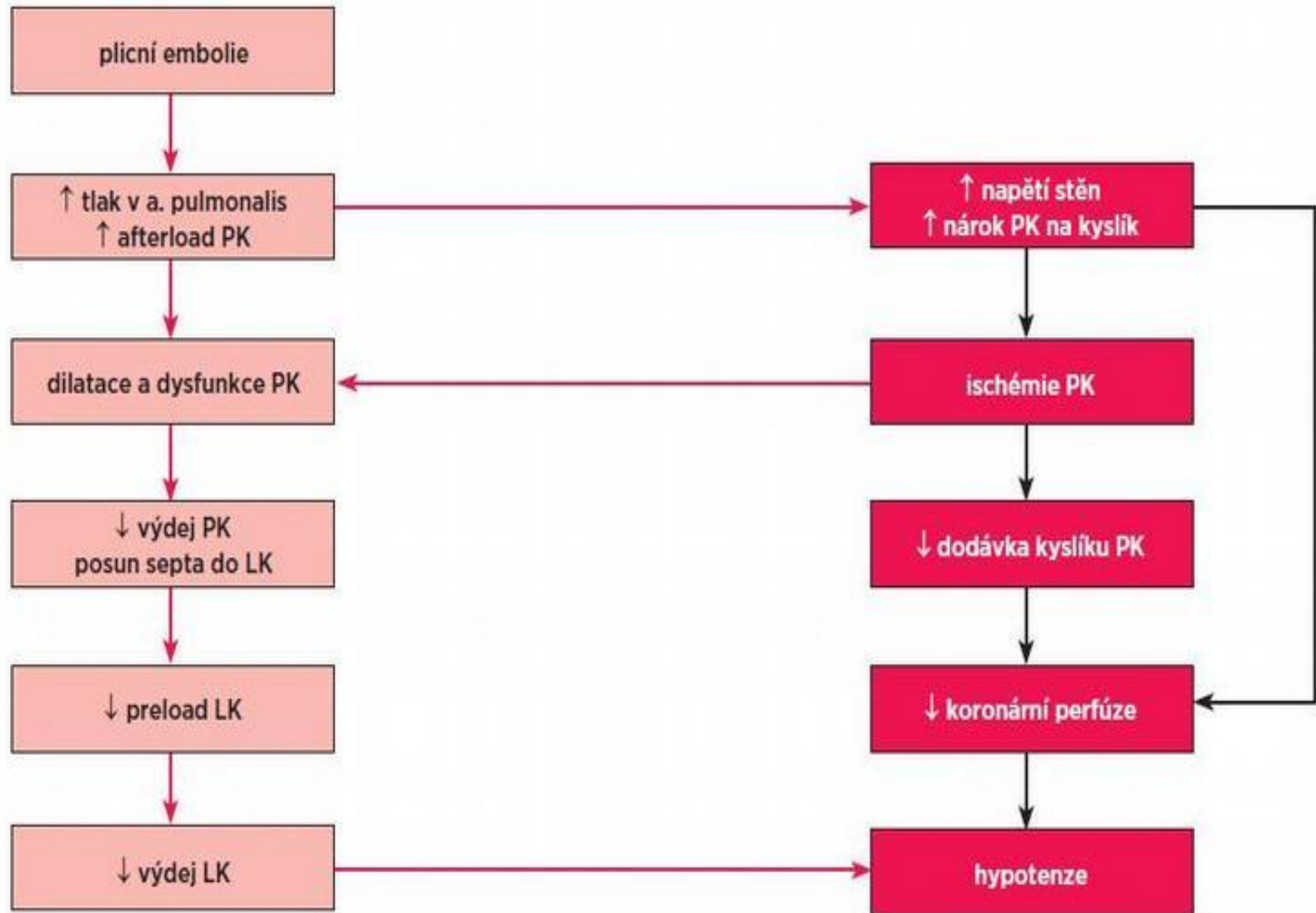
■ **diseminované intravaskulárne koagulácie (DIC)**

- krvácanie z ďasien, nevoľnosť, zvracanie, bolesti svalov, bolesti brucha, nedostatočná tvorba moči



Patofyziologie plicní embolie

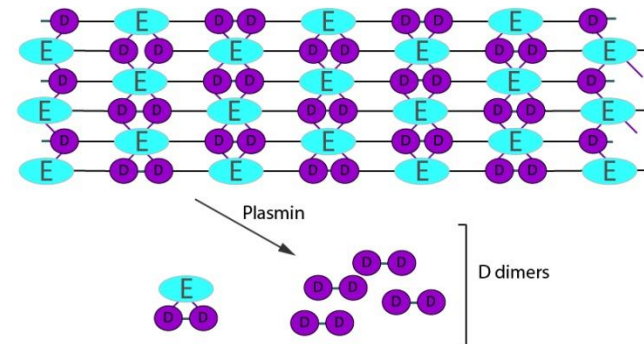
- závažnost závisí na **velikosti** plicní cévní **obstrukce** vyvolané embolií a na **předchozím stavu srdce a plic**
 - u pacientů bez předchozího srdečního a plicního onemocnění je třeba obstrukce 50 % plicního cévního řečiště ke vzniku plicní hypertenze
 - u kardiaků nebo u nemocných s dřívějším plicním onemocněním stačí menší obstrukce
- embolizace plic vede k **hyperventilaci** → vyvolána podrážděním "stretch" receptorů v drobných plicních arteriolách → dochází k poklesu arteriální tenze CO₂ až k ev. obrazu respirační alkalózy provázené hypoxémií
- dochází ke konstrikcí alveolárních ductů a terminálních bronchiolů důsledkem uvolnění serotoninu a histaminu z plicní embolie → **vyšuje se odpor DC**
- minutový srdeční výdej klesá, což může vést k poklesu krevního tlaku i k synkopě a někdy až k rozvoji kardiogenního šoku
- zvýšená práce pravé komory a snížení koronárního průtoku důsledkem **vyšokého tlaku v pravé síni** při masivní plicní embolii může vést k subendokardiální ischemii pravé komory



D dimery



- poranění cév a krvácení → srážení krve → tvorba fibrinových vláken → zachycení krevních buněk → krevní sraženina → zhojení rány → rozpouštění krevní sraženiny plazminem
- části rozpuštěného fibrinu z krevní sraženiny se nazývají **fibrin degradační produkty (FDP)**
- jedním z FDP jsou D-dimery
 - D-dimery nejsou za normálních podmínek detekovatelné v krvi, vytvářejí se pouze tehdy, když byla zformována krevní sraženina, která se rozpouští
 - D-dimery se vyšetřují v krvi při podezření na trombotické procesy (srážení krve v cévách), kdy jsou jejich koncentrace zvýšeny
- zvýšená hodnota D-dimerů → vytvoření významných krevních sraženin a jejich rozpouštění
- **zvýšené D-dimery mohou být vyvolány:**
 - **KREVNÍ SRAŽENINOU**
 - nedávným chirurgickým zákrokem, úrazem
 - infekcí, nemocí jater
 - těhotenstvím
 - některými druhy rakoviny
- negativní výsledek D-dimerů prakticky vylučuje hlubokou žilní trombózu a plicní embolii



Aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT)

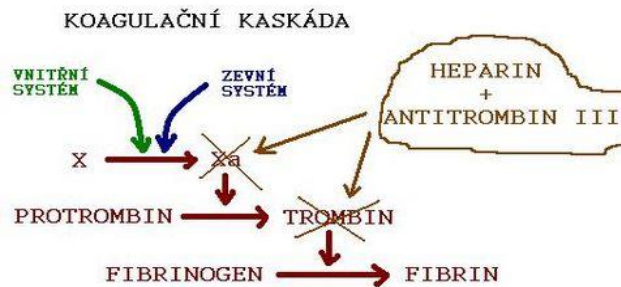
- test k vyšetření hemokoagulace (funkce vnitřní koagulační kaskády)
- používá se k **monitorování heparinové antikoagulační terapie**
- vyšetřuje se krevní plazma s přidavkem citrátu - při aPTT se k plazmě přidá vápník, aktivátor (nejčastěji kaolin) a fosfolipid kefalin (parciální tromboplastin)
- v přítomnosti vápníku aktivuje parciální tromboplastin koagulační faktory v plazmě a zahájí vnitřní koagulační kaskádu (aktivátor se přidává pro zrychlení reakce - poskytuje povrch umožňující aktivaci faktoru **XII**)
- výsledkem aPTT je čas, za který dojde ke sražení plazmy
 - **NORMA mezi 35 - 45 s**
 - prodloužení o více než 10 sekund – PATOLOGIE (u hemofiliků hodnota zvýšena na 150 - 180 s)
 - prodloužení aPTT může způsobit i otrava warfarinem, DIC, přítomnost inhibitorů výše zmíněných faktorů (antifosfolipidové protilátky při lupus antikoagulans)

Protrombinový čas, INR



- také nazýván **tromboplastinový čas, Quickův test**
- monitoruje zevní systém hemokoagulace
- vyšetřuje se krevní plazma s přidavkem citrátu (nesrážlivá krev), přidá se tromboplastinová reagencie (ta obsahuje tkáňový faktor a vápenaté ionty v množství, které eliminuje vliv citrátu)
- měří se čas, za který se (ve vzorku plazmy a po přidavku reagencie) vytvoří koagulum
 - tento čas se dále přepočítává na **protrombinový poměr** (poměr času vzorku pacienta a času kontroly) a na **mezinárodní normalizovaný poměr (INR)**
- test sleduje správnou funkci koagulačních faktorů: II, V, **VII**, X a fibrinogenu
 - normální hodnota protrombinového testu je obvykle 12–15 s
 - **normální rozsah INR je 0,8–1,2**

Heparin



■ kyselý mukopolysacharid, široce používaný jako **antikoagulans** → zvýšení účinnosti přirozeného inhibitoru krevního srážení – antitrombinu

□ inhibice **trombinu** (f IIa) a dalších sérových K vit. dependentních proteáz (f IXa, Xa, XIa), se kterými vytváří ireverzibilní komplex

■ nepůsobí na již existující sraženiny, ale zabraňuje jejich shlukování a rozšiřování

■ použití:

□ syndrom akutního koronárního selhání, např. infarkt myokardu

□ síňová fibrilace

□ trombóza a embolie (i prevence)

□ hemodialýza

■ aplikuje se jako injekční roztok pod kůži (nízkomolekulární), nebo jako infuze do žíly (nízkomolekulární i nefrakcionovaný)

■ druhy:

□ 1/ standardní

■ endogenní - v intracelulárních granulích bazofilů a žírných buněk v játrech, plicích a v kůži

■ exogenní (nefrakcionovaný = UFH) - získává se z různých zvířecích sliznic

□ 2/ nízkomolekulární (LMWH)

■ získáván z mukózních tkání masa poražených zvířat (z prasečích střev nebo kravských plic)

■ na rozdíl od UFH stabilní, dobrá biologická dostupnost z podkožního podání

Warfarin

- a ostatní **kumarinová antikoagulancia** snižují krevní srážlivost nepřímo **blokádou recyklace vitamínu K**
- **vitamín K** nutný jako kofaktor karboxylace zbytků kyseliny glutamové zabudované do struktury vitamin K dependentních faktorů – f. II, VII, IX, X, proteinů C a S
 - karboxylace nutná pro vazbu faktorů na fosfolipidové povrchy, kde jsou pak vytvářeny funkční komplexy
 - vysoký příjem vitamínu K vede ke snížení účinnosti warfarinu
 - i významná restrikce příjmu vitamínu K v potravě vede k nestabilizaci INR - proto se **nově** doporučuje během léčby warfarinem pravidelný příjem vitamínu K v potravě, odpovídající dávce doporučené pro zdravé osoby
 - obsažen v potravě (listová zelenina, zelený čaj)
- účinek warfarinu nastupuje pomalu (dny)
 - laboratorně - **prodloužení protrombinového času (INR)** - pokles faktorů II, VII a X
 - velké interindividuální rozdíly v účinnosti → nutná monitorace účinku warfarinu prostřednictvím sledování INR s následným upravováním dávky
 - terapeutické rozmezí INR je u většiny indikací 2–3

Fibrinolytika (trombolytika)

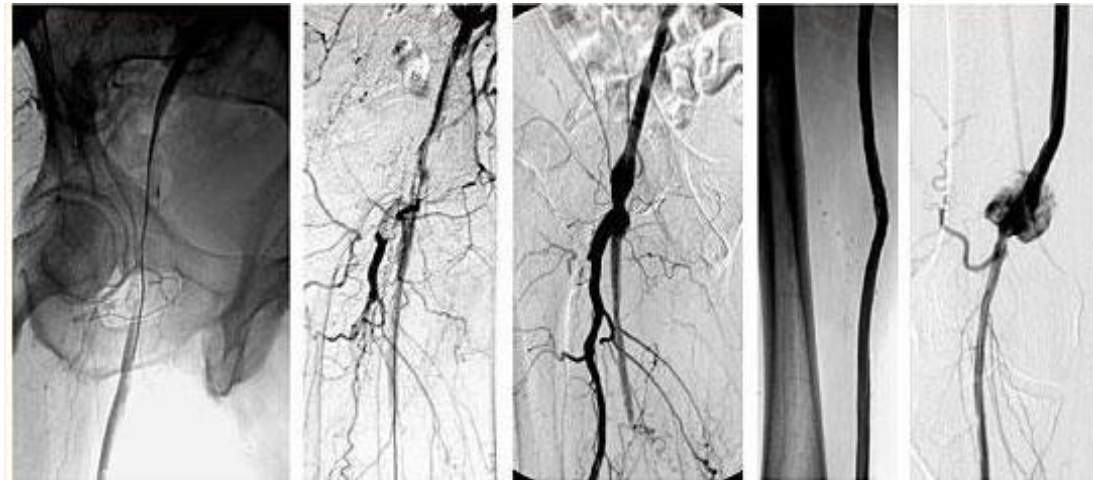
- léčiva používaná k rozpouštění již vytvořených trombů
- účinkují aktivací **fibrinolytického systému**, který je funkčním protikladem koagulačního systému - fungují jako **aktivátory plazminogenu**
- za normálních okolností je fibrinolýza omezena na trombus, volný plazmin je rychle neutralizován α 2-antiplazminem
- úspěšnost fibrinolýzy závisí na stáří trombu – čím je starší, tím je lýza obtížnější

- **fibrinolytika I. generace**

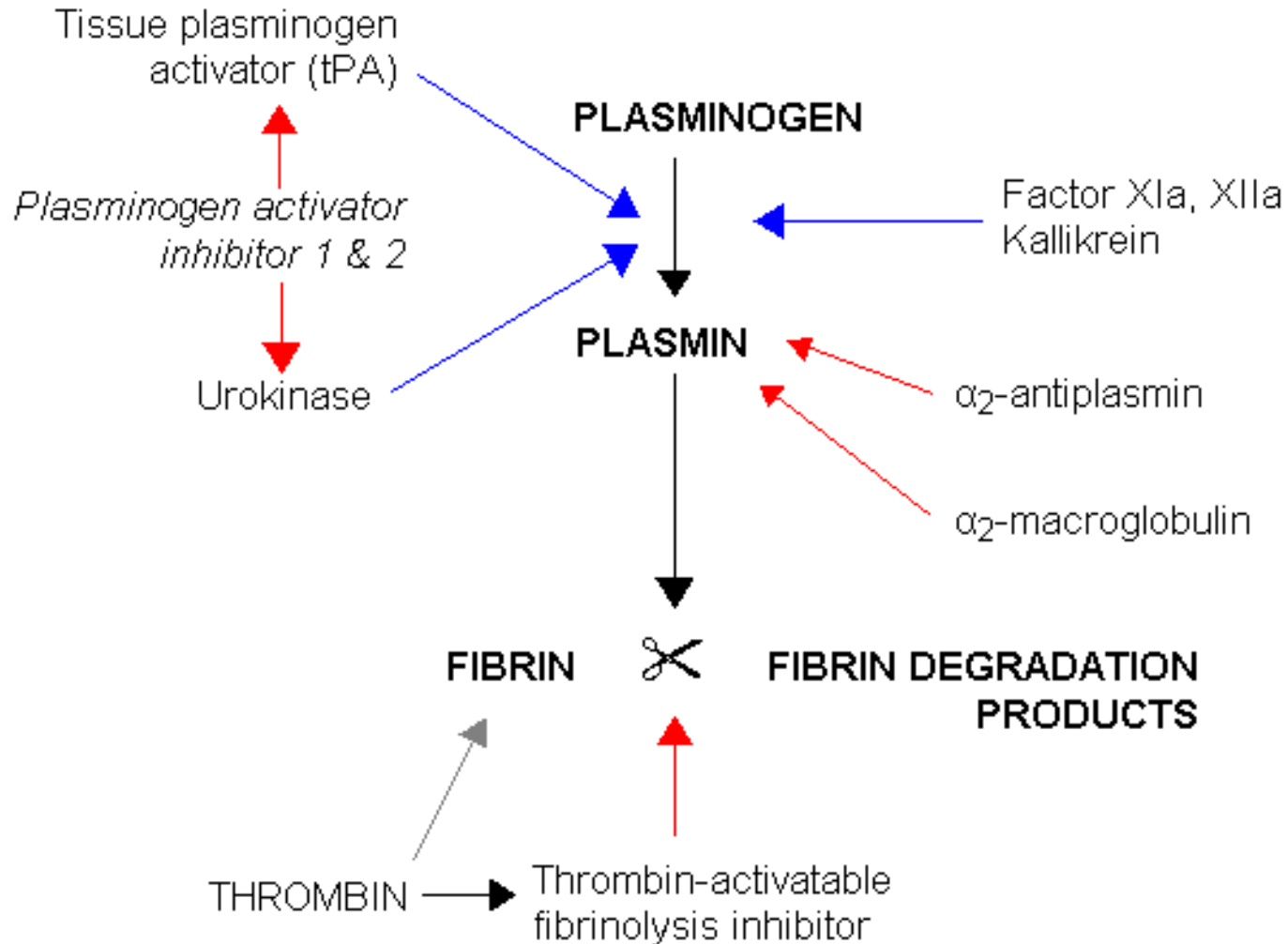
- streptokináza, urokináza
- neselektivní, indukují systémovou fibrinolýzu

- **fibrinolytika II. generace**

- anistrepláza, altepláza
- selektivní vazba na fibrin, není systémová fibrinolýza



Fibrinolytický systém



videa

- Vznik trombózy

<https://www.youtube.com/watch?v=QTuN60hgL5Y> (2 min)

- Koagulační kaskáda

- <https://www.youtube.com/watch?v=DKFSH5MMPLM> (3 min)

- Arteriální trombóza

- <https://www.youtube.com/watch?v=FM0vJTkT60Y>

Praktikum

