

# Poruchy krevního srážení

MUDr. Gabriela Romanová

Oddělení klinické hematologie FN Brno

# Hemostáza

## **schopnost organismu zastavit krvácení**

- udržení tekutosti krve při neporušeném cévním řečišti

účastní se:

- cévní stěna - endotel
- látky přítomné v krvi a na vnitřní straně cévy - trombocyty, červené krvinky, leukocyty, lipidy, bílkoviny, minerály atd.
- porušená tkáň - tkáňový faktor, ADP

# Hemostáza



# Hemostáza

## ➤ primární

vasokonstrikce

ihned

adheze trombocytů

sekundy

agregace trombocytů

sekundy až minuty

## ➤ sekundární (koagulace)

aktivace koagul. faktorů

sekundy až minuty

tvorba fibrinu

minuty

## ➤ fibrinolýza

aktivace

minuty

lýza krevní sraženiny

hodiny

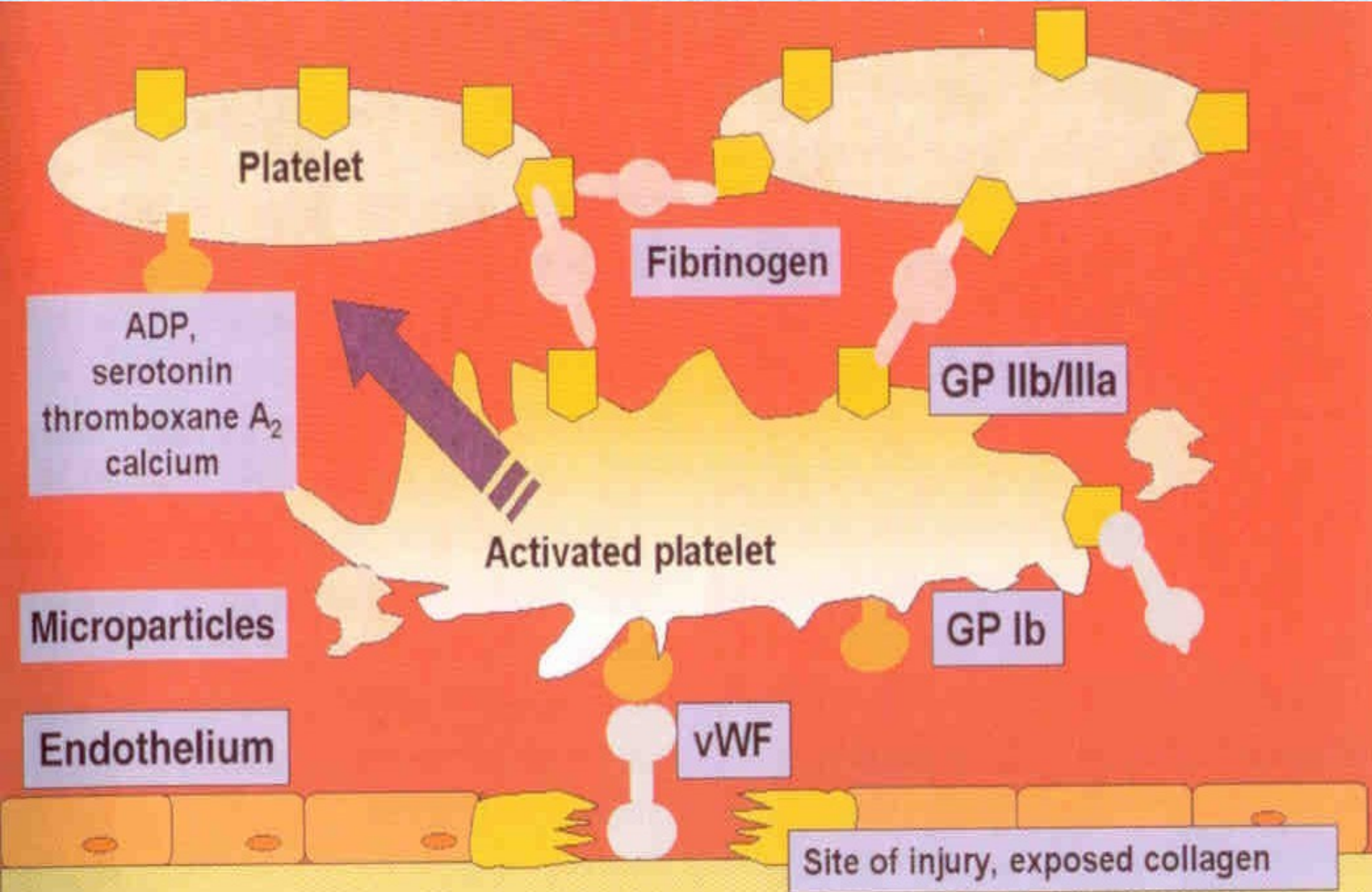
# Adheze trombocytů

- přilnutí trombocytů na jakýkoliv povrch s výjimkou dalšího trombocytu
- vedle trombocytů se na ni podílejí
  - struktury subendotelu (kolagen)
  - plazmatické adhezivní proteiny (vWF, fibronectin)
  - hemodynamické změny (množství a viskozita krve, velikost a tvar cév)
- adheze je přímo lineárně závislá na počtu trombocytů

# Agregace trombocytů

- je vzájemné spojení destiček mezi sebou
- probíhá s pomocí specifického komplexu závislém na  $\text{Ca}^{2+}$ , GP IIb/IIIa a fibrinogenu
- adheze a agregace trombocytů zprostředkována vazbou vWF na GPIIb/IIIa
  - primární agregace
    - ADP z porušených buněk a tkání - reverzibilní
  - sekundární agregace
    - ADP a TXA2 z trombocytů – ireverzibilní
- vznik bílého destičkového trombu

# Primární hemostáza



# Retrakce

- smrštění“ vytvořené krevní zátky
- jedná se o destičkovou funkci - analogní kontrakci svalů
- slouží k podpoře uzavření rány
- pro retrakci jsou destičky nezbytné
- pseudopodia destiček **přilnou k fibrinovým vláknům** a retrakce kontraktilních bílkovin destiček (tj. „zatažení“ pseudopodií) **vyvolá retrakci sraženiny**



# Plazmatický koagulační systém

## Proenzymy

- serinové proteázy: FII, VII, IX, X, XI, XII, PK  
PLG, tPA, uPA, PC
- transglutaminázy: FXIII

## Kofaktory:

- plazmatické: FV, VIII, HMWK  
PS
- buněčné: TF  
TM, EPCR

**Substrát:** fibrinogen

**Regulační proteiny:** AT III, HC II, C1inh, alfa2AP, PAI-1,2,3  
PC, TFPI, alfa2MG

**Fosfolipidy (negativně nabitě):** fosfatidylserin, fosfatidyletanolamin  
 $\text{Ca}^{2+}$

# Fibrinolýza

- patří k základním fyziologickým mechanismům
- má dvě funkce v procesu hemostázy
  - odstraňuje fibrinová koagula po té, co naplnily svou funkci
  - limituje tvorbu koagula
- hraje dále roli v procesech zánětu, metastazování nádorů, ateroskleróze, odlučování placenty a embryogenezi
- **aktivace fibrinolýzy** – přeměnou plazminogenu na **plazmin** pomocí aktivátorů: silné aktivátory (tkáňový aktivátor plazminogenu – tPA, urokinázový aktivátor plazminogenu – uPA, slabé aktivátory (kalikrein, FXIIa, FXIa)

# Poruchy krevního srážení

- stavy, kdy se v důsledku chybění nebo nedostatečné (nadbytečné) funkce některé z látek potřebných pro krevní srážení objevuje sklon ke krvácivým nebo trombotickým příhodám

# Rozdělení poruch krevního srážení

## Dle dědičnosti:

- Vrozené - porucha tvorby
  - dysproteinemie
- Získané - porucha tvorby
  - zvýšený obrát - spotřeba
  - ztráty

## Dle projevů:

- Hypokoagulační poruchy – vedou ke krvácivým projevům
- Hyperkoagulační poruchy - projevy TEN

# Vrozené krvácivé stavy - dělení dle etiologie

- cévní stěna (Ehler-Danlos, Rendu-Osler)
- trombocyto -
  - penie (Wiskot-Aldrich, Grey platelet sy)
  - patie (Glanzmann-Naegeli, Bernard-Soulier)
- plazmatické koagulace
  - hemofilie
  - von Willebrandova choroba
  - defekty ostatních koagulačních faktorů
  - a2-antiplazmin, PAI-1

# Vrozené krvácivé stavy – poruchy cévní stěny

- Ehlersův-Danlosův syndrom – dědičné onemocnění pojivové tkáně způsobené porušenou tvorbou kolagenu (hepermobilita kloubů, ochablost a hyperelastická kůže, cévní fragilita, přítomnost abnormálních krevních destiček)
- Rendu-Osler-Weber (hereditární hemoragická teleangiektázie) – dědičné onemocnění, řadí se mezi vrozené vaskulární malformace a vaskulární hemoragické diatézy, abnormalita stěn drobných cév s následnou dilatací (teleangiektázie), krvácení z důvodu zvýšené fragility drobných cév a neschopnosti vasokonstrikce v místě výdutě (epistaxe)

# Vrozené krvácivé stavy na úrovni trombocytů

- Wiskott-Aldrich syndrom – X chromozom vázané onemocnění (většinou chlapci, malá velikost trombocytů, ekzém, zvýšená náchylnost k infekcím – v séru snížení IgG, léčba splenektomie, transplantace KD)
- Glanzmannova trombastenie – porucha funkce trombocytů, nekontrolovatelné až život ohrožující krvácení (léčba krvácení – trombocytární koncentráty, Novoseven)

# Vrozené krvácivé poruchy na úrovni plazmatické koagulace

- Hemofilie
- von Willebrandova choroba
- defekty ostatních koagulačních faktorů
- a2-antiplasmin, PAI-1 ?



# Krvácivé projevy - laboratoř

- počet trombocytů, aPTT, PT, fibrinogen, (TT, ReT)
- doba krvácení, PFA-100, vWF:Ac
- ověření počtu a morfologie trombocytů
- specifické vyšetření:
  - jednotlivých faktorů
  - trombocytárních funkcí (adheze a agregace trombocytů)

# Frekvence hereditárních (AR) defektů koagulačních faktorů - homozygoti

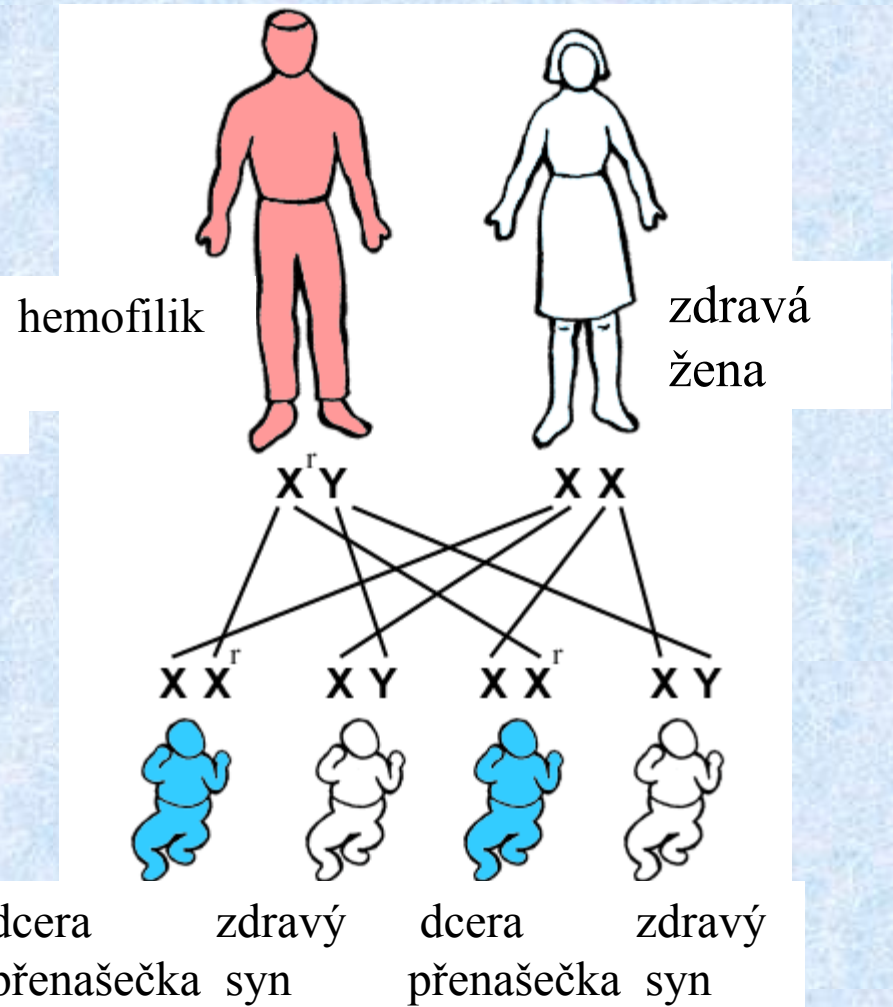
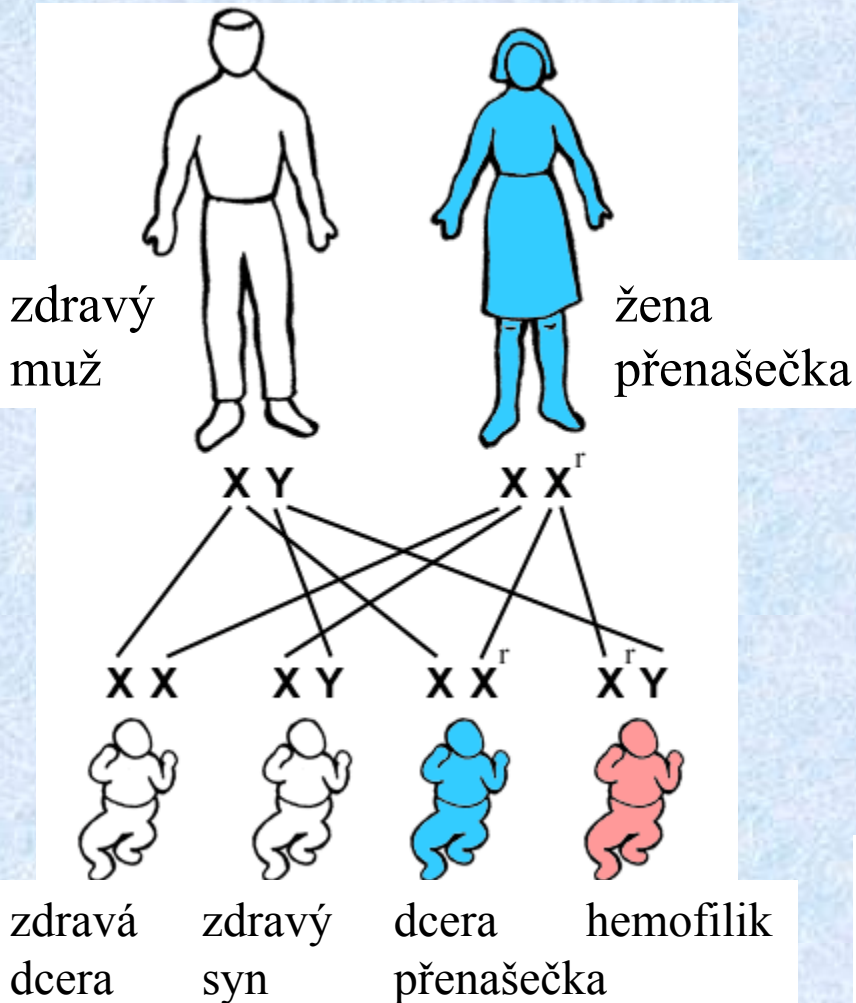
faktor                      odhadovaná prevalence v populaci

- Fibrinogen                      1 : 1 000 000
- FII                                      1 : 2 000 000
- FV                                      1 : 1 000 000
- FVII                                    1 : 300 000 – 500 000
- FV+VIII                            1 : 2 000 000
- FVIII (XR)                        50 – 80 : 1 000 000
- FIX (XR)                            10 – 15 : 1 000 000
- FX                                      1 : 1 000 000
- FXI                                    1 : 1 000 000 (Ashkenazi 8% heterozygoti)
- FXIII                                 1 : 1 000 000
- MvW (AD)                         100 – 1 000 : 1 000 000

# HEMOFÍLIE - výskyt

- sporadický výskyt v rodině (25 - 30%)
  - po generace přenos pouze ženami
  - bez klinické manifestace
  - nová mutace
- Hemofilie A (FVIII) 1/5000 – 10000 chlapců
- Hemofilie B (FIX) 1/30000-50000 chlapců

# Hemofílie – pohlavně vázaná dědičnost (X-recesivní)



# Hemofilie A, B - diagnostika

- krvácení: - především do kloubů a svalů
- těžká < 1% FVIII / FIX
  - časté spont. krvácení (1 x měs.)
- středně těžká 1 - 5% FVIII / FIX
  - spont. krvácení méně často
- lehká 5 - 40% FVIII / FIX
  - krvácení potraumatické

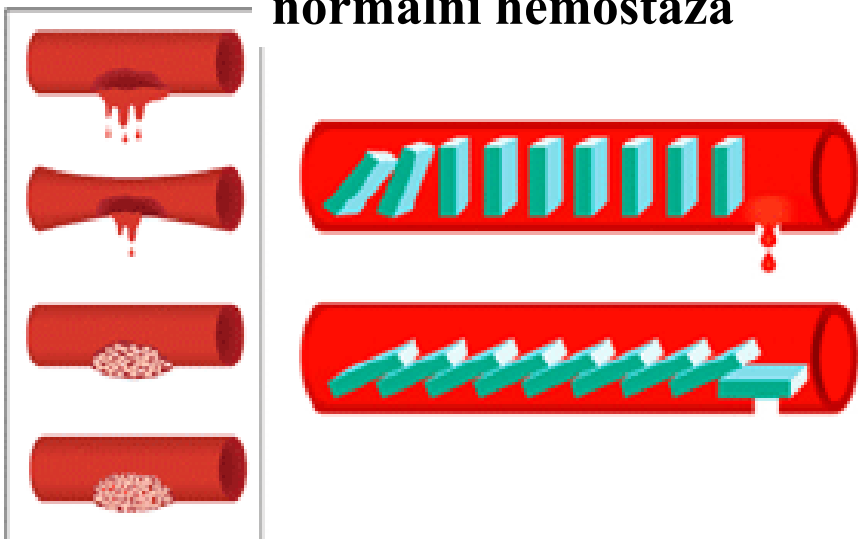
# HEMOFÍLIE - diagnostika

	hemofílie	M. von Willebrand
• aPTT	↑	↑ - N
• PT (Quick)	N	N
• doba krvácení	N	N - ↑ ↑
• PFA-100	N	↑ ↑
• stanovení	FVIII	vWF, FVIII

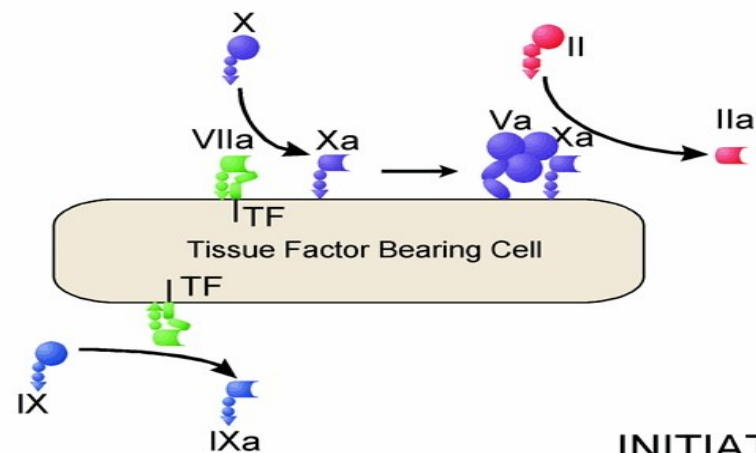
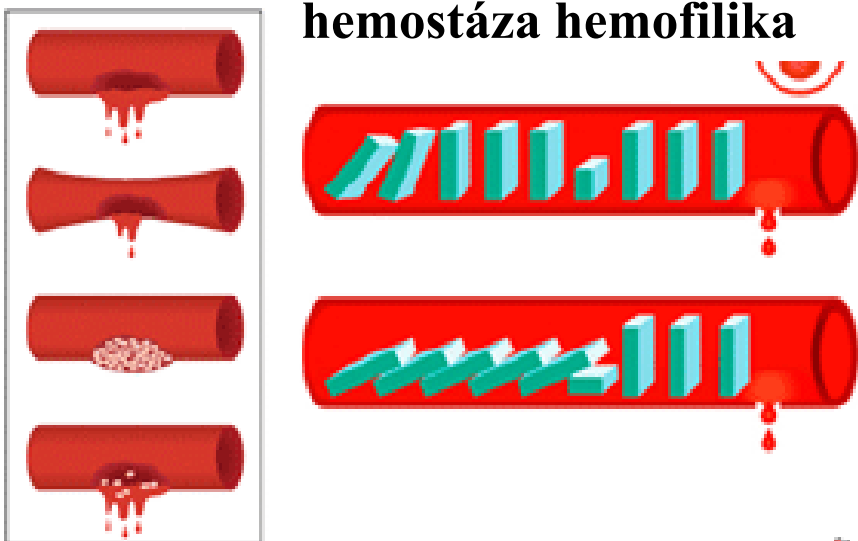
# Stanovení FVIII/IX metodou:

- **Jednofázovou:**
  - Běžná praxe
- **Chromogenní (fotometricky)**
- část pacientů s lehkou hemofilií A má diskrepanci mezi metodou jednofázovou a chromogenní (dvoufázovou)
  - **5-10% nižší hladina chromogenně**
    - tato většinou směrodatná pro krvácivé projevy
    - dáno mutací genu pro FVIII

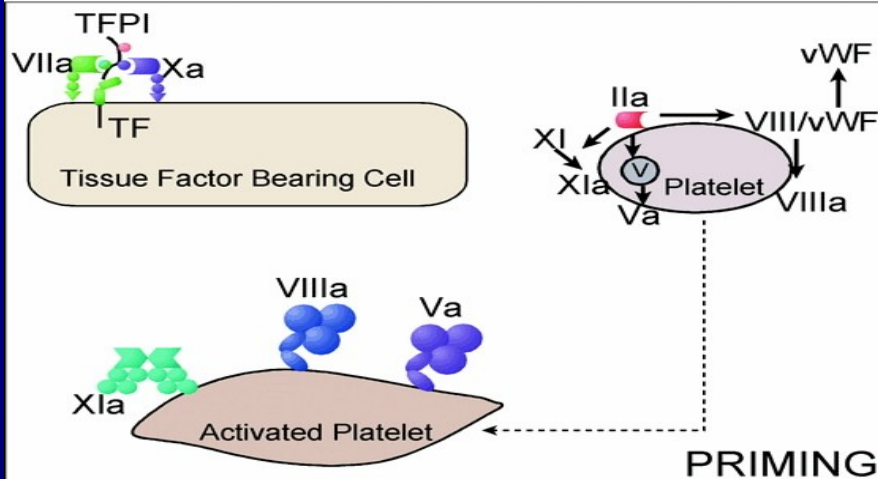
## normální hemostáza



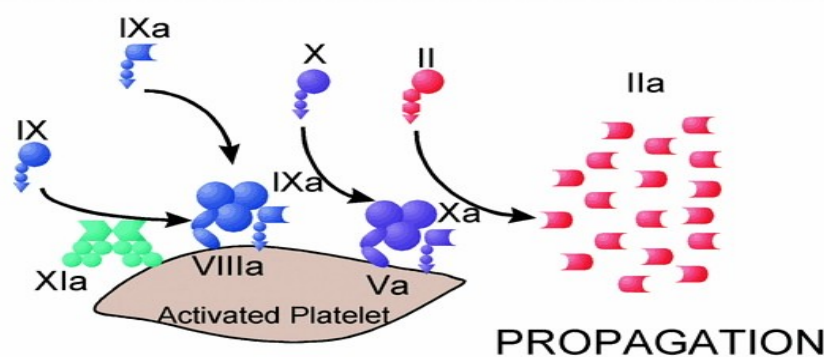
## hemostáza hemofilika



INITIATION



PRIMING



PROPAGATION



Nejčastější projev:  
krvácení do kloubu

- chvění
- brnění
- horkost

- bolest
- omezení pohybu
- horkost
- otok

- otok
- bolest
- omezení pohybu
  - ztuhlost
  - svalová slabost



# HEMOFÍLIE – prenatální a preimplantační diagnostika

- u těžké hemofilie především
- nutnost UZV ověření délky gravidity
- odběr choriových klků 10. – 12. týden
- amniocentéza 14. – 16. týden
- 40% těžké hemofilie A:
  - **inverze v intronu 22**
- odběr 1 buňky z 8 bb embrya (IVF)
- odběr DNA plodu z periferní krve matky
  - od 8. týdne, spolehlivost 96 %

# Hemofílie – způsoby léčby koncentráty

- **FVIII:C 1 j. / kg vzestup o 2%** **t<sub>2</sub> = 12 h**
- **FIX:C 1 j. / kg vzestup o 1%** **t<sub>2</sub> = 18 h**

## Profylaxe

- primární:
- sekundární (v ČR od konce 90. let)
- krátkodobá

## On demand

- při krvácení
- preventivně při operacích

# Hemofílie - profylaxe

- hladina faktoru > 1 - 2%
- A: FVIII 25 – 40 j./kg 3 x týdně
- B: FIX 25 – 40 j./kg 2 x týdně
- 2 - 3 x ↑ vyšší spotřeba (dražší) než léčba on demand
- pokles:
  - život ohrožujících krvácení
  - krvácení do kloubů
  - poškození kloubů, tím i nutnosti ortopedických výkonů

# Léčba hemofilie

- substituce chybějícího lidského FVIII/FIX
- léčebné režimy:

## **„on demand“**

- pacient dostává koncentrát chybějícího faktoru ve chvíli, kdy se objeví hemoragická příhoda
- může zastavit rozvoj malého krvácení, a tím zabránit rozvoji velkého krvácení
- není ale prevencí vzniku hemofilické artropatie

## **profylaxe**

- preventivní, včas zahájené podávání krevního faktoru s pokračováním do dospělosti
- strategii léčby je změnit tíži nemoci na mírnější formu

Mannucci Pier M, Schutgens Roger EG, Santagostino E, Mauser – Bunschoten EP. How I tread age-related morbidities in elderly persons with haemophilia. Blood 2009; 114: 5256-5263.

Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia 2013; 19: e1-e47.

# Hemofilie - profylaxe

- standard péče o pacienty s těžkou hemofilií
- včasné zahájení profylaxe – **ZLATÝ STANDARD**
- **Primární profylaxe** – léčba zahájená před 3. rokem života nebo nejpozději po objevení se prvního krvácení
- **Sekundární profylaxe** – pozdější zavedení profylaxe
- **Terciární profylaxe** – zahájení profylaxe již při existující artropatii

Blanchette VS, Manco-Johnson M, Santagostino E, Ljung R. Optimizing factor prophylaxis for the haemophilia population: where do we stand? Haemophilia 2004; 10 (Suppl.4): 97-104.

Mancho-Johnson M J, Kempton C L, Reding M T, et al. Randomized, controlled, parallel – group trial of routine prophylaxis v.s. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). J Thromb Haemost 2013; 11:1119-1127.

# Léčba hemofilie

- **pdFVIII/rFVIII**

poločas v rozmezí 6-28 h (závislost i na hladině vWF, věku, clearance)

profylaktické aplikace 2-3 x týdně

doba účinku léku se liší i při léčbě “on demand”

- **pdFIX/rFIX**

poločas v rozmezí 18-24 h (závislost na clearance, věku)

profylaktická aplikace 1-2 x týdně

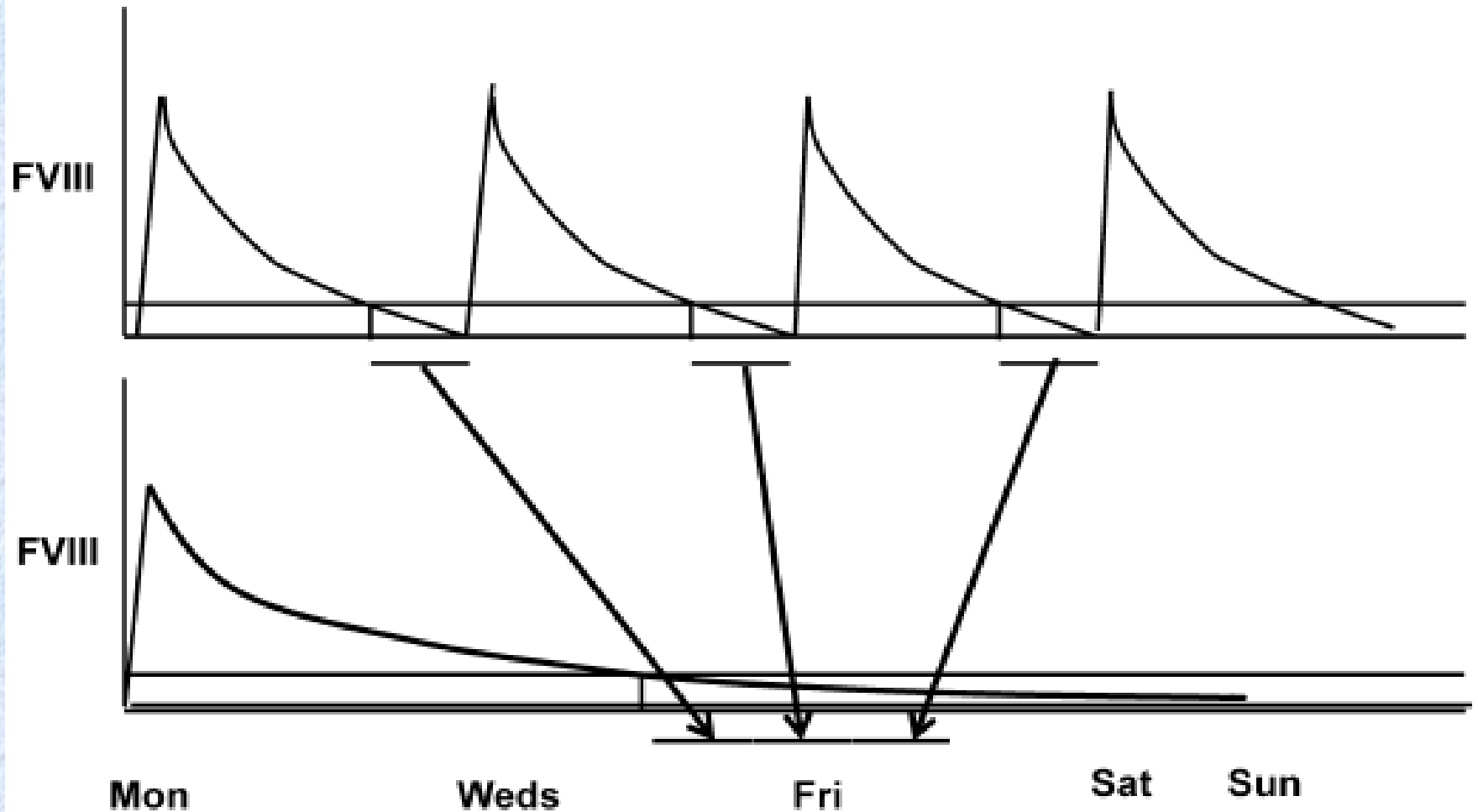
# Hemofílie – léčba

## Rekombinantní koncentráty:

- Generace:
  - I. s lidským albuminem
  - II. lidské proteiny během výroby (některé s delecí B domény)
  - III. bez styku s lidskými proteiny (některé s delecí B domény)
  - IV. Syntetizované lidskými embryonálními buňkami



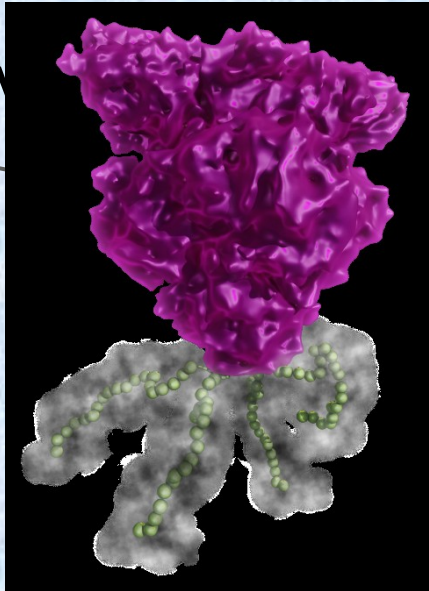
# Prophylaxis with longer acting concentrates



**Collins et al Haemophilia 2011; 17: 2-10**

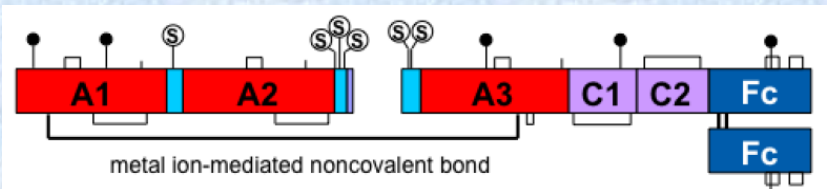
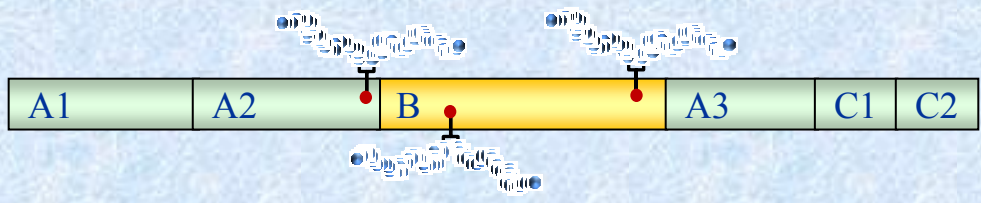
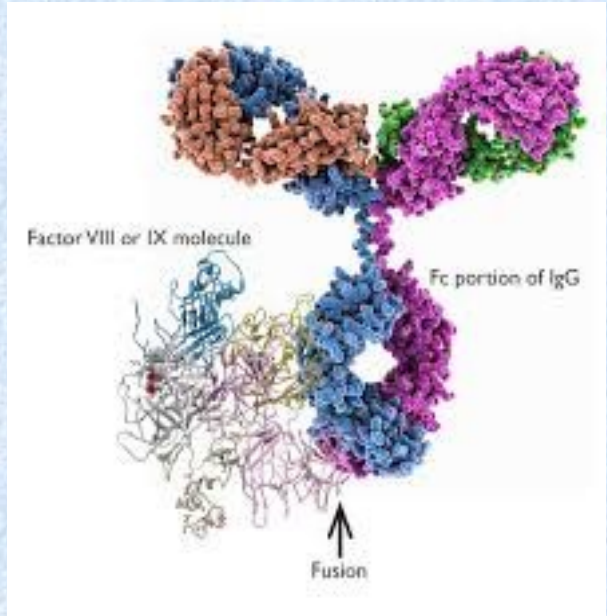
# Molekula

- Adynov  
rFVIII



PEG  
(10 kDa)

- Elocta



# Koncentráty FVIII / FIX s prodlouženým účinkem (EHL)

- Pegylované
- Fúzované s albuminem
- Vázané s Fc fragmentem imunoglobulinu (Elocta<sup>®</sup>)

*Prodloužení doby mezi aplikace substituční léčby zejména u pacientů s hemofilií B (1x za 1-2 týdny)*

*Na základě PK udržení požadované hladiny FVIII/FIX, při které bude zabráněno spontánnímu krvácení a umožněn kvalitní život včetně sportovní aktivity – hladina 12%*

- Emicizumab (Hemlibra)
- Genová terapie

# HEMOFÍLIE - výskyt inhibitoru

- alogenní oprotilátky
- protilátky většinou třídy IgG
- **1 BU / ml = inhibice faktoru ve zdravé plazmě na 50% po 2 hod. inkubaci s plazmou pacienta**
  - **Bethesda jednotka**
- PUP (previous untreated patient) s těžkou hemofílií A:
  - medián vzniku je 12. den expozice (aplikace) koncentrátům FVIII/FIX (9 – 36), oj. > 100 den aplikace

# HEMOFÍLIE – inhibátor - léčba krvácení

- koncentráty lidského FVIII (< 5 BU/ml)
- koncentráty vepřového FVIII – riziko parvoviru
- koncentráty aktivovaných faktorů protrombinového komplexu (FVIIa, FII, FIX, FX) FEIBA
- koncentrát rFVIIa NovoSeven
- DDAVP
- plazmaferéza (s imunoadsorpcí imunoglobulinů)

# Imunotoleranční léčba (ITI - immune tolerance induction)

- **Bonnský protokol:**
  - 200 j / kg / den
  - Úspěšnost: 85%
- **Malmö:**
  - plazmaferéza s imunoadsorpcí IgG
  - imunosuprese cyklofosfamidem
  - substituce FVIII – vysycení inhibitoru
  - úspěšnost asi 50%
- **low dose protokol:**
  - < 50 j / kg / denně či 3x týdně
  - u LR
  - úspěšnost: 67%

# Von Willebrandův faktor - **funkce v koagulaci**

(multimery všech molekulových hmotností)

- **váže a stabilizuje FVIII (ochrana FVIII před proteolytickou degradací)**
- **lokalizuje FVIII v místě poruchy cévní stěny**
- uvolňuje FVIII do oběhu
- efekt kofaktoru při aktivaci FVIII trombinem

# Von Willebrandova choroba

- **vrozené defekty - porucha i mimo gen pro vWF (2006)**
  - **von Willebrandova choroba – vWCH**
- **získané defekty – sekundární vWCH**
  - imunitně podmíněné
  - v důsledku zvýšené adherence na destičky, tumorózní buňky
  - hyposyntéza
  - zvýšená proteolýza
- **pseudo-vWCH – destičkový typ**
  - **↑ afinita GPIb k vWF**



# Prevalence vWch

- **celková až 1%**
- **klinicky krvácivé projevy 100-200/ 1 milion**
- **život ohrožující krvácení 0,5-3/ 1 milion**
- **ohrožených krvácením 1000/ 1 milion**
- **minimálně jako hemofilie A+B**

# Klasifikace vWch (Sadler 1994)

- typ 1
  - **parciální kvantitativní defekt**
  - připuštěny i odchylky struktury multimerů a relativní snížení HMW multimerů, není-li postižena funkce vWF (2006)
  - autosomálně **dominantně**
  - 70 - 80%
- typ 2 - **kvalitativní defekt vWF**
  - autosomálně **dominantně (recesivně 2N)**
  - 20 – 25%
- typ 3
  - **úplný nedostatek vWF**
  - autosomálně **recesivně**
  - vWF<5%, FVIII<10%

# vWCH typ 2 - podtypy

- **2A** - ↓ adheze trombocytů zprostředkované vWF (AD)
  - **chybění HMW multimerů**
  - 15% (3/4 typu 2)
- **2M** - ↓ adheze trombocytů zprostředkované vWF (AD)
  - **patologická skladba multimerů vWF**
- **2B** - ↑ **afinita ke GPIb** (AD)
- **2N** - ↓ **afinity k FVIII** (AR)

# Diagnostika vWCH - screening:

*senzitivita*

- trombocyty (↓typ 2B) \_\_\_\_\_
- aPTT 30%
- doba krvácení < 40%
- **PFA-100** 79-100%
- osobní anamnéza krvácivých projevů :
  - slizniční krvácení a hematomy (silná menstruace, silné poporodní krvácení)
  - posttraumatické a perioperační (zubní extrakce)
- rodinná anamnéza

# Laboratorní diagnostika vWCH

## - specifické testy:

- **vWF:Ac (aktivita von Willebrandova faktoru)/vWF:RCo (ristocetin kofaktor)**
- **FVIII:C (koagulační aktivita)**
- **vWF:Ag (antigen)**
- **vWF:CB (vazeba na kolagen)**

# von Willebrandova choroba - léčba

Substituční terapie < 40 % VWF:RC<sub>0</sub>  
< 50 % FVIII:C

- Haemate P ( 2,4 j. VWF:Ac / 1 j. FVIII:C)
- Fanhdi, Wilate (1 j. VWF:Ac / 1 j. FVIII:C)
- 1 j. VWF:Ac / kg = 2 %  
t<sub>2</sub> = 6 - 12 hod.
- 1 j. FVIII:C / kg = 2 %  
t<sub>2</sub> = 12 – 24 hod.

# von Willebrandova choroba - léčba

- **DDAVP** - 0,3  $\mu\text{g}$  / kg i.v. á 12 - 24 hod., max. 5 dnů  
(150 - 300  $\mu\text{g}$  i. n.)
  - elevace: - **vWF 2-4x** t2 5 - 10 hod.
  - **FVIII 2-6x** t2 6 - 12 hod.
- podpůrná
  - antifibrinolytika
  - venofarmaka
  - ethamsylát (Dicynone)
  - HAK

# Defekty ostatních koagulačních faktorů

- dědičnost AR
- vzácné - těžké defekty 1 / 1 000 000  
(homozygoti, dvojití heterozygoti)
- dysfibrinogenemie (AD, krvácení i TEN)
- snížení: - fibrinogen, F II, V, VII, X, XI, XII  
FXIII,  $\alpha$ 2AP, PAI, prekalikrein,  
HMW kininogen, protein Z
- zvýšení: - tPA



# Hypofibrinogenemie (afibrinogenemie)

- **AR**
  - **< 1g/l prodlužuje aPTT, PT, TČ**
  - **funkční aktivita stejná jako antigen**
  - koncentrát (MP, kryoprotein)
  - hemostatická hladina 0,5 - 0,6 g / l
  - při krvácení dosáhnout >1,0 g / l
  - profylaxe v těhotenství

# Dysfibrinogenemie

- Diagnostika:
  - ↑ TT i reptilázový čas, ale i normální i ↓
  - Antigen > funkční aktivita (Clauss)
- Fenotyp (většinou AD):
  - Asymptomatické 55% (A $\alpha$  Arg 16 His)
  - Krvácení 25% (A $\alpha$  Gly 17 Val)
  - Trombóza 20% (Arg 554 cys)
    - Screening trombofilie
- Popsáno 330 mutací
- Terapie:
  - Krvácení: jako u afibrinogenemie
  - Trombózy: LMWH, kumariny
  - Potraty
    - LMWH
    - substituce

# Defekty koagulačních faktorů

- FII - těžký defekt nepopsán (4-10%)
  - Hemostatická hladina 20-30%
  - ↑ aPTT, PT
  - koncentrát protrombin. komplexu, MP
- FVII - ↑ PT
  - 20%
  - koncentrát FVII, rFVIIa, prothr. komplexu, MP
- FX - ↑ PT, aPTT
  - 20%
  - získaný u amyloidozy
  - koncentrát protrombin. komplexu, MP

# Defekty koagulačních faktorů

- FV – až ¼ kvalitativní defeket
  - ↑ aPTT, PT
  - 20%
  - MP, trombokonzentrát
- FXI – ↑ aPTT
  - 20 – 30% (50%)
  - vyšetření z čerstvě odebrané plazmy
  - TAFI ⇒ krvácení v místě fibrinolýzy
  - závažnost krvácivých projevů neodpovídá tíži defektu
  - koncentrát trombogenní, MP

# Defekt FXIII

- koagulogram v normě
- ↑ rozpustnost koagula v močovině, fotometricky
- krvácení z pupečníku, špatné hojení ran, potraty
- 1-3% (30-50%)
- koncentrát FXIII, MP
  - profylaxe á 4 - 5 týdnů (ICH)
  - á 3 týdny v graviditě při opak. abortech

# Kombinované defekty

typ

- I FV+VIII (ERGIC-53)
- II FVIII+IX
- III FII+VII+IX+X, PC, PS, porucha: -  
karboxylace - reduktázy vit. K
- IV FVII+VIII
- V FVIII+IX+XI
- VI FIX+XI

# Defekt FV + FVIII

- AR
- Defekt proteinu ERGIC-53
  - Intracelulární transport
  - Normální syntéza FV a FVIII
  - Porucha uvolnění do cirkulace
- Hladina většinou 4 – 20%
  - Méně závažné krvácivé projevy
  - Není popsán ICH perinatálně
- Terapie
  - ČZP
  - Koncentráty FVIII

# Defekty koagulačních faktorů

- $\alpha_2$ AP
  - AR
  - ↓ euglobulinová lýza, ↑ TT
  - intramedulární hematomy
  - krvácení s věkem
- PAI-1
  - AR
  - ↓ euglobulinová lýza, ↑ TT
  - reak. akutní fáze - sek. u amyloidozy



# Defekty koagulačních faktorů

- FXII – ↑ aPTT
  - není indikace MP
  - suspektní trombofilní stav - nejednoznačné
- prekalikren, HMW kininogen - ↑ aPTT
- - není indikace MP
- PZ – ZK v normě, u části patologie Rumpel-Leede
  - úloha při vazbě IIa na fosfolipidy
  - kofaktor při inaktivaci FXa ZPI
  - klinická významnost ne zcela jasná

# Získané poruchy hemostázy – cévní příčiny

- purpura (senilis, steroidní)
- Henoch – Schönleinova purpura
- urémie
- sepse
- deficit vitamínů – skorbut

Diagnostika klinická na základě krvácivých projevů po vyloučení vrozených krvácivých příčin

# Získané poruchy hemostázy – na úrovni trombocytů

- trombocytóza
- trombocytopenie:
  - imunologické (ITP, potransfuzní, novorozenecká, HIT, APS)
  - neimunologické:
    - porucha tvorby (infekce, polékové, tumory, deficit vitamínů B12, folátů, toxický vliv..)
    - zvýšená spotřeba (DIC, TTP, HELLP...)
    - porucha distribuce (hypersplenizmus)

# Získané poruchy hemostázy – na úrovni trombocytů

- trombocytopatie:
  - polékové (ASA, clopidogrel, ticlopidin, abciximab, nesteroidní antirevmatiká)
  - urémie
  - paraprotein
  - myeloproliferace

# Získané krvácivé poruchy hemostázy

## – další příčiny

- jaterní postižení (porucha syntézy plazmatických faktorů, aktivace fibrinolýzy)
- urémie (zvl. porucha primární hemostázy)
- malignity (porucha cévní stěny, infiltrace kostní dřeně a jater)
- nedostatek vitamínu K (nutný pro tvorbu koagulačních faktorů II, VII, FIX, X) – laboratorně prodloužené PT (cílené prodloužení při léčbě warfarinem)
- vliv heparinu – arteficiálně při odběru z kanyly, při terapii LMWH
- nová antikoagulancia (Pradaxa, Eliquis, Xarelto..)

## Vliv gravidity:

↑ Fbg, FVII, FVIII, vWF, FX, FXII, PAI

↓ PS

## Vliv HAK:

↑ Fbg, FVII, FVIII, vWF, FIX, FXII, FII, X, XI

↓ PS, AT III

## Vliv zánětu:

↑ Fbg, FV, FVII, FVIII, vWF

↑  $\alpha$ 1AT, PAI, tPA,  $\alpha$ 2MG, Plg

## Vliv fyz. i psych. stresu:

↑ Fbg, FVII, FVIII, vWF

↑ tPA

↓  $\alpha$ 2AP, Plg