

FARMAKOTERAPIE PRO PRAXI / Sv. 88

**Doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.,
Prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.**

FARMAKOTERAPIE TROMBOEMBOLICKÝCH STAVŮ

4. aktualizované vydání

2 REPETITORIUM

2.1 DEFINICE TROMBOEMBOLICKÉ NEMOCI

Tromboembolická nemoc (TEN, v anglické literatuře VTE – venous thrombembolic event) v užším a obvykle užívaném slova smyslu vzniká na podkladě přítomnosti trombu v žilním řečišti, kde působí částečnou nebo úplnou obstrukci žilního toku, přičemž se tento stav může komplikovat uvolněním trombu a jeho embolizací, vedoucí k obstrukci plicních tepen. Plicní embolie a hluboká žilní trombóza jsou součástí jednoho onemocnění. Termín nemoc vyjadřuje, že může jít o trvalou dispozici ke vzniku trombózy (např. u vrozených hyperkoagulačních stavů – hereditárních trombofilií) a záleží na vlivu dalších faktorů, které mohou vznik trombózy v průběhu života vícekrát navodit. Pokud se během života objeví trombóza opakovaně, event. komplikovaná plicní embolizací, je na místě mluvit o *TEN* – s akutní epizodou a následnými recidivami.

Klinicky lze členit tromboembolickou nemoc na dvě nozologické jednotky: *flebotrombózu a plicní embolii*. Flebotrombóza pak může, ale nemusí, vést k plicní embolii; naopak plicní embolie může mít i jiné příčiny než flebotrombózu (může jít o embolizaci plodové vody, vzduchu, nádorových hmot, vegetací na chlopních nebo elektrodách, tukových hmot). Závažný je údaj, že *TEN* je třetí nejčastější příčinou úmrtí z kardiovaskulárních příčin.

V širším slova smyslu se *tromboembolické příhody mohou týkat i tepenného řečiště*, kdy zdrojem trombů, resp. embolů, je levá část srdce, event. aorta nebo jiná část tepenného řečiště (např. aneurysma popliteální arterie) a embolizace vede ke vzniku ischemických syndromů podle lokalizace uzávěru tepny. Vzácně se setkáváme s embolizací danou primárně trombózou v žilním řečišti vedoucí k embolizaci do velkého oběhu cestou průchodného foramen ovale.

Flebotrombóza (FT) je onemocnění postihující některou z částí hlubokého žilního systému (nejčastěji jde o žíly dolních končetin a pánevního řečiště), jehož podkladem je kompletní nebo částečný uzávěr žíly trombem. Trombóza je intravitální, patologické srážení krve. Tromby se tvoří většinou v hlubokých lýtkových žilách a následně se šíří do proximálních úseků, ze kterých je pro jejich větší kalibr vyšší pravděpodobnost embolizace. K rozvoji plicní embolizace dochází až u 50 % nemocných s hlubokou žilní trombózou, přičemž velká část případů probíhá asymptomaticky.

Plicní embolie (PE) vzniká na podkladě odloučení trombu z žilního řečiště, působící následně obstrukci plicních tepen. Naprostá většina embolů pochází z žilního řečiště dolních končetin a pánevního řečiště, pouze přibližně 10 % z dalšího povodí vena cava inferior nebo superior. V některých případech není zdroj objasněn. Někdy proto, že jde právě o atypickou lokalizaci, jindy pravděpodobně dojde k embolizaci celého trombu a zdroj již nelze zjistit.

Při známém vyvolávajícím faktoru označujeme flebotrombózu jako *sekundární*. O *idiopatickou (neboli primární)* flebotrombózu jde, pokud není etiopatogenetický moment zřejmý (až v polovině případů). V těchto situacích je žádoucí provést základní onkologický screening k včasnému odhalení event. okultně probíhajícího maligního procesu, pátrat po hereditárním trombofilním stavu, systémovém onemocnění.

Flebotrombózu (neboli trombózu hluboké žíly) je nutno odlišovat od *trombózy povrchové žíly (povrchové tromboflebitidy – thrombophlebitis superficialis)*, která postihuje povrchové (epifasciální) žíly, a jde o onemocnění buď trombotické, s druhotnou iritací žilní stěny, nebo primárně zánětlivé (ale v naprosté většině neinfekční etiologie), s možnou trombózou jako druhotnou komplikací. Léčba prosté flebitidy (například po iritaci žíly kanylací apod.) je oproti trombóze žíly v hlubokém řečišti odlišná – základem jsou nesteroidní antirevmatika, lokálně aplikované heparinoidy, komprese postižené žíly. Ale i u trombózy povrchové žíly (typicky při varixech, zejména na velké nebo malé safeně), je-li postižení rozsáhlé (postihující úsek žíly delší než 5 cm), a zejména pokud trombus dosahuje k soutoku s femorální, resp. popliteální žilou, je na místě též léčba antikoagulační.

Flebotrombóza s sebou nese riziko vzniku závažných *komplikací*: v *akutní fázi jde o plicní embolii (potenciálně fatální), následně o vznik potrombotického syndromu (PTS) a chronické tromboembolické plicní hypertenze (CTEPH).*

2.2 INCIDENCE FLEBOTROMBÓZY A PLICNÍ EMBOLIE

Problémem přesného stanovení incidence je fakt, že flebotrombóza (dokonce i plicní embolie) je často klinicky němá. Více údajů máme o incidenci v některé sledované subpopulaci (např. u hospitalizovaných, operovaných). Relativně dobře vyčíslená a současně vysoká je incidence trombóz u chirurgických pacientů (např. u cca 50 % operovaných pro náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu, pokud by neměli účinnou prevenci, viz tab. 2.3). Roční výskyt hluboké žilní trombózy a plicní embolie závisí silně na věku; podle Evropské kardiologické společnosti se uvádí 1–2 případy na 1000 obyvatel za rok (ale ve věku nad 60 let až jeden na 100 obyvatel). K recidivě flebotrombózy dochází v odstupu 1 roku v cca 5–10 % případů, po 5 letech od akutní příhody dojde k recidivě žilní trombózy nebo plicní embolie až u 25 % nemocných. Riziko recidivy je nejvyšší bezprostředně po prodělané první příhodě, s odstupem od akutního stavu pak riziko embolizace klesá. Celkově při stávající léčbě pozorujeme klesající trend rizika recidiv.

Incidence plicní embolizace je přibližně 60–70/100 000 za rok, tedy v České republice lze předpokládat ročně přibližně 7000 případů plicní embolie a až 20 000 nemocných s žilní trombózou. Mortalita na akutní plicní embolii může dosud dosahovat 5–11 % (stanovená 30 dní od události). Plicní embolizace je prokazována u 10 % (dokonce u 18 % nemocných v autopsiích z Malmö) všech zemřelých, nicméně nemusí být hlavní příčinou úmrtí. Postoperační mortalita na plicní embolizace, i přes současná účinná preventivní opatření, je 0,5 %. Plicní embolizace je také ve vyspělých zemích hlavní příčinou mortality během těhotenství a v období porodu. Plicní embolizace není dosud klinicky odhalena u všech nemocných, jen čtvrtina smrtelně probíhajících embolizací je odhalena před smrtí, proto také stanovení skutečné incidence plicní embolie je obtížné. Podhodnocení výskytu je dáno i snižujícími se počty pitvaných.

2.3 RIZIKOVÉ FAKTORY A OKOLNOSTI DISPONUJÍCÍ KE VZNIKU TROMBOEMBOLICKÉ NEMOCI

Trombóza je multifaktoriální proces vznikající většinou při interakci více faktorů. Základní situace vedoucí ke vzniku trombózy formuloval již v roce 1856 Rudolf Virchow a před ním patolog Carl Rokitsansky. Jde o tzv. *Virchowovu (Rokitanského) trias*, kterou tvoří:

- *alterace krevního toku* (stáza nebo turbulence)
- *změna koagulačních vlastností krve* (ve smyslu hyperkoagulace)
- *poškození cévní stěny*

Na *disponující stav* (věk, obezita, těhotenství apod.) „*nasedne*“ *spouštěcí faktor* (infekce, maligní proces, upoutání na lůžko nebo dlouhá cesta, hormonální léčba apod.) nebo *výkon* (chirurgický, katetrizační aj.) a rovnováha mezi procesem koagulace a fibrinolýzy se vychýlí směrem k hyperkoagulačnímu stavu. Zvýšená tendence ke vzniku tromboembolických událostí (a k jejich recidivám), tzv. *trombofilie*, může vznikat na základě vrozených nebo získaných abnormalit složení krve (popř. je kombinací obou). Vrozené trombofilie jsou dány geneticky, získané zahrnují velkou škálu chorob a stavů. Rizikové faktory žilní trombózy můžeme dělit nejen na vrozené a získané, ale také na laboratorní a klinické nebo trvalé a dočasně působící (tab. 2.1).

Nejvýznamnější faktory vzniku TEN jsou:

- *trombofilní stavy vrozené*: z tohoto typu trombofilních stavů je významný zejména deficit antitrombinu, proteinu C, proteinu S, přítomnost antifosfolipidových protilátek (pozitivita lupus antikoagulans a antikardiolipinových protilátek), méně k trombóze disponuje rezistence na aktivovaný protein C (APC rezistence) – nejčastěji v důsledku mutace faktoru V – tzv. *leidenská mutace* (FVL) způsobená záměnou glutaminu za arginin a působící nedostatečnou možností inaktivace V. koagulačního faktoru aktivovaným proteinem C (cambridgeská mutace daná záměnou argininu za threonin je jinou příčinou rezistence V. faktoru k aktivovanému proteinu C). Dále existuje mutace protrombinu (20210GA), snížená hladina plasminogenu nebo

Tabulka 2.1 Rizikové faktory vzniku žilní trombózy/plicní embolie

Disponující faktory	• věk • předchozí anamnéza TEN • varixy dolních končetin • obezita ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) • kuřáctví
Disponující chorobné stavy	• hereditární trombofilie • stavy po operaci (zejména v ortopedii, břišní a hrudní chirurgii, urologii, gynekologii, neurochirurgii) • maligní procesy (v aktivní fázi) • dlouhodobá imobilizace (pobyty na JIP, polytraumata, parézy a plegie končetin) • srdeční a plicní nemoci v pokročilé fázi (srdeční selhání – NYHA III, IV, plicní insuficience) • krevní choroby (polycythaemia vera, trombocytemie) • nefrotický syndrom • nespecifické střevní záněty • septické stavy • autoimunitní stavy • paroxysmální noční hemoglobinurie • heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT) • popáleniny
Disponující okolnosti	• cestování • dehydratace • nitrožilní katétry • úraz s fixací končetiny • těhotenství, porod a šestinedělí • kortikoterapie • hormonální léčba (antikoncepce, substituční léčba, léčba sterility) • léčba neuroleptiky

BMI – body-mass index; JIP – jednotka intenzivní péče; NYHA – klasifikace podle New York Heart Association

aktivátorů plasminogenu, zvýšená hladina faktoru VIII, IX a XI, hyperhomocysteinemie v důsledku mutace methylenetetrahydrofolátreduktázy (MTHFR C677T, A1298C), deficit heparinového kofaktoru II, nedostatek faktoru XII,

trombomodulinu. Samotná mutace MTHFR není již považována za trombofilní rizikový faktor.

Na vrozené trombofilie je nutno myslet u mladších pacientů při první trombotické příhodě, zejména však u recidivujících trombóz, nezvyklých trombóz (v atypických lokalizacích – okluze retinální veny, splachnické, cerebrální apod.) a při pozitivní rodinné anamnéze. Podezření na antifosfolipidový syndrom vzniká na základě anamnézy abortu, přítomnosti trombocytopenie, autoimunních odchylek, prodlouženého aPTT (aktivovaný parciální tromboplastinový čas) a zkráceného protrombinového času.

Nejčastější trombofilií je APC rezistence při mutaci FVL, která má v heterozygotní konstituci prevalenci v populaci kolem 5 %, kdy protein C ztrácí svoji vlastnost přirozeného inhibitoru srážení. Dalšími odchylkami s častější prevalencí jsou zvýšení hladiny faktoru VIII, dysfibrinogenemie a mutace protrombinu. Všechny tyto poruchy jsou autozomálně dominantní a častěji se vyskytují v heterozygotní konstituci. Deficity antikoagulačně působících proteinů, které nesou největší riziko TEN, mají naštěstí v populaci podstatně nižší prevalenci (tab. 2.2)

- *trombofilní stavy získané*: k nejčastějším stavům navozujícím hyperkoagulaci patří maligní proces (pro svoji významnost uváděn i samostatně), dále těžší infekce, dysfibrinogenemie, myeloproliferativní choroby (polycythaemia vera, primární trombocytémie), nespecifické střevní záněty, nefrotický syndrom s dysproteinemií, paraproteinemie, autoimunitní stavy, např. antifosfolipidový syndrom (pozitivita lupus antikoagulans a antikardiolipinových protilátek – nutnost průkazu pozitivitu dvěma opakovanými testy v odstupu 12 týdnů)
- *vyšší věk* (nad 40 let)
- *anamnéza prodělané flebotrombózy nebo plicního embolismu*, event. přítomnost varixů dolních končetin
- *imobilizace*: úrazy končetin s fixací, dlouhodobé upoutání na lůžko, cestovní trombózy (cesty trvající déle než 6 h), parézy a plegie končetin
- *traumata* (zejména polytraumata)
- *obezita* (BMI nad 30 kg/m²)

4 LÉKY UŽÍVANÉ K PROFYLAXI A LÉČBĚ TROMBOEMBOLICKÝCH PŘÍHOD

Hemostáza je zajištěna souhrou aktivovaných trombocytů vázících se navzájem a kaskádou enzymů, koagulačních faktorů, kdy v každé etáži dochází k aktivaci enzymů v etáži nižší. Výsledkem je dosažení účinné koncentrace trombinu nutné k polymerizaci fibrinogenu na polymer fibrinového vlákna. Vzhledem k tomu, že v tepenném řečišti krevní proud nedovolí dosažení dostatečné koncentrace koagulačních faktorů, hraje zde dominantní úlohu agregace trombocytů a vytvoření destičkové zátky (primární hemostáza).

Jiná je situace ve venózní části cirkulace a v srdečních oddílech či v tepenném řečišti za okluzí. Zde mohou nastat podmínky umožňující stagnaci krve, dosažení účinné koncentrace trombinu a vytvoření fibrinové sítě. Uplatní se proto inhibice koagulačních faktorů – antikoagulační léčba. Ta je indikována v situaci, kdy krev dostatečně neproudí (např. v srdečních předsíních při fibrilaci síní, v žilním řečišti či při mimotělní cirkulaci) a může být aktivována koagulační kaskáda.

Profylaxe a léčba trombotických a tromboembolických příhod je postavena na antitrombotické léčbě. Zatímco při postižení tepenného řečiště (aterotrombotické příhody) je doložen rozhodující efekt *protideštičkové léčby*, v případě tromboembolických příhod vycházejících z žilního řečiště či ze srdečních oddílů (kardioembolizace) hraje prim. léčba *antikoagulační*. Nicméně i v prevenci aterotrombotických příhod se uplatní též inhibice sekundární hemostázy – hemokoagulancia (doložen efekt warfarinu a rivaroxabanu), či v prevenci recidivy flebotrombózy máme doklady o příznivém efektu kyseliny acetylsalicylové inhibující hemostázu primární.

Vytvoření hemostatické zátky není poslední událostí procesu. Po dočasné či trvalé reparaci poškozené cévní stěny či

při trombóze v žilním řečišti je potřeba rekanalizovat cévní lumen a obnovit cirkulaci. Tento pochod je umožněn *fibrinolýzou*, tj. aktivací plasminogenu na plasmin, proteázu degradující fibrinová vlákna. *Fibrinolytika* (trombolytika) jsou třetí skupinou léčiv spadajících mezi antitrombotika.

4.1 ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBA

Cílem hemokoagulační kaskády je zabránit při poškození cévní stěny ztrátě krve vytvořením trombu. Současně však je nutno zabránit dalšímu šíření trombu (omezení trombu na místo poškození) a v přiměřené době obnovit cirkulaci, tedy dosáhnout rekanalizace uzávěru.

V první fázi poškození integrity cévní stěny je obnaženými kolagenními vlákny aktivována *destičková hemostáza* (primární), která rychle obnoví integritu cévní stěny. Expresí fosfolipidů na povrchu agregovaných trombocytů je současně akcelerována sekundární hemostáza čili *hemokoagulace*. Ke spuštění hemokoagulace je třeba generovat větší množství trombinu, který aktivuje tvorbu fibrinových vláken. K tomu, aby byl proces co nejefektivnější, slouží kaskáda vzájemně se ovlivňujících enzymů (koagulačních faktorů). Aktivace jednoho faktoru na počátku kaskády (např. faktoru XIIa či tkáňového faktoru) vede amplifikací ke zvýšení účinnosti procesu v každé etáži s výslednou účinnou koncentrací trombinu pro rychlou a účinnou tvorbu fibrinové sítě. Aktivace jednoho faktoru na počátku procesu vyústí v 10^{12} molekul trombinu na jeho konci.

K vytvoření koagula je třeba generovat větší množství trombinu, který aktivuje polymerizaci fibrinu za vzniku fibrinových vláken. K tomu, aby byl proces co nejefektivnější a co nejrychlejší, slouží kaskáda vzájemně se ovlivňujících enzymů.

Vlastní aktivace hemostázy má dvě větve. Prvá, aktivovaná tkáňovým faktorem, slouží k rychlé opravě cévní stěny – *vnější cesta koagulace*. Druhá, *vnitřní cesta koagulace*, je aktivována řadou zánětlivých pochodů, kontaktem s trombogenním povrchem za podmínky stagnace krve.

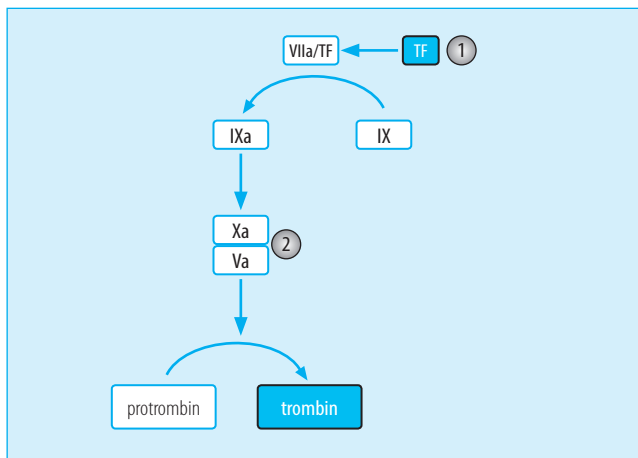
Vnitřní cesta je aktivována relativně malým množstvím *tkáňového faktoru* (TF), glykoproteinu vázaného na buněčné membrány různých buněk. Tkáňový faktor se váže a aktivuje koagulační faktor VII, komplex TF/fVIIa pak aktivuje další proteázu – faktor X. K uvolnění (expresi) TF na buněčné membrány vede poškození subendotelových vrstev cévní stěny. Jedná se tak o reparační odpověď na poškození s cílem zacelit defekt.

Naopak *vnitřní cesta koagulace* je iniciována aktivací faktoru XII zejména trombogenním povrchem (zejména kontaktem s vlákny DNA aktivovaných neutrofilů, tzv. NET – neutrophil extracellular traps, či kontaktem s polyfosfáty z aktivovaných trombocytů) nebo cytokiny (kininy) při probíhajícím zánětu. Faktor XIIa pak aktivuje další enzym, faktor XI, s výsledným cílem aktivace opět faktoru X. Vnitřní cesta je tak odpovědí na aktivaci hemostázy trombogenním povrchem či zánětlivě-reparačními podněty. Nutnou podmínkou je zpomalení krevního proudu (stagnace krve), které umožní dosáhnout účinné koncentrace jednotlivých koagulačních faktorů. Obě cesty aktivují faktor IX na IXa, resp. X na Xa, dále je další průběh stejný – *společná cesta hemostázy*. Na jejím konci je uvolnění menšího množství trombinu. Toto malé množství nestačí produkovat dostatečné množství fibrinu. Je však dostatečné k aktivaci faktorů V a VIII, čímž je proces výrazně amplifikován. Výsledkem této druhé fáze je vytvoření potřebného množství trombinu a rychlá propagace koagulace. Klíčovou proteázou tohoto amplifikačního procesu je protrombinázový komplex skládající se z vlastní proteázy – faktoru Xa a ze dvou podjednotek faktoru Va spojujících se v přítomnosti kalcia a vážících faktor Xa na membránu trombocytu. Vazbou na trombocyt se proteolytická aktivita faktoru Xa zásadně urychluje. Tak je umožněna dostatečná konverze protrombinu na účinný trombin potřebný ke spuštění vlastní hemostázy, tj. polymerizaci rozpustného fibrinogenu na nerozpustnou fibrinovou síť. Trombin stimuluje též desičkové receptory PAR 1, trombocyty jsou aktivovány a postupně agregují. Expresí fosfolipidů na povrchu agregovaných trombocytů výrazně (o 2–3 řády) akceleruje sekundární hemostázu. Trombin též inhibuje fibrinolýzu, a tak přispívá ke stabilizaci trombu. Výsledkem této komplikované kaskády

na sobě závislých proteáz je rychlá a pružná aktivace srážení krve (obr. 4.1a–c).

Relativně malé množství tkáňového faktoru (TF) uvolněného z buněčných membrán různých buněk, zejména však při poškození subendoteliálních vrstev cévní stěny, vede ke spuštění *vnější cesty* hemostázy. Na jejím konci je uvolnění menšího množství trombinu. Toto malé množství nestačí iniciovat tvorbu fibrinu, ale aktivací faktoru V a VIII koagulace výrazně urychluje další aktivaci trombinu (autokatalýza). Klíčovou proteázou tohoto amplifikačního procesu je *protrombinázový komplex* skládající se z vlastní proteázy – faktoru Xa (f. Xa) a ze dvou podjednotek faktoru Va spojujících se v přítomnosti kalcia a vázajících f. Xa na membránu trombocytu. Vazbou na trombocyt se potencuje a o pět řádů urychluje proteolytická aktivita f. Xa. Tak je umožněna dostatečná konverze protrombinu na účinný trombin potřebný ke spuštění vlastní hemostázy, tj. polymerizaci rozpustného fibrinogenu na nerozpustnou fibrinovou síť.

Při takovémto potenciálu prokoagulace je nutná i přítomnost *antikoagulačního systému*, který by udržel rovnováhu a omezil vývoj trombu jen na místo poškození cévy. Tento



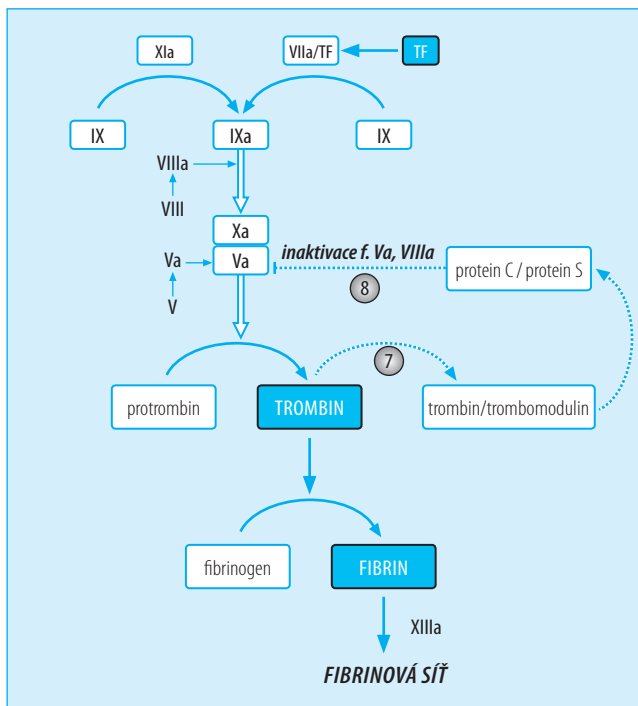
Obr. 4.1a Koagulační kaskáda – fáze iniciace. Uvolněný tkáňový faktor z poškozených subendoteliálních tkání iniciuje aktivaci malého množství trombinu

The diagram illustrates the blood coagulation cascade, showing the activation of various factors and the final formation of fibrin and fibrinogen. The cascade is represented by a series of boxes and arrows, with numbered circles indicating the sequence of events.

- Initial Activation:**
 - TF (Tissue Factor)** activates **VIIa/TF**.
 - XIa** activates **IX** to **IXa**.
 - VIIa/TF** activates **IX** to **IXa**.
- Central Pathway:**
 - IXa** (labeled 4) activates **Xa**.
 - Xa** (labeled 4) activates **Va**.
- Activation of Prothrombin:**
 - Xa** (labeled 3) activates **protrombin** to **TROMBIN**.
- Activation of Fibrinogen:**
 - TROMBIN** (labeled 5) activates **fibrinogen** to **FIBRIN**.
- Activation of XIII:**
 - TROMBIN** (labeled 6) activates **XIIIa**.
- Final Product:**
 - FIBRIN** and **XIIIa** form the **FIBRINOVÁ SÍŤ** (Fibrin Network).

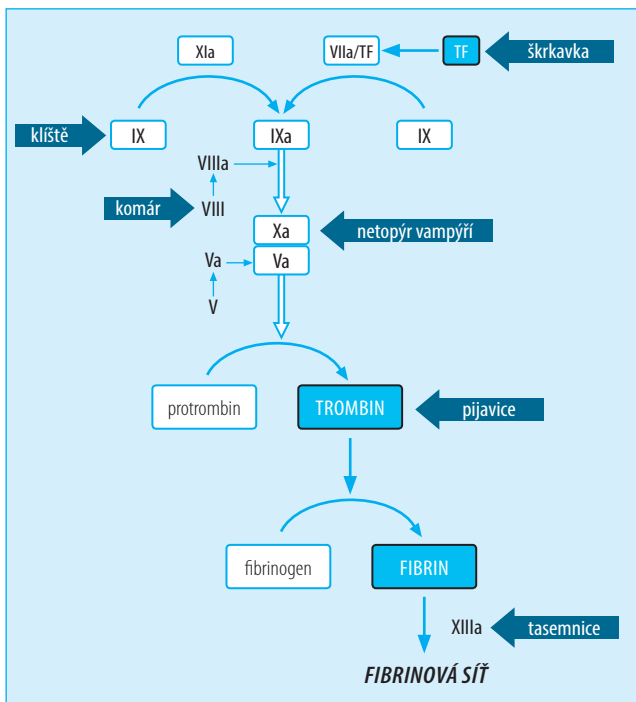
Additional labels in the diagram include **VIII**, **VIIIa**, and **V**, which are involved in the activation of **Xa** and **Va**.

50



Obr. 4.1c Koagulační kaskáda – fáze inaktivace. Nadbytek trombinu se váže s trombomodulinem, a pozbývá tak prokoagulační aktivitu. Komplex trombin/trombomodulin aktivuje protein C a S, které v komplexu inaktivují významné faktory Va a VIIIa. Koagulační kaskáda tak postupně uhasíná

na inhibici hemostázy a zajištění tekutosti nasáté krve. Řešení problému, tedy strategie inhibice koagulace, není v přírodě jednotné, naopak téměř každý druh si našel vlastní cestu. Tak například pijavice lékařská produkuje hirudin inhibující trombin, komár blokuje aktivovaný faktor VIII (f. VIIIa), škrkavka inaktivuje komplex tkáňového faktoru s faktorem VIIa (f. VIIa), jihoamerický vampýr inaktivuje f. Xa, tasemnice obdobně faktor XIIIa (f. XIIIa) či klíště faktor IXa (f. IXa) (obr. 4.2). Je tak zřejmé, že k potlačení hemokoagulace je více možných cest. I ve farmakoterapii užíváme více možností –



Obr. 4.2 Možnosti inhibice koagulační kaskády – zavedené a osvědčené postupy v živočišné říši. Živočiškové sající krev mají ve slinách účinná antikoagulantia, která zamezí srážení krve v trávicím traktu

inhibici trombinu, inhibici f. Xa či inhibici aktivace několika koagulačních faktorů současně.

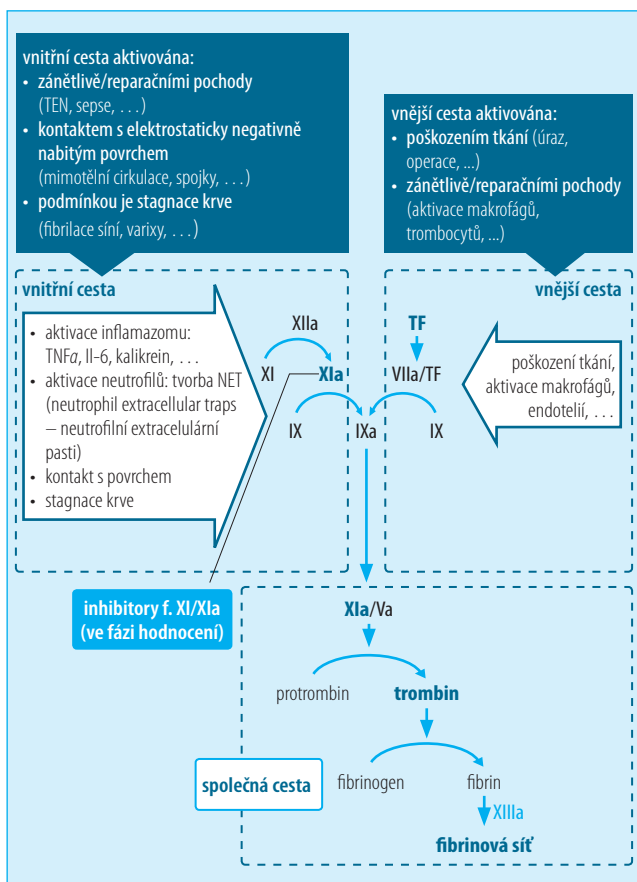
Shrňme-li, pak podmínkou aktivace vnější cesty koagulační kaskády je *poškození integrity cévní stěny*. Vnitřní cesta je aktivována zánětlivě reparačními pochody za podmínky zpomalení krevního proudu (stáza krve), nutná k dosažení limitní koncentrace aktivačních faktorů (koagulačních proteáz). Právě podmínky pro aktivaci vnitřní cesty koagulace jsou splněny při *flebotrombóze* (přítomen je zánět i stagnace krve), při *fibrilaci a flutteru síní* (jsou aktivovány trombocyty a dochází ke oblenění krevního proudu), při *tromboembolických příhodách provázejících onkologická* či infekční

onemocnění nebo *inaktivitu* např. při frakturách (dominuje kontakt s trombogenními povrchy, stagnace krve a je uvolňována řada prokoagulačně aktivních cytokinů i NET). Podobně je tomu též u trombotických pochodů při *mimotělní cirkulaci*. Uvážíme-li jednotlivé faktory, pak nepřekvapí, že jsou vyvíjena antikoagulantia *selektivně blokující vnitřní cestu koagulace – inhibitory faktoru XI/XIa*. Jejich účinnost a bezpečnost je v současné době prověřována v prevenci a léčbě tromboembolické nemoci, v profylaxi tromboembolických komplikací při fibrilaci a flutteru síní či prevenci trombózy u mimotělních oběhů (obr. 4.3).

Rozdělení hemostázy na destičkovou, na vlastní hemokoagulaci a na trombolýzu je užíváno spíše z didaktických důvodů. Ve skutečnosti se všechny fáze prolínají. Aktivované trombocyty přesunou na svůj povrch negativně nabitě fosfolipidy, které výrazně katalyzují aktivitu proteáz koagulační kaskády (zejména protrombinázovou aktivitu f. Xa). Tvorbu klíčového enzymu – trombinu – urychlí o dva řády. Opačně trombin stimuluje povrchové fosfolipidy trombocytu a vazbou na proteázové receptory PAI-1 aktivuje destičky. V následujícím sledu komplex trombin/trombomodulin aktivuje proteiny C a S, jejichž komplex inaktivuje protrombinázu a další proteázy kaskády. Rozběhlá koagulace se tak autoregulací ve fázi propagace tlumí. Vazba mezi hemokoagulací a fibrinolýzou je rovněž výrazná. Trombin potlačuje aktivitu přirozeného inhibitoru plasminogenu (PAI-I) a aktivací plasminogenu je spuštěna vlastní fibrinolýza. Obdobných vztahů, kdy jeden faktor působí na řadě míst, je více.

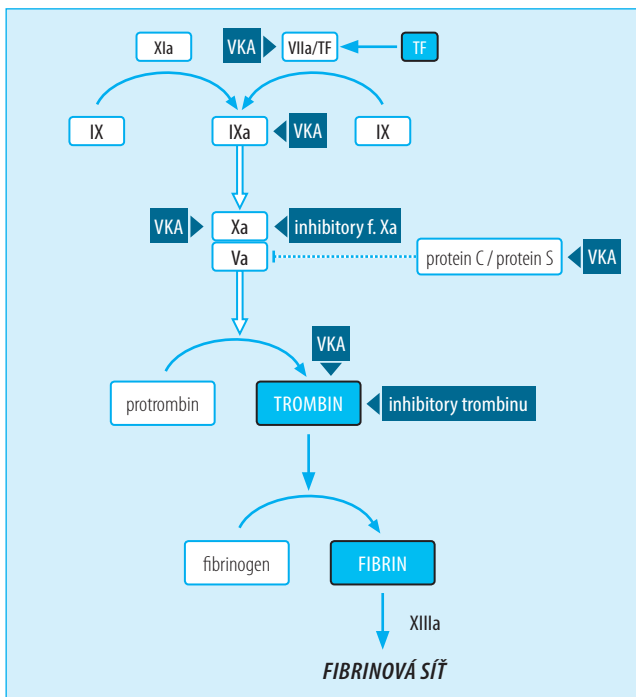
V profylaxi a v léčbě TEN a v profylaxi CMP a systémové embolizace u fibrilace síní používáme tři přístupy: *inhibitory trombinu, inhibitory f. Xa a inhibici několika faktorů současně* (obr. 4.4).

Inhibice trombinu či f. Xa můžeme docílit *přímo* – přímou vazbou na katalytické místo enzymu či *nepřímo* aktivací přirozeného inhibitoru – antitrombinu. Prakticky máme v současnosti několik skupin léků (tab. 4.1). Prvou skupinou jsou parenterálně aplikované *deriváty heparinu: především frakcionované hepariny (low molecular weight heparins – LMWH)* či *pentasacharid – fondaparinux*, méně často podáváme *nefrakcionovaný heparin – UFH*. Pentasacharidy i LMWH inhibují



Obr. 4.3 Perspektiva selektivní inhibice vnitřní cesty koagulační kaskády (aktivované kontaktem, zánětem a stagnací krve) je slibná. Potlačeno by bylo riziko trombózy při fibrilaci síní, žilním městnání či např. infekčních onemocněních) a zachována by byla hemostáza při poškození cévní stěny

převážně aktivovaný faktor X, nefrakcionovaný heparin naopak inhibuje trombin. Heparin a jeho deriváty jsou nepřímými inhibitory koagulačních faktorů, vlastní efekt je zprostředkován aktivací plasmatického kofaktoru – *antitrombinu*. Vzhledem k tomu, že jejich účinek je závislý na tomto přiroze-



Obr. 4.4 Místa působení antikoagulancií – inhibitorů trombinu, f. Xa a antitrombinů K (VKA)

ném antikoagulačním systému, který u 2–3% populace chybí (deficience antitrombinu), není efekt u všech nemocných přitomen. Spolehlivějším postupem je podávání přímých inhibitorů přímo inhibujících katalytické centrum trombinu či faktoru Xa. Tato přímá perorální antikoagulancia dělíme podle místa účinku na přímé *inhibitory trombinu* (*gatrany*) nebo přímé *inhibitory f. Xa* (*xabany*). Při zavedení této skupiny antikoagulancií se ujalo souhrnné označení NOAC – new oral anticoagulants. Po více než deseti letech užívání je termín „nová“ neaktuální, příhodnější je termín přímá perorální antikoagulancia – DOAC (direct oral anticoagulants), resp. ještě lépe *gatrany* či *xabany*.

REJSTŘÍK

A

aktivátor tkáňového plasminogenu 139
aktivátory heparinového kofaktoru II 56
aktivovaný koagulační čas 59, 61
akutní infarkt myokardu 63
akutní koronární příhoda 63
altepláza 139
alterace oběhu 14, 25
amiodaron 86
amniotická tekutina 21
anabolika 86
anamnéza 34
anatomické abnormality v oblasti žil 17
andexanet 122
aneurysma
– levé komory 90
– popliteální arterie 11, 43
angina pectoris 63
angioplastika žíly 177
antiagregancia 133
antibiotika 86
antifosfolipidový syndrom 16, 32, 145
antikoagulačně působící proteiny
– deficity 16
– přirozené 18
antikoagulační léčba 47
– flebotrombózy 163
– plicní embolie 178
– v léčbě TEN 164

antikoagulační systém 49, 50
antikoagulancia 162
– místa působení 55
– nepřímá 57
– perorálně účinná 77
– podávaná parenterálně 57
– základní lékové skupiny 56
antimykotika 86
antitrombin 54
antitrombotické působky 18
antitrombotika 147
antivitaminy K 55, 56, 77, 78
– farmakodynamické vlastnosti 79
– mechanismus působení 82
apixaban 56, 77, 112, 118, 189
– dávkování 124
– farmakologická charakteristika 114
– indikace 119
– v léčbě TEN 168
arteriovenózní fistule 44
ascendentní kontrastní flebografie 38
aspirace trombů 177

B

Bakerova pseudocysta 43
bemiparin 56, 65
– dávkování 71
– indikace 72
bivalirudin 56, 76
BMI 16

bolest 34

– na hrudi 44

– v končetině 43

C

celecoxib 86

cévní stěna, poškození

integrity 52

Cockettův syndrom 197

COX 1, mechanismus

ireverzibilní inaktivace 137

CT flebografie 39

cyanóza 25, 34

D

dabigatran 56, 77, 102, 189

– dávkování 111

– farmakokinetika 103

– farmakologická

charakteristika 104

– indikace 119

– v léčbě TEN 169

– vysazení před intervenčním výkonem 123

dalteparin 56, 65

– dávkování 71

– indikace 72

D-dimery 39, 40

dermatansulfát 56

desirudin 56, 76

destičková hemostáza 47

diagnostika 34

– instrumentární metody 36

diferenciální diagnóza 42

diklofenak 86

DOAC (přímá perorální

antikoagulancia) 99, 188

– rozdíly mezi skupinami 126

– srovnání jednotlivých látek 119

– účinnost a bezpečnosti
v léčbě TEN 164

dušnost 44

E

edoxaban 56, 77, 118

– dávkování 125

– farmakologická
charakteristika 114

– indikace 119

– v léčbě TEN 173

embolektomie 179

– chirurgická 181

– perkutánní katéetrová 180

embolizace 13, 25

– amniotické tekutiny 21

– septické emboly 21

– tukových hmot 21

– tumorózních hmot 21

– vzduchu 21

endarterektomie plicnice 181

endoprotéza 148, 153

enoxaparin 56, 65

– dávkování 71

– indikace 72

epistaxe 94

erysipel 43

estrogeny 17, 86

F

fenofibrát 86

fibrilace síní 52

fibrin 51

fibrinogen 51

fibrinolytika 162

– fibrin-specifická 139

fibrinolýza 18, 139

– princip 138

flebografie

– ascendentní kontrastní 38

– CT 39

flebotrombóza
– ambulantní léčba 29
– anamnéza 24, 34
– antikoagulační léčba 163
– cíle a strategie léčby 141
– diagnostika 34, 36
– diferenciální diagnóza 42
– fyzikální vyšetření 25
– horních končetin 195
– hospitalizace 29
– chirurgická léčba 192
– idiopatická (primární) 12
– incidence 13
– klinický obraz 24, 25
– kompresivní léčba 193
– konzervativní versus intervenční cesta 146
– léčba 141
– léčba zvláštních forem 194
– lokalizace 18
– nefarmakologická léčba 192
– patogeneze 18
– profylaxe 141
– průběh a typy 22
– při anatomických abnormalitách pánevních žil (Mayův-Thurnerův syndrom) 196
– recidiva 43
– režimová opatření 193
– sekundární 12
– trombotická a farmakomechanická léčba 176
– typické příznaky 34
– ultrasonografický průkaz 37
– v anamnéze 16
– v těhotenství 196
flegmona 43
flukonazol 86
flutter síní 52
fluvastatin 86

fondaparinux 53, 56, 57, 65, 71
– indikace 72

G

gatrany 77, 99
glykoprotein P (P-gp) 107
– induktory 107
– inhibitory 107
glykosaminoglykany 56, 78

H

Helicobacter pylori 94
hematurie 94
hemokoagulace 18, 47
hemoptýza 25, 44
hemostáza
– destičková 18
– sekundární (hemokoagulace) 18
– společná cesta 48
– vnější cesta 49
heparansulfát 56
heparinem indukovaná trombocytopenie 61
heparin(y)
– deriváty 53
– frakcionované 53
– mechanismus účinku 60
– nefrakcionovaný 53, 57
– nízkomolekulární (frakcionované) 57, 63
– – dávkování 69
– – farmakokinetické vlastnosti 68
– v kombinaci s antivitaminy K v léčbě TEN 163
hirudin(y) 56, 57
– deriváty a analoga 76
– rekombinantní analoga 57

hluboká žilní trombóza

viz flebotrombóza

Homansovo znamení 35

hormonální medikace 17

hypotenze 25

hypoxemie 25

Ch

chirurgické zákroky 17

– neortopedické 156

– ortopedické 148

chronická tromboembolická

plicní hypertenze 27

chronická žilní insuficience,
dekompensace 43

I

imobilizace 16, 44, 53

incidence flebotrombózy

a PE 13

inflamazom 54

inhibitory

– faktoru Xa 53, 55

– – dávkování 122

– – kontraindikace 120

– – nepřímé 56

– – přímé (xabany) 56, 112

– faktoru XI/XIa 53

– trombinu 53, 55

– – mechanismus účinku 60

– – nepřímé 56, 57

– – přímé (gatrany) 56, 99

INR 90

– cílové hodnoty 90

– doporučený postup při
zvýšené hodnotě 89

intermitentní pneumatická

komprese 148

izoniazid 86

K

kardiogenní šok 25

kašel 25, 44

katetrizační mechanická

fragmentace trombu 179

katetrizační metody 180

kavální filtry 181, 193

klinické vyšetření 34

Klippelův-Trénaunayův

syndrom 44

koagulační kaskáda

– antikoagulační fáze 19

– fáze inaktivace 51

– fáze iniciace 49

– fáze propagace 50

– místa působení gatránů
a xabanů 100

– místa působení warfarinu 83

– možnosti inhibice 52

– prokoagulační fáze 19

– selektivní inhibice vnitřní
cesty 54

– společná cesta

koagulace 20, 48

– vnější cesta koagulace 20

– vnitřní cesta koagulace 20,
48

koagulační systém krve 14, 18

kompresivní léčba 193

– kompresní punčochy 148

– metody bandáže 148

kompresní žilní

ultrasonografie 41

kongenitální malformace dolní

duté žíly 17

krevní plyny 40

kritická končetinová

ischemie 44

krvácení 94, 121

– do zažívacího traktu 94

– intrakraniální 95

kyselina acetylsalicylová 143
 – místo působení 135
 – protideštičková léčba 186

L

laboratorní metody 36
 lepirudin 76
 Loewenbergovo znamení 35
 lymfedém 43

M

maligní procesy 17
 Mayův-Thurnerův
 syndrom 17, 196
 metronidazol 86
 mimotělní cirkulace 53
 mobilizace, časná 148
 multidetektorová CT
 angiografie (CTA)
 hrudníku 39

N

nádory 44
 nadroparin 56, 65
 – dávkování 71
 – indikace 72
 náhlá smrt 25
 náhrada
 – kolena 151
 – kyčle 151
 – nosných kloubů 148
 natriuretické peptidy 24
 nefarmakologická léčba
 flebotrombózy 192
 nepřímé inhibitory f. Xa 71
 nestabilní angina pectoris 63
 nesteroidní antirevmatika 86
 nukleární magnetická
 rezonance 39

O

obezita 16
 onkologická onemocnění 52
 osteomyelitida 44
 osteopenie 62
 osteoporóza 61, 62
 otok v končetině 34
 – diferenciální diagnostika 43

P

Pagetův-Schroetterův
 syndrom 17
 parnaparin 56
 pentasacharidy 53, 56, 71
 peripartální a postpartální
 období 17
 PESI (Pulmonary Embolism
 Severity Index) 26
 phlegmasia
 – alba dolens 22
 – coerulea dolens 23, 194
 plicní angiografie 39
 plicní embolie
 – akutní malá 27
 – anamnéza 24, 34
 – antikoagulační léčba 178
 – cíle a strategie léčby 141
 – diagnostika 34, 39
 – diferenciální diagnostika 42,
 45
 – fyzikální vyšetření 25
 – hodnocení rizika 27
 – incidence 13
 – index tíže 26
 – klasifikace 22, 23
 – klinický obraz 24, 25
 – léčba 141
 – masivní 25
 – netrombotické příčiny 21
 – patofyziologie 20
 – patogeneze 18

- strategie léčby 180
- trombolytická léčba 179
- v anamnéze 16
- vysoce riziková 42
- plicní hypertenze 21
- chronická
- tromboembolická 27
- plicní infarkt 21
- polytraumata 16
- poškození cévní stěny 14
- potrombotický syndrom 22
- pracovní schopnost 27
- presynkopa 25
- prognóza 27
- protaminsulfát 63
- proteázy
- koagulační kaskády 48
- rozpouštějící trombus 19
- zajišťující fibrinolýzu 18
- protein C 51
- protein S 51
- protidestičková léčba 133
- kyselinou
- acetylsalicylovou 186
- protrombin 50
- protrombinázový komplex 20, 49
- přímé inhibitory f. Xa 112
- přímé inhibitory trombinu 99, 102

R

- reduktáza vitamínu K 79
- retepláza 139
- režimová opatření 193
- rivaroxaban 56, 77, 112, 118, 188
- dávkování 126
- farmakologická
- charakteristika 114
- indikace 119
- rosuvastatin 86

S

- samoexpandibilní stent 177
- septické emboly 21
- spirální CT 39
- steroidní hormony 86
- sulfamethoxazol 86
- sulodexid 57, 78, 132
- syndrom kompartmentu 44
- synkopa 25

T

- těhotenství 17
- tenektepláza 139, 180
- tkáňový aktivátor
- plasminogenu 177
- tkáňový faktor 20, 48
- traumata 16, 44
- troglitazon 86
- trombektomie 192
- trombin 50
- inhibice 53
- přímé inhibitory 102
- trombocytopenie 61
- trombocytopenie, heparinem
- indukovaná 61, 62
- trombocyty
- cyklooxygenázová cesta
- aktivace/stabilizace 135
- schéma aktivace
- a stabilizace 134
- tromboembolická nemoc
- definice 11
- chyby
- – v diagnostice 198
- – v léčbě 200
- léčba 162
- léky užívané k profylaxi
- a léčbě 46
- organizace péče
- o nemocného 28

- profylaxe 146
- po náhradě nosných kloubů 148
- rizikové faktory 14
- sekundární prevence 184
- – prolongace podávání warfarinu 191
- – užití nových perorálních antikoagulancií 188
- – užití sulodexidu 191
- vyvolávající momenty 145
- trombofilie 14
- vrozené 14, 17
- vyšetření 31
- získané stavy 16
- tromboflebitida 12
- trombolytická léčba 138
- plicní embolie 179
- trombolýza 179
- farmakomechanická, lokální 176
- trombomodulin 51
- tromboprofylaxe 158
- po traumatech 160
- při cestování na velké vzdálenosti 161
- při popáleninách 160
- u onkologických nemocných 161
- v gynekologii 159
- v hrudní chirurgii a kardiochirurgii 159
- v intenzivní péči 160
- v neurochirurgii 160
- v obecné chirurgii 159
- v ortopedii 158
- v urologii 159
- trombóza
- distální 29
- dolní duté žíly 23
- horní duté žíly 23
- ileofemorální 22, 29

- portální žíly 23
- povrchových žil 12, 197
- proximální 29
- průběh 22
- typy 22
- žil horní končetiny 23
- trombus
- aspirace 177
- katetrizační mechanická fragmentace 179
- skladba v tepenném a žilním řečišti 20
- vývoj 18
- troponin 24, 40

U

- ultrasonografie
- kompresní žilní 41
- průkaz flebotrombózy 37
- urokináza 180

V

- varixy dolních končetin 16
- venografie 37
- ventilačně perfuzní scintigrafie plic 39
- vertikalizace 25
- Virchowova (Rokitanského) trias 14
- vitamin K
- obsah v potravinách 88
- reduktáza 79
- vyšší věk 16

W

- warfarin 56, 77, 78, 190
- dávkování 90
- – iničiální dávka 91
- doba antikoagulační léčby 97

- faktory ovlivňující efekt 84
- farmakokinetické vlastnosti 79
- gravidita a laktace 97
- indikace 92, 93
- kontraindikace 97
- lékové a potravinové interakce 85
- mechanismus lékových interakcí 86
- monitorace léčby 90
- nežádoucí účinky 93
- prodloužení expozice 86
- variabilita účinku
 - – interindividuální 88
 - – intraindividuální 89
- warfarinová kožní nekróza 93
- Wellsovo skóre 36

X

- xabany 77, 99
- vysazení před intervenčním výkonem 123

Ž

- Ženevský skórovací systém 35