

Doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.

MUDr. Miroslav Chochola, CSc.

a kolektiv

VASKULÁRNÍ MEDICÍNA

1 PATOFYZIOLOGIE ZÁKLADNÍCH VASKULÁRNÍCH ONEMOCNĚNÍ

MINIMUM PRO PRAXI

- Aterosklerotické změny jsou v naprosté většině případů způsobeny interakcí LDL částic a imunitního systému v tepenné stěně.
- Aterosklerotické změny jsou difuzní a přítomnost klinické či asymptomatické aterosklerózy v jedné oblasti většinou upozorňuje na její přítomnost i v ostatních řečištích.
- U vysokého procenta rizikových osob a pacientů je prvním klinickým příznakem aterosklerotických změn fatální klinická příhoda, nejčastěji koronární.
- Pacienti s aterosklerotickým postižením končetinových nebo karotických tepen jsou v extrémním riziku vzniku smrtící koronární příhody.
- U pacientů s jakýmkoli kardiovaskulárním onemocněním aterosklerotického původu je naprosto zásadní se kromě intervence kouření, hypertenze a diabetes mellitus zaměřit především na razantní snížení hladin LDL cholesterolu, tedy aterogenních LDL částic, případně na vyšší hladiny triglyceridů, tedy remnantních částic.

1.1 ATEROGENEZE

Jan Piřha

1.1.1 DEFINICE

Aterogenezi lze zjednodušeně definovat jako patologický proces převážně zánětlivého charakteru postihující difuzně tepenný systém. Jejimi nejčastějšími projevy jsou ischemická choroba srdeční, ischemická choroba dolních končetin, ischemické cévní mozkové příhody a aneurysma abdominální aorty.

1.1.2 VÝSKYT A VÝZNAM

Ateroskleróza způsobuje většinu kardiovaskulárních příhod, především koronárních, které zodpovídají za přibližně polovinu úmrtí v průmyslově rozvinutých zemích včetně České republiky. V současnosti je proces aterogeneze léčitelný a do značné míry i reverzibilní. Jsou zná-

my hlavní mechanismy jeho vzniku, jeho hlavní ovlivnitelné rizikové faktory a je dostupná a mnoha studii ověřená jeho úspěšná léčba, především v oblasti látkové výměny lipidů.

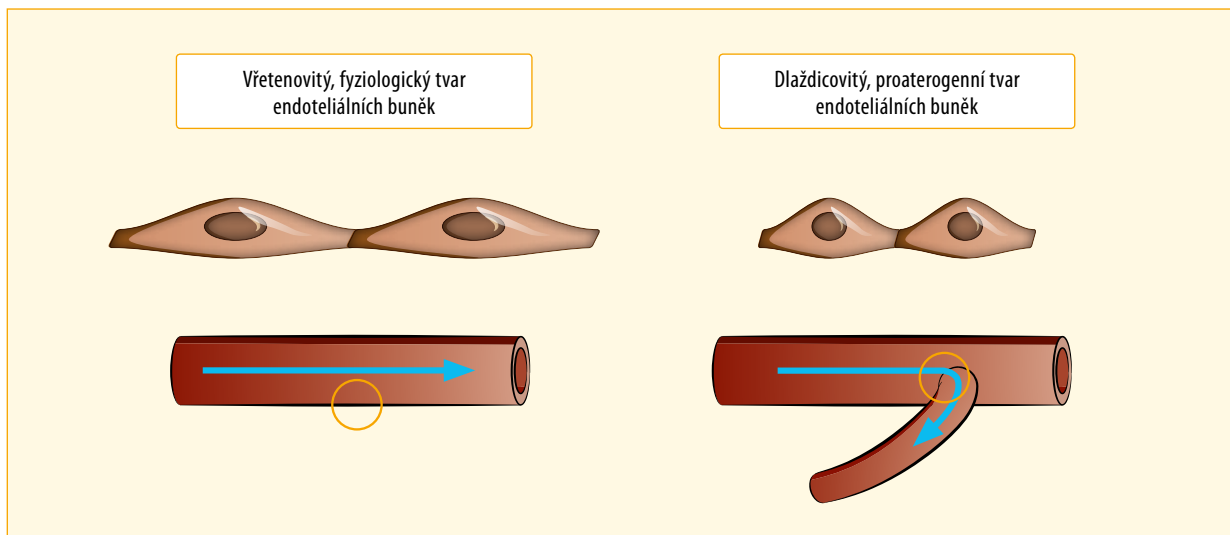
1.1.3 POSTIŽENÉ LOKALITY

I když se jedná o difuzní proces, postihuje přednostně oblasti větvení tepen středního a většího průsvitu, především jsou-li fixovány k okolním tkáním. Důvodem je zřejmě turbulentní namísto lineárního či helikálního proudění krve v této lokalizaci, což způsobuje snížení smykového tření a následnou přestavbu buněk endotelu. Ty mění tvar a uspořádání z větvenovitého na dlaždicové, které je více prostupné pro lipidové částice a buňky imunitního systému (obr. 1.1).

Nejčastěji a nejčasněji se aterosklerotické změny nalézají v oblasti bifurkace aorty a pánevních tepen, následuje postižení tepen koronárních, dále hrudní aorty a tepen dolních končetin, posléze jsou postiženy extrakraniální úseky vnitřních karotických tepen a nejpozději a nejméně často tepny vertebrální, a to především v odstupu. To v zásadě znamená, že pokud jsou aterosklerotickým procesem postiženy tepny například dolních končetin, jsou již velmi pravděpodobně zasaženy i koronární tepny a pacient je ohrožen i akutní koronární příhodou. Toto potvrzují i klinická a epidemiologická data.

1.1.4 ETIOPATOGENEZE

Aterogeneze vzniká vstupem nadměrného množství LDL částic do cévní stěny, jejich modifikací, především oxidací, a následnou reakcí imunitního systému na buněčné i humorální úrovni. V zásadě se jedná o modifikovanými LDL částicemi vyprovokovanou aktivitu monocytů, které se přichytávají k endoteliálním buňkám, pronikají do subintimálního prostoru a mění se v aktivní makrofágy fagocytující modifikované LDL částice. Na rozdíl od většiny ostatních buněk organismu nemají makrofágy zpětnovazební mechanismus, který při větším množství cholesterolu v cytoplasmě znemožní jeho další přísun



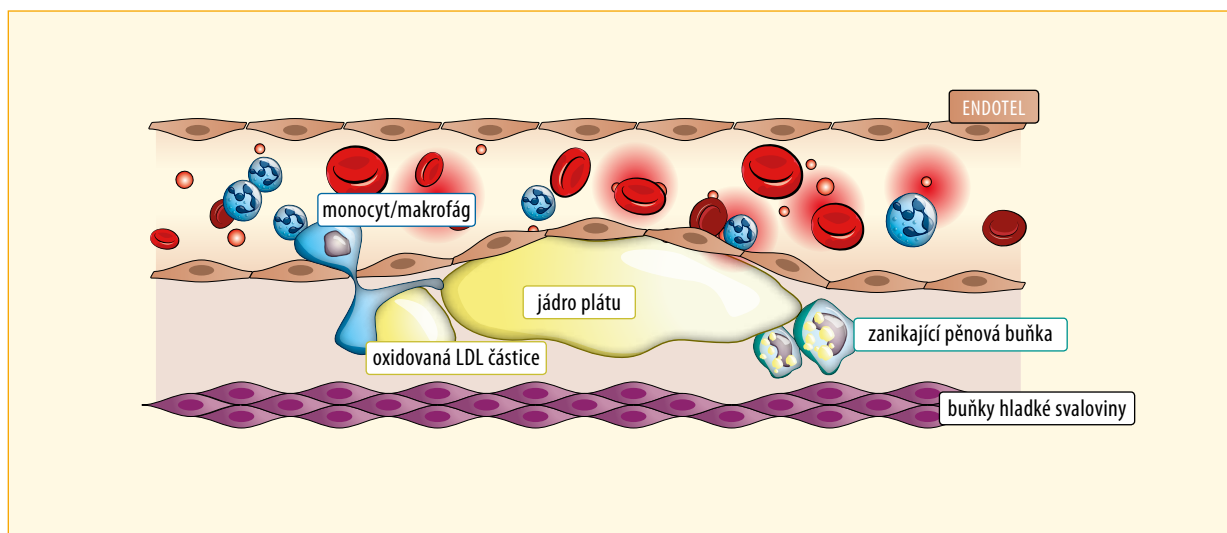
Obr. 1.1 Stavba endotelu dle lokalizace v tepenném systému

do buňky. Aktivované makrofágy se tedy mohou naplnit lipidy až do stadia, kdy jsou znehybněny a mění se v rezidenční makrofágy a následně v pěnové buňky. Posledně jmenované v cévní stěně odumírají a jejich obsah, včetně lipidových komponent, se dostává zpět do cévní stěny. Spolu s lipidy se z rozpadajících se pěnových buněk uvolňují převážně lytické enzymy, zejména metaloproteinázy, dále patologicky aktivující endotel. Tím dochází k další akceleraci vstupu monocytů do cévní stěny, jejich přeměně v makrofágy a v pěnové buňky a bludný kruh se tím uzavírá. Následně se ve stěně tepny hromadí především drť z krystalů volného cholesterolu, zbytky makrofágů a buněk hladké svaloviny cévní, ze kterých vzniká jádro aterosklerotického plátu. Po obvodu aterosklerotického jádra pak pokračuje proces vstupu LDL částic a monocytů/makrofágů do tepenné stěny a tvoří se ramena plátu, která se centrifugálně rozšiřují. Kritická koncentrace LDL cholesterolu v krvi, odrážející již aterogenní koncentrace LDL částic, je zřejmě mnohem nižší, než jsme se původně domnívali, a pohybuje se kolem 1,0 mmol/l, možná i níže.

Kromě LDL částic mohou zřejmě aterosklerotický proces spouštět i takzvané remnantní lipoproteiny, což jsou částice bohaté na triglyceridy a představují určité přechodné formy mezi hlavními skupinami lipoproteinů. Tyto částice jsou schopny vyprovokovat zánětlivou reakci i bez předchozí modifikace. Se vzestupem výskytu centrální obezity, která je provázána i nárůstem vzniku diabetes mellitus stoupá i jejich význam na populační úrovni. Je zajímavé, že tyto částice atakují především tepny dolních končetin. Důvod není jasný, ale důležitou roli může hrát například odlišná struktura

stěny končetinových tepen, včetně průběhu a hustoty vasa vasorum. Na rozdíl od LDL cholesterolu však není efekt ovlivnění remnantních lipoproteinů ověřen. Tyto částice jsou extrémně citlivé na úpravu životního stylu – ukončení kouření, pohybové aktivity, omezení jednoduchých/přidaných cukrů v dietě. Na rozdíl od LDL cholesterolu neznáme u remnantních lipoproteinů (konkrétně cholesterolu v remnantních lipoproteinech) ani cílové, a ani rizikové hodnoty; navíc jejich stanovení je nejcitlivější, pokud jsou stanoveny po najezení, což je velice obtížné standardizovat. Jejich přítomnost může signalizovat vyšší koncentrace triglyceridů, která se pohybuje v rozmezí 2,0–5,0 mmol/l. Nověji se jejich množství odhaduje na základě tzv. remnantního cholesterolu, který je vypočten z běžného lipidogramu odečtením hodnot LDL a HDL cholesterolu od cholesterolu celkového.

Následkem uvedených procesů dochází nejdříve k narušení funkce endotelu, kdy tepna adekvátně nereaguje především na fyziologické vazodilatační podněty. Následně vzniká *aterosklerotický plát*. Ten je tvořen jednak jádrem, které obsahuje modifikované i nativní LDL částice, krystaly volného cholesterolu, monocyty, makrofágy, pěnové buňky, T lymfocyty, buňky hladké svaloviny cévní, nekrotický a v pokročilých fázích kalcifikovaný materiál, jednak „rameny“, kde pokračuje popsáný proces vstupu LDL částic a monocytů do tepenné stěny a jeho progresu, a také vazivovou pokrývkou/„čepičkou“ plátu tvořenou především vazivem/kolagenem a buňkami hladké svaloviny, pokrytou vrstvou endotelu. Schematicky a zjednodušeně je složení aterosklerotického plátu prezentováno na obrázku 1.2.



Obr. 1.2 Schéma složení aterosklerotického plátu

Aterosklerotické pláty lze podle jejich vzhledu a vlastností a z klinického pohledu rozdělit na stabilní a nestabilní. Čím je jádro plátu větší a čím více lipidů obsahuje, čím je vazivová pokrývka/čepice plátu slabší, čím méně obsahuje vaziva a hladkých svalových buněk a čím více lymfocytů je v ní přítomno, tím je plát nestabilnější. Právě nestabilní pláty jsou nejčastější příčinou akutních kardiovaskulárních příhod, jež jsou vyvolány rychle vznikajícím trombem způsobeným rupturou nestabilního plátu. Tvorba trombu je často doprovázena i spasmem tepny a náhlým přerušením či výrazným snížením krevního průtoku. Ruptura či narušení povrchu plátu jsou determinovány jednak vlastnostmi plátu – zmíněnou nestabilitou, jednak zevními, převážně lokálními hemodynamickými faktory (kolísáním krevního tlaku, turbulentním prouděním, rychle se střídajícím napětím stěny tepny a dalšími). Při akutních klinických příhodách většinou nehraje zásadní roli hemodynamická významnost stenózujícího plátu, ale jeho stabilita a zevní faktory. Aterosklerotické pláty se mohou do určité míry i spontánně stabilizovat – jednak zmenšením jádra a určitou formou „zajizvení“, jednak kalcifikacemi; nicméně pokud jsou v plátu více přítomné takzvané mikrokalifikace, je plát opět považován za méně stabilní. V oblasti dolních končetin dochází převážně k postupné progresi plátu a hemodynamicky významnému zúžení či úplnému uzávěru tepny, často provázeným i rozvojem kolateralizace. Proto se aterosklerotické postižení dolních končetin častěji projevuje chronickými a případně progredujícími klaudikacemi

a méně často katastrofickými ischemickými příhodami ve srovnání s koronárními a karotickými tepnami, kde jsou anatomické i hemodynamické poměry jiné.

V současnosti vzhledem k časté a časně léčbě statiny a změnám spektra rizikových faktorů se objevují názory, že více dochází k tvorbě trombu či spasmu na drobné erozi či zdánlivě morfologicky intaktním endotelu, než v oblasti větší ruptury plátu. Vzácněji pak dochází ke klinickým komplikacím při embolizaci aterosklerotických či trombotických hmot z oblasti plátu do periferie; nejdrámatičtější komplikace působí embolizace z oblasti plátů v hrudní aortě a extrakraniálních karotických tepnách, které mohou způsobit závažné cévní mozkové příhody. Jako další mechanismus postižení funkce tepen s klinickými následky se diskutuje i difuzní zánět tepenného systému.

1.1.5 VÝVOJ ATEROSKLEROTICKÝCH ZMĚN V ČASE

Aterosklerotické změny vznikají již v dětském věku a mohou se vyvíjet desítky let zcela bez příznaků. Přibližně po 45. roce věku u mužů a 55. roce věku u žen se však mohou projevit závažnými kardiovaskulárními příhodami. První klinická manifestace aterosklerotických změn navíc bývá až u 40–50 % postižených osob fatální. Bylo by proto ideální zachytit rizikové osoby ještě před první manifestací aterosklerotických změn.

1.1.6 SPECIFIKA PERIFERNĚ PROBÍHAJÍCÍCH/NEKORONÁRNÍCH TEPEN

U pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin jsou hlavními „epidemiologickými“ rizikovými faktory kouření a diabetes mellitus. Nicméně patofyziologicky se zde zřejmě uplatňují opět aterogenní složky lipidového spektra, především již zmíněné remnantní částice, které se u kuřáků a diabetiků vyskytují ve vyšších koncentracích. Režimová opatření, především ukončení kouření a dobrá kompenzace diabetu, mohou jejich hladiny výrazně snížit. U pacientů s postižením karotických tepen pak hraje velice důležitou úlohu vyšší krevní tlak a lipidové faktory zde hrají roli menší. Důvod není znám, mohlo by se jednat o specifický vliv narušení hemodynamických faktorů či změny proudění krve karotickými tepnami a jejich větvenými. Nicméně i zde je zásadní snížit k bezpečným hodnotám i aterogenní LDL cholesterol k prevenci nejen mozkových, ale i koronárních příhod. Zajímavým nálezem u diabetiků je menší výskyt aneurysmat abdominální aorty, případně jejich menší progresse. Důvod také není zcela jasný, mohlo by se jednat o menší aktivitu některých lytických enzymů, které jsou v případě diabetu inaktivovány glykací. Na druhou stranu v případě diabetu dochází k postižení distálněji probíhajících tepen, kdy kromě vlastní aterogeneze dochází k dalším/paralelním patologickým změnám v cévní stěně na podkladě glykačních produktů.

1.1.7 SHRnutí

Aterogeneze je difuzní proces postihující celý tepenný systém, probíhá desítky let skrytě a jejím prvním projevem může být smrtící kardiovaskulární příhoda. Přítomnost aterosklerotických změn u asymptomatických osob lze nejspíše odhadnout zjištěním hlavních kardiovaskulárních rizikových faktorů. Mezi neovlivnitelné rizikové faktory patří věk, mužské pohlaví a pozitivní rodinná anamnéza kardiovaskulárních příhod aterosklerotického původu v mladším věku. Mezi ovlivnitelné patří dyslipidemie (především vyšší hladina LDL cholesterolu), kouření, hypertenze a diabetes mellitus. Zásadní dvě složky, které se podílejí na vzniku aterosklerotických změn, jsou tedy modifikované LDL částice a monocyty. Zatímco ovlivnění imunitního systému má výrazná úskalí a na přesvědčivé terapeutické výsledky stále čekáme, je naprosto zásadní razantně snížit proaterogenní lipidy, především LDL cholesterol jako ukazatel přítomnosti LDL částic, a to k velice nízkým hodnotám – u extrémně rizikových osob (například opakované koronární přího-

■ **Tabulka 1.1** Hlavní rizikové faktory a lokalizace aterosklerotických změn

Rizikové faktory	Koronární tepny	Tepny dolních končetin	Extrakraniální mozkové tepny	Abdominální aorta
částice LDL	+++	+	++	++
kouření	+++	+++	++	+++
hypertenze	++	+	+++	++
diabetes mellitus	++	+++*	++	–
remnantní částice	++	+++	+	neznámo

+ slabší vztah, ++ průměrný vztah, +++ velmi silný vztah, – u pacientů s diabetes mellitus byl popsán menší výskyt aneurysmat abdominální aorty a jejich menší progresse

* u pacientů s diabetes mellitus jsou více postiženy distálněji lokalizované tepny dolních končetin

dy, symptomatické postižení více tepenných řečišť) až k 1,0 mmol/l. Razantním snížením LDL částic v cirkulaci je snížena i jejich přítomnost v cévní stěně a je omezeno jejich modifikaci, následně aktivaci imunitního systému, a zároveň jsou tlumeny i difuzní zánětlivé procesy v tepenné stěně. U pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin zřejmě hrají významnou úlohu i remnantní lipoproteiny, jejichž přítomnost indikuje zejména vyšší hladina triglyceridů, kterou je třeba také korigovat, a to především úpravou životního stylu. Ačkoliv ovlivnění lipidových faktorů je zásadní, musí být samozřejmě příznivě ovlivněny i ostatní rizikové faktory – kouření, hypertenze a diabetes mellitus, které mohou aterosklerotické změny akcelarovat, či vést k paralelnímu postižení tepenného systému i jinými mechanismy než aterogeneze a tím nepříznivě ovlivnit prognózu pacientů. Vliv tradičních rizikových faktorů na hlavní tepenná řečiště je ukázán v tabulce 1.1.

LITERATURA

- Gallino A, Aboyans V, Diehm C, Cosentino F, Stricker H, Falk E, et al.; European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. Non-coronary atherosclerosis. *Eur Heart J.* 2014;35(17):1112–9.
- Hakamata H, Miyazaki A, Sakai M, Sakamoto YI, Horiuchi S. Cytotoxic effect of oxidized low density lipoprotein on macrophages. *J Atheroscler Thromb.* 1998;5(2):66–75.
- Herrington W, Lacey B, Sherliker P, Armitage J, Lewington S. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circ Res.* 2016;118(4):535–46.
- Kullo IJ, Leeper NJ. The genetic basis of peripheral arterial disease: current knowledge, challenges, and future directions. *Circ Res.* 2015;116(9):1551–60.

5. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Urbina EM, Berenson GS. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *JAMA*. 2003;290(17):2271–6.
6. Libby P. Atherosclerosis. In: Greagr MA, Dzau V, Loscalzo J. *A Companion to Braunwald's Heart Disease. Vascular Medicine*. Elsevier Inc.; 2006. p. 101–18.
7. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(9):2045–51.
8. Libby P, Nahrendorf M, Swirski FK. Leukocytes Link Local and Systemic Inflammation in Ischemic Cardiovascular Disease: An Expanded „Cardiovascular Continuum“. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(9):1091–103.
9. Libby P, Pasterkamp G. Requiem for the ‚vulnerable plaque‘. *Eur Heart J*. 2015;36(43):2984–7.
10. Matfin G, Porth CM. Disorders of the Arterial Circulation. In: Porth MP, Wolters Kluwer Health. *Essential of Pathophysiology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 411–6.
11. McGill HC Jr, Herderick EE, McMahan CA, Zieske AW, Malcolm GT, Tracy RE, et al. Atherosclerosis in youth. *Minerva Pediatr*. 2002;54(5):437–47.
12. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, Glagov S, Insull W Jr, Richardson M, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1992;85(1):391–405.
13. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995;92:1355–74.
14. Varbo A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Extreme Nonfasting Remnant Cholesterol vs Extreme LDL Cholesterol as Contributors to Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in 90000 Individuals from the General Population. *Clin Chem*. 2015;61(3):533–43.

1.2 TROMBOGENEZE V ŽILNÍM SYSTÉMU

Jan Kvasnička

MINIMUM PRO PRAXI

- V etiologii žilní tromboogeneze se stále uplatňuje Virchowova trias – stáza, aktivace koagulace a poškození cévní stěny.
- Žilní tromboembolismus je multifaktoriální onemocnění, kde se počítá efekt vnitřních (genetických) a zevních rizikových faktorů.
- Fyziologická, ale i patologická tromboogeneze se však nejčastěji vyskytuje jako druhotný projev zánětlivé reakce.
- K stanovení trombofilie indikujeme vyšetření PT, aPTT, počtu trombocytů, aktivity FVIII, fibrinogenu, antitrombinu, PC a PS, koncentrace D-dimerů, ABO, APS (LA a APA typu IgG a IgM) a z genetických testů jen stanovení mutací FV Leiden a genu pro protrombin 20210 G>A.

1.2.1 ÚVOD

V žilním systému se na trombogenezi vedle výsledných změn hemokoagulace a fibrinolýzy podílejí i vyvolané změny reologické a prozánětlivá, respektive protrombotická reakce cév, zejména jejich výstelky, a dalších buněk cirkulujících v krvi. Komplexitu všech dějů projevujících se v patofyziologii žilního tromboembolismu nejlépe definuje F. Rosendaal tým, že jej označuje jako onemocnění multifaktoriální, kde se různé geneticky podmíněné vlivy vzájemně ovlivňují s dalšími zevními faktory. V modifikaci vliv různých faktorů na protrombogenní fenotyp uvádíme ve schématu na obrázku 1.3.

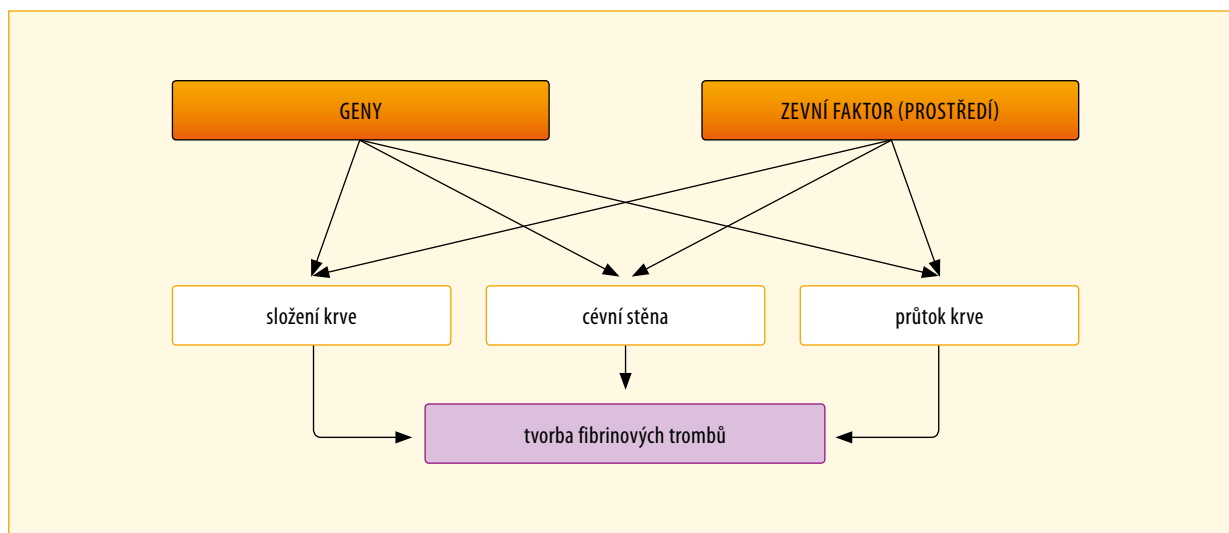
1.2.2 ETIOPATOGENEZE ŽILNÍ TROMBÓZY

I dnes se zde vychází z nálezu tří faktorů, obecně označovaných jako *Virchowova trias*:

- oblenění až zástava žilního průtoku (stáza)
- aktivace krevního srážení s tvorbou „červeného“ – fibrinového trombu v cévním řečišti
- poškození cévní stěny nebo prokoagulační dysfunkce endotelu při zánětu

Stáza krevního proudu zvyšuje lokální koncentraci koagulačních plasmatických faktorů a leukocytů. Leukocyty zde začínou uvolňovat zánětlivé cytokiny, které spolu s ischemií, k níž dochází při stagnaci neokysličené krve, přispívají k protrombotické aktivaci buněk žilní výstelky. Stagnace krve způsobí také nárůst žilní „hypertenze“, spojené při dysfunkci endotelu s vyšší propustností kapilár. To vede k otokům a při zvýšení koncentrace fibrinu v cévní stěně a v extravazátu ke vzniku „perivaskulární fibrinové manžety“. Stáza krve vede i k zvýšené hypoxii a následnému zvýšení koncentrace HIF-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α), který navozuje další změny v žilní stěně, včetně neoangiogeneze a tvorby varixů. Snížení průtoku krve v žilách dolních končetin podporuje také imobilizace a svalová nečinnost. Vysoké riziko žilní trombotizace tak ohrožuje zejména pacienty, kteří jsou dlouhodobě upoutáni na lůžko, např. po mozkové mrtvici, při městnavé srdeční nedostatečnosti apod.

Na vzniku trombózy v žilním systému se podílí také *neregulovaná aktivace koagulačního systému*. Co k ní vede? Zjednodušeně: na jedné straně je to selhání inhibitorů koagulace nebo insuficience fibrinolytického systému, tedy mechanismů kontrolujících hemostázu, na druhé straně je to zvýšení prokoagulační aktivity, respektive hladiny koagulačních faktorů v krvi, což je obecně nazýváno jako hyperkoagulační stav – *trombofilie*, což je vlastně zvýšená dispozice jedince k trombotizaci.



Obr. 1.3 Multifaktoriální etiologie žilní tromboogeneze

Trombofilie (dříve nazývané hyperkoagulace) pak můžeme podle vyvolávající příčiny třídit na *primární trombofilie*, které jsou vyvolány geneticky a trombofilii zde navozuje většinou jen jeden protrombotický faktor, a na *druhotné trombofilie*, vyvolané vlivem zevních faktorů, většinou několika najednou. Při volbě vhodné profylaxe žilního tromboembolismu pak pátráme po obou typech příčin, mnohdy se kombinují.

Třetím faktorem je porušení endotelu žilní stěny, příp. jeho dysfunkce (např. po zavedení katétrů, při sepsi).

1.2.3 PRIMÁRNÍ, GENETICKY PODMÍNĚNÉ TROMBOFILIE

Primární, geneticky podmíněné trombofilie třídíme dále na:

Trombofilie se zvýšenou produkcí koagulačních faktorů

1) Do této skupiny dědičně podmíněných trombofilii je řazena trombofilie spojená s *mutací 20210 G>A genu protrombinu F2*. Jedná se o bodovou mutaci se záměnou nukleotidu guaninu G za adenin A v pozici 20210 (*F2 20210 G>A, rs1799963*). Ta je spojena s poruchou kontroly translace mRNA a tvorbou většího množství funkčního protrombinu (> 130 % normy). Riziko žilního tromboembolismu (dále TEN) je u heterozygotních nosičů této mutace asi trojnásobné, jejich výskyt v české populaci je přibližně 2,5 %. Tato trombofilie se diagnostikuje genetickým testem.

2) Do této skupiny lze také zařadit krevní skupiny tzv. *non 0*. Osoby s krevní skupinou A, B nebo AB mají až o 30 % vyšší syntézu von Willebrandova faktoru (vWF) než osoby s krevní skupinou 0. Riziko vzniku TEN je u nich přibližně 1,5× vyšší.

3) U některých osob se v krvi prokazuje *trvalé zvýšení FVIII* (více než 150 %). Dle Rosendaala se zvýšení hladiny FVIII vyskytuje asi u 11 % populace a u 25 % nemocných se žilní trombozou. V mnoha případech však půjde o druhotné zvýšení FVIII při zánětu. Riziko vzniku žilní trombozy je u osob s vysokou hladinou FVIII zvýšeno oproti osobám s normální hladinou FVIII asi 6×, lze zde také počítat s častou rekurencí po skončení antitrombotické léčby. Diagnóza se zatím stanovuje na základě provedení koagulačního testu.

4) *Trvalá hyperfibrinogenemie* je rizikovým faktorem jak pro žilní, tak pro arteriální trombozou. Může však být spjata i s vyšším věkem sledovaných osob nebo se zánětem. U osob s polymorfismem G 455-A genu pro β řetězec fibrinogenu je zjištěna vyšší hladina fibrinogenu a výskyt rizikové alely T polymorfismu *FGG rs 2066865* je v ČR spojen s nízkým rizikem TEN (O.R.1.3364). V praxi se však vyšetřuje jen hladina fibrinogenu trombinovým koagulačním testem dle Clausse.

5) *Zvýšení FIX* je dle Leiden Thrombophilia Study rizikovým faktorem TEN. Osoby s hladinou *FIX* vyšší než 1290 j./l jsou ohroženy TEN 2–3× více než osoby s normální hladinou *FIX* (kolem 1030 j./l). V případě potřeby se koagulačním testem vyšetřuje aktivita *FIX*.

6) *Zvýšení FXI* může být příčinou patologické trombofilie až u 11 % žilních tromboz. S vyšší hladinou

jsou spojeny polymorfismy genu *F11* rs2289252 a rs2036914. *In vivo* zde může snadno docházet k neinhibované aktivaci vnitřního systému koagulace, která vyústí ve zvýšenou tvorbu trombinu. V případě potřeby se koagulačním testem vyšetřuje aktivita FXI.

Trombofilie daná porušenou regulací hemokoagulace, kterou může způsobit:

1) Primární deficit nebo dysfunkce přirozených inhibitorů koagulace

Do této skupiny řadíme nedostatek nebo dysfunkci přirozených inhibitorů koagulace *antitrombinu*, *proteinu C* a *proteinu S*. V naší populaci je prevalence deficitu všech těchto inhibitorů celkem jen asi 1 %, jejich výskyt je však spojen s až 10× zvýšeným rizikem vzniku TEN. Aktivitu těchto inhibitorů určujeme fotometricky s chromogenním substrátem a koncentraci jejich antigenu ELISA testem.

a) Deficit nebo dysfunkce antitrombinu (AT)

Primární deficit AT se v populaci vyskytuje jen asi u 0,02 % osob. U pacientů s hlubokou žilní trombózou jej však prokazujeme cca u 1 % nemocných. Rozeznávají se dva typy dědičného nedostatku nebo dysfunkce AT: *deficit AT I. typu* a *deficit AT II. typu* (zde je jen funkční deficit). Z hlediska rizika vzniku TEN se za kritické považují hladiny AT pod 50 % normálních hodnot (u těhotných již pod 80 %). S nízkým rizikem TEN je pak spojen polymorfismus genu *AT* (*SERPINC1*, *IVS +141G>A*, rs2227589). V praxi se však častěji diagnostikuje druhotný deficit AT, např. při dysfunkci jater, kde je syntetizován.

b) Deficit nebo dysfunkce proteinu C (PC)

Kongenitální deficit či dysfunkce PC jsou způsobeny mutacemi genu *PC*. Zatím jich bylo popsáno asi 160, v klinické praxi se však běžně nevyšetřují. Určuje se deficit PC (I. typ) nebo dysfunkce PC (II. typ). Výskyt dědičného deficitu PC se v populaci nalézá asi u 0,2–0,4 % osob. U pacientů s TEN je zjištělný cca u 3 % nemocných. K poklesu PC může docházet i druhotně, např. u septických stavů. Jeho dysfunkce se projevuje také při antikoagulační léčbě warfarinem, neboť aktivita PC je rovněž závislá na vitamínu K.

c) Deficit nebo dysfunkce proteinu S (PS)

Deficit PS je nalézán asi u 1–5 % nemocných se žilní trombózou. Protein S se účastní inhibice koagulace jako neenzymatický kofaktor v systému aktivovaného PC (APC), kde zvyšuje jeho schopnost degradovat aktivované FVa a FVIIIa. Za normálních okolností se 70 % PS v plasmě vyskytuje ve formě vázané na C4BP, což je plasmatický pro-

tein vázající C4 složku komplementu. Deficit PS je možné dělit na I., II. a III. subtyp. Relativně často se u osob s deficitem PS vyskytuje varianta zvaná PS Heerlen (S460P), která je vyvolána mutací genu *PS* (*PROS 1*). Nalézá se asi u 0,5–0,8 % osob v populaci. K druhotnému poklesu dochází v graviditě (zhruba o 30 %), klesá také u žen užívajících orální kontracepci.

d) Deficit trombomodulinu

Trombomodulin hraje významnou úlohu v přirozené antitrombotické aktivitě stěny cévní. Bylo již objeveno několik mutací, ale jejich praktický význam je vzhledem k omezenému familiárnímu výskytu velmi malý.

2) Rezistence aktivovaných koagulačních faktorů vůči inhibičnímu účinku inhibitorů koagulace, nebo dysfunkce receptoru pro inhibitory koagulace na povrchu endotelu

a) aPC rezistence

Do této skupiny trombofilii patří dědičná *žilní trombofilie vyvolaná rezistencí FVa vůči inhibici aktivovaným proteinem C* (tzv. *aPC rezistence*). Je způsobena mutací genu *F5*, která se dle místa objevu nazývá *leidská* (dále FVL). Heterozygotní formu FVL lze v naší populaci zjistit asi u 8–9 % osob. Výskyt homozygotů je 1 : 5000 (cca 0,02 % obyvatel). Ke vzniku FVL vede bodová mutace genu *F5* se záměnou nukleotidu guaninu G za adenin A (G1691A, rs6025). Aktivovaný FVL je pak rezistentní vůči proteolytickému štěpení aktivovaným PC, a po vytvoření trombinu a aktivaci PC tak nedojde k zpětné vazbě inhibice koagulačního procesu a tvorba trombinu dále přetrvává. K trombofilii přispívá i to, že FVL není na rozdíl od fyziologického FV způsobilý podílet se s PS na inaktivaci dalšího aktivovaného faktoru – FVIIIa. Rezistence vůči aPC však může být vyvolána i samotným snížením hladiny FV. Kombinace nálezu nižší hladiny FV a heterozygocie FVL je pak označována jako „pseudohomozygotní aPC rezistence“. K dalším genetickým mutacím FV též patří tzv. haplotyp HR₂. Je vyvolán polymorfismem A4070G v exonu 13 genu *F5*, který způsobí záměnu His (R₁ alela) za Arg (R₂ alela). Tato záměna je odpovědná za snížení hladiny FV. Syndrom aPC rezistence se projevuje sklonem k žilním a méně často k arteriálním trombózám. Při heterozygotní formě FVL však většinou k jejich spontánnímu vzniku nedochází. U heterozygotů FVL vzniká sice až 3–4× vyšší riziko vzniku TEN a 4× větší riziko její rekurence, ale k trombózám patrně dojde jen tehdy, když se FVL kombinuje ještě s dalšími pro-

trombotickými riziky, jako s pooperačním stavem a nedokonalou profylaxí hepariny, s patologickým těhotenstvím, obezitou, užíváním orální kontracepce anebo s imobilizací aj. Vzniklé žilní trombózy nejsou většinou také komplikovány plicní embolií. Nepoměr nižšího výskytu plicní embolie oproti nálezům distálních žilních trombóz se nazývá „paradox FV Leiden“.

b) *Dysfunkce receptoru pro protein C (EPCR)*

K selhání inhibitorů koagulace vede i *mutace genu endoteliálního receptoru pro protein C (EPCR)*, která vyvolá jeho dysfunkci. EPCR se vyskytuje zejména na endotelu velkých cév, kde lokalizuje PC. Mutace genu EPCR způsobí, že se PC na tento receptor neváže, a proto je s ní spojena i trombofilie.

Další primární rizikové faktory TEN: dysfibrinogenemie, deficit Hagemanova faktoru XII

1) *Dysfibrinogenemie*

Kongenitální *dysfibrinogenemie* může být vyvolána mutacemi v genech řetězců $\alpha\alpha$, $\beta\beta$ a γ , které dohromady tvoří molekulu fibrinogenu. Na základě funkčních testů s trombinem je zde hladina fibrinogenu snížena, ale koncentrace jeho antigenu je normální. Zatím bylo nalezeno 260 různých druhů kongenitální dysfibrinogenemie. Z nich je asi 55 % asymptomatických, 25 % vyvolává u svých nositelů krvácení a u 20 % byl naopak zjištěn sklon k trombotizaci. Výskyt dysfibrinogenemií je většinou familiární, v populaci je velmi nízký. Nestabilitu fibrinové sraženiny, spojenou s vyšším rizikem embolizace, může způsobit i *dysfunkce FXIII*.

2) *Deficit Hagemanova faktoru XII*

FXII aktivuje mimo jiné i fibrinolýzu tzv. vnitřní cestou, tj. pomocí kalikreinu, a jeho nedostatek vede k potlačení fibrinolýzy. V mnoha případech nálezu jeho deficitu se jedná o polymorfismus *F12 -4C>T*. Laboratorně se nachází prodloužení aPTT, poté je třeba určit aktivitu *FXII* specifickým funkčním testem nebo stanovit koncentraci antigenu ELISA testem.

Primární selhání fibrinolýzy (při nadbytku jejích inhibitorů nebo naopak nedostatku aktivátorů plasminogenu apod.)

1) *Zvýšení inhibitoru aktivátoru plasminogenu 1 (PAI-1)*
Zvýšení PAI-1 se nalézá u jedinců s polymorfismem genu *PAI-1: 4G/4G* (rs1799889), kterých je v naší populaci asi 30 %. Alela 4G (s delecí guaninu) zde ztrácí represorovou funkci a vede k zvýšené tvorbě proteinu PAI-1. Z hlediska trombogeneze však samotný nález

polymorfismu *PAI-1 4G/4G* neznamená vyšší riziko TEN.

2) *Zvýšení lipoproteinu (a) – Lp(a)*

Nadbytek *lipoproteinu (a)* vytěsňuje při této proaterogenní metabolické poruše plasminogen, protože má podobnou skladbu molekuly, a potlačuje tak fibrinolytickou aktivitu.

1.2.4 DRUHOTNÉ TROMBOFILIE

Autoimunitní trombofilie

1) *Antifosfolipidový syndrom (APS)*

APS je spojen s tvorbou *autoprotilátek*, tzv. *antifosfolipidových protilátek (APA)*, proti β_2 -glykoproteinu-1 (β_2 GP1), který se váže na negativně nabitě fosfolipidy buněčné stěny endotelu nebo jiných buněk, včetně trombocytů. Tento komplex pak uvedené buňky buď aktivuje, nebo poškozuje. Přirozený „antitrombotický“ potenciál endotelu se pak mění na „protrombogenní“. Zvyšuje se tvorba tromboxanu, adenosindifosfátu (ADP) a dochází k expresi cytoadhezivních molekul typu E-selektinu a ICAM-1. Naopak klesá tvorba prostacyklinu. Na destičkách se aktivují receptory pro fibrinogen GPIIa IIIb a zvyšuje se generace trombinu. Komplex β_2 GP1 s APA pak v krvi ještě aktivuje komplementový systém a v leukocytech navozuje tvorbu volných radikálů. Při vazbě s annexinem V pak APA mimo jiné inhibují i přirozený antitrombotický systém, zejména v mikrocirkulaci. Protože se tyto protilátky vyskytují i nemocných se systémovým lupus erythematoses (SLE) (asi u 30 % SLE), kde na jejich přítomnost upozorní prodloužení testu aPTT, nazývají se „lupus anticoagulans“ (LA). Určují se koagulačním testem. Antifosfolipidové protilátky reagují také s kardiolipiny, což se opět využívá k laboratorní diagnostice APS (detekce $\alpha\beta_2$ -GP1 a antikardiolipinových protilátek – ACLA – typu IgG a IgM ELISA testy). Klinické projevy APS jsou značně heterogenní; APA mohou jevit i určitou inhibiční specifitu vůči koagulačním faktorům – např. proti FVIII, vWF, faktorům komplexu aj. a podporovat tak i sklon ke krvácení. Diagnostikuje se pseudohefílií, porucha protrombinového komplexu (s prodloužením Quickova testu), nebo pseudo von Willebrandův syndrom. Většinou se však při APS vyskytují trombotické příhody (asi v 60 % jde o žilní trombózy, ve 30 % o trombotické cévní mozkové příhody a v 10 % o jiné arteriální trombózy). Reakcí s aPL mohou být navíc inaktivovány i některé inhibitory krevního srážení – protein C, protein S, trombomodulin nebo antitrombin.

V graviditě se projevy antifosfolipidového syndromu vždy zhorší. Dochází zde k trombotizaci nejen v žilním nebo arteriálním řečišti, ale i v placentě. Antifosfolipidové protilátky jsou proto velmi často nepoznanou příčinou spontánních potratů. Diagnóza APS je klinická (průkaz trombóz), spolu s laboratorním vyšetřením LA a aPL (je nutné opakovaně potvrdit aspoň jedno z kritérií).

2) Autoimunitní trombofilie při získané dysfunkci ADAMTS 13

Metaloproteináza ADAMTS 13 štěpí v plasmě hyperaktivní velké multimery vWF, které se uvolňují z endotelu. Naštěpené malé molekuly vWF pak volně kolují v krvi. Deficit ADAMTS 13 (vyvolaný auto-protilátkami anti-ADAMTS 13) pak vede ke vzniku závažné, život ohrožující trombotické trombocytopenické purpury (TTP), provázené spotřebou destiček při mikrotrombotizacích v drobných cévách, a k mikroangiopatické hemolýze při mechanickém poškození erytrocytů. Antitrombotika v tomto případě selhávají a pomáhá jen výměnná plasmferéza a imunosuprese. Vzácně se vyskytuje i dědičně podmíněný nedostatek nebo dysfunkce ADAMTS 13.

Trombofilie při druhotném zvýšení koagulačních faktorů a/nebo inhibitorů fibrinolýzy

K tomu nejčastěji dochází v následujících situacích, kde se na tromboogenezi může podílet i třetí složka Virchowovy trias – poranění stěny cévní (většinou po traumatu) nebo její dysfunkce.

Patří sem:

1) Druhotná trombofilie při zánětlivé reakci

S touto dispozicí k tromboogenezi se v klinické praxi setkáváme nejčastěji. Je vyvolána buď infekčními agens, nebo částicemi buněčné hmoty, které jsou uvolněny z traumaticky poškozené či nekrotické tkáně. Lokálně na ně nejprve reagují přítomné makrofágy (nebo monocyty). Po kontaktu s jejich povrchovými receptory (tzv. toll-like receptory) dochází v uvedených imunitních buňkách k aktivaci nukleárního faktoru kappa B (NF- κ B) a k produkci zánětlivých cytokinů typu interleukinu 1. Ty pak mimo jiné vedou k lokální aktivaci endotelu, který z klidového „antitrombotického“ stavu přechází do zánětlivého „protrombogenního“ stavu a na svém povrchu exprimuje *adhezivní molekuly* (nejprve P-selektin, poté i E-selektin, ICAM-1 aj.) a vWF. Jejich úlohou je zachytit z protékající krve další bílé krvinky a krevní destičky, které jsou pak rovněž po kontaktu s těmito cytokiny aktivovány. Granulocyty přitom ze svého jádra vypouštějí do okolí tzv. *NET (neutrophil extracellular traps)*, což jsou řetězce histonů uvolněné z DNA, ak-

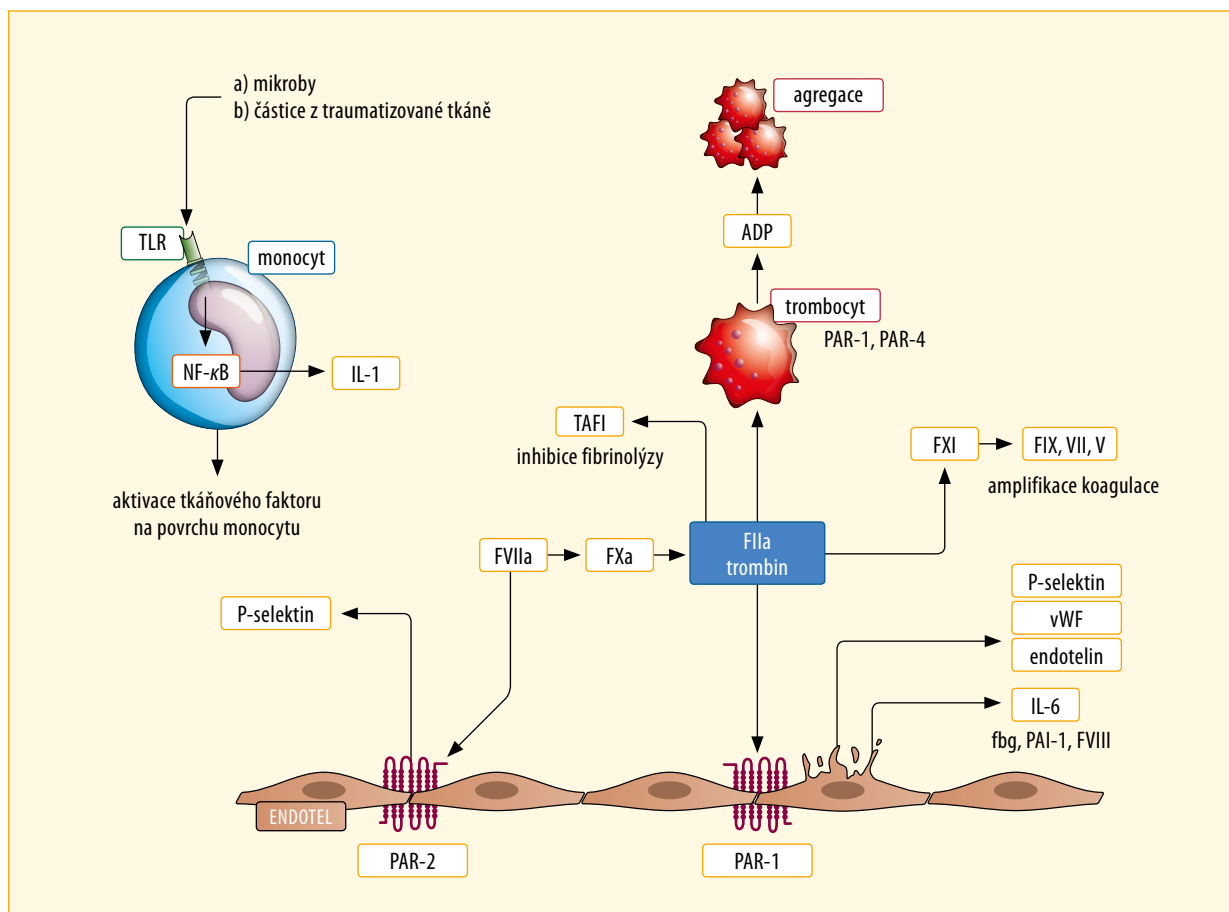
tivující koagulaci prostřednictvím FXII. Při „zánětu“ dochází na povrchu aktivovaných monocytů a krevních destiček také k „odkrytí“ tkáňového faktoru (TF) a k následné aktivaci koagulačních faktorů krevní plasmy. Vytváří se zde trombin, který pak aktivuje další destičky a po aktivaci FXI amplifikuje koagulaci s výslednou tvorbou stále většího množství trombinu. Trombin pak spolu s vytvářeným FXa aktivuje i endotel po kontaktu s jeho receptory PAR-1 a PAR-2. Celý děj je schematicky uveden na obr. 1.4. Aktivovaný endotel pak do okolní krve začne uvolňovat řadu dalších protrombogenních působků, jako je vWF aj., ale navíc také syntetizuje a uvolňuje další zánětlivý cytokin interleukin 6. Zprvu lokální zánětlivá reakce pak progreduje v *syndrom systémové zánětlivé odpovědi (SIRS – systemic inflammatory response syndrome)*, kdy vytvořené cytokiny, nyní již spolu s *IL-6*, indukují v játrech syntézu tzv. *pozitivních proteinů akutní fáze*, jejichž koncentrace poté v periferní krvi rychle narůstá. Vedle zvýšení hladiny zánětlivého C-reaktivního proteinu se tak zvyšují i hladiny fibrinogenu, FVIII a inhibitoru aktivátoru plasminogenu PAI-1.

Z uvedeného tedy vyplývá, že SIRS, spojený s reaktivní trombofilii, může být vyvolán jak infekcí, tak i částicemi uvolněnými z poškozených buněk při traumatu.

a) Infekční, zánětlivá reakce spojená s reaktivní trombofilii

Při infekci dochází v rámci imunitní reakce k reaktivnímu zvýšení zánětlivých cytokinů a rozvoji SIRS. V krvi se přitom, jak bylo uvedeno, zvyšuje koncentrace proteinů akutní fáze, včetně fibrinogenu aj. Pokud k potlačení infekčního agens nedojde, vede tento stav k rozvoji sepse, která je mimo jiné spojena i s postupnou progresí a diseminací zánětlivé trombogeneze v malých cévách a v orgánové mikrocirkulaci. K tomu zde přispívá selhání regulující funkce spotřebovaných inhibitorů koagulace, zejména AT a PC. V rámci septického šoku pak mikrotrombotizace spolu s poklesem krevního tlaku může vyústit až v terminální multiorganové selhání.

b) Traumatické narušení tkání vyvolá zase „sterilní“ – neinfekční – SIRS spojený s uvolněním zánětlivých cytokinů a druhotnou trombofilii. K mírnému SIRS tak dochází i po každé operaci a při nedostatečné profylaxi hepariny může vést i k pooperační TEN. Po období primární hemostázy, reagující na uvolnění tkáňového faktoru z traumaticky narušených buněk a obnaženého kolagenu v ranné ploše, je pak kritické další období 5.–10. dne po operaci, totiž fyziologicky v rámci tzv. hojivé reakce dochází



Obr. 1.4 Druhotná trombofilie při zánětu; ADP – adenosin-difosfát, IL – interleukin, NF-κB – nukleárního faktoru kappa B, PAR – proteázou aktivovaný receptor, TAFI – trombinem aktivovaný inhibitor fibrinolýzy, TLR – toll-like receptor, vWF – von Willebrandův faktor

k maximu reaktivního zvýšení koncentrace proteinů akutní fáze – fibrinogenu, FVIII, vWF, PAI-1 aj., které bylo vyvoláno zánětlivými cytokiny typu IL-1 a IL-6. Po rozsáhlých operacích karcinomů v dutině břišní a malé pánvi však tento sekundární trombofilní stav může přetrvávat i měsíc a déle, což je pak důvodem k doporučenému prodloužení heparinové profylaxe na 4 týdny. S podobnou reaktivní trombofilii je po zástavě krvácení nutno počítat i u polytraumat.

2) Druhotná trombofilie při nádorovém bujení

K autokrinní a parakrinní produkci tkáňového faktoru a zánětlivých cytokinů, zejména tumor nekrotizujícího faktoru alfa, vedoucí k druhotné trombofilii, dochází i při nádorovém bujení. Hyperkoagulace a tvorba fibrinových nánosů v cévách je zde také prvním krokem k uchycení cirkulujících nádorových buněk a patologické neovaskularizaci, umožňující zásobování nádoru, a tím i další růst metastázy. Hluboká žil-

ní trombóza může být u některých nádorů, zejména u metastazujících karcinomů žaludku nebo pankreatu, jejich prvním klinickým projevem (Trousseauovo znamení). Sekundární trombofilii zde může podpořit i rozpad nádorové tkáně po cytostatické léčbě.

3) Druhotné zvýšení koagulačních faktorů a inhibitorů fibrinolýzy v těhotenství

Při laboratorním vyšetření je u těhotných žen ve 2.–3. trimestru nacházena zvýšená koncentrace koagulačních faktorů (FVII, FVIII, protrombinu, FX, FIX, FXI a fibrinogenu) a inhibitorů fibrinolýzy (PAI-1, nově PAI-2 a TAFI). Jedná se o fyziologický stav, který je vyvolán zvýšenou produkcí těhotenských hormonů – zejména estrogenů. K tomu je však třeba uvést, že vlastní trombogeneze je při fyziologickém těhotenství velmi pečlivě kontrolována a přes uvedený vysoký prokoagulační potenciál dochází k trombózám během normální gravidity velmi zřídka. Je to dáno aktivní inhibicí „zánětlivé aktivity“ v organismu těhotné ženy.

kteřá vlastně udržuje i těhotenství (zábrana „rejekce“ plodu) do doby porodu. Při zvýšení hladiny endogenních estrogenů a jiných působků produkovaných placentou dochází na jejich endotelu i k snížené expresi adhezivních molekul. Aktivně je tak udržován jeho antitrombotický potenciál. K většině tromboembolických příhod proto dojde až po porodu, v šestinedělí. K dysfunkci této benigní „těhotenské trombofilie“, která se manifestuje jen nálezem zvýšení koagulačních faktorů, však může velmi snadno docházet v různých patologických situacích, jako jsou gestóza, intrauterinní infekce, rozsáhlé poranění dělohy při porodu apod. Pak je již třeba při současném zvýšení koagulačních faktorů počítat s rozsáhlými, i diseminovanými trombotickými komplikacemi (syndrom HELLP, DIC aj.).

1.2.5 ZÁVĚR

Nakonec je třeba uvést, které laboratorní testy volíme k zjištění trombofilie. Použijeme je zejména pro stanovení dalšího postupu při profylaxi TEN v graviditě, před závažnou operací, při volbě doby potřebné k podávání antikoagulancií a nově i pro povolení hrazené preskripce nových perorálních antikoagulancií (NOAC – nyní „non-vitamin K antagonist oral anticoagulants“) po roce léčby u pacientů s vysokým rizikem rekurence TEN. Samozřejmostí je i získání údajů z osobní nebo rodinné anamnézy o výskytu TEN. Při určování trombofilního fenotypu respektujeme také přítomnost dalších rizikových faktorů jako obezity, věku, úrovně mobility, hydratace a výskytu dalších chorob (zejména chronických zánětlivých chorob, kardiovaskulárních onemocnění, nádorů aj.). Z koagulačních vyšetření je to mimo vyšetření základních testů jako hemogramu s počtem trombocytů, aPTT a PT i vyšetření hladiny fibrinogenu, koncentrace D-dimerů, hladiny FVIII, inhibitorů koagulace AT, PC a PS. Hodí se i vyšetření APS (LA a APA) a svůj význam má i vyšetření krevního systému ABO. Z genetických testů je však doporučováno jen vyšetření FV Leiden a mutace genu pro protrombin 20210 G>A. Vyšetřování ostatních trombofilních mutací nemá většinou význam a v případě potřeby může být provedeno na specializovaných pracovištích, zejména v Trombotických centrech. Při vyšetření kombinace 5 vybraných polymorfismů (FVL rs 6025, mF2 rs 1799963, AB0 rs 8176719, FGG rs 2066865 a F11 2036914) bude patrně možné zjistit i sklon k rekurenci žilního tromboembolismu.

Oddíl Trombogeneze v žilním systému byl vypracován za Institucionální podpory Ministerstva zdravotnictví ČR RVO-VFN64165.

LITERATURA

- Bennett A, Chunilal S. Diagnosis and management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42:760–73.
- Berna-Erro A, Redondo PC, Lopez E, et al. Molecular interplay between platelets and the vascular wall in thrombosis and hemostasis. *Curr Vasc Pharmacol.* 2013;11:409–30.
- Chapman K, Seldon M, Richards R. Thrombotic microangiopathies, thrombotic thrombocytopenic purpura, and ADAMTS-13. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38:47–54.
- Johnson CY, Tuite A, Morange PE, et al. The factor XII -4C>T variant and risk of common thrombotic disorders: A HuGE review and meta-analysis of evidence from observational studies. *Am J Epidemiol.* 2011;173:136–44.
- Key NS. Bench to bedside: new developments in our understanding of the pathophysiology of thrombosis. *J Thromb Thrombolysis.* 2013;35:342–5.
- Kretz CA, Vaezzadeh N, Gross PL. Tissue factor and thrombosis models. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:900–8.
- Kvasnička J, Hájková J, Bobčíková P, et al. Prevalence trombofilních mutací FV Leiden, protrombinu G20210A a PAI-1 4G/5G a jejich vzájemných kombinací v souboru 1450 zdravých osob středního věku v regionu Praha a střední Čechy (výsledky real-time PCR analýzy FRET). *Časopis lékařů českých.* 2012;151:76–82.
- Kvasnička J. Dědičné trombofilie – doporučení k provádění genetických testů v klinické praxi. *Časopis lékařů českých.* 2010;149:468–71.
- Kvasnička J. Trombofilie a trombotické stavy v klinické praxi. Praha: Grada Publishing; 2003.
- Mackman N. New insights into the mechanisms of venous thrombosis. *J Clin Invest.* 2012;122:2331–6.
- Martinod K, Wagner DD. Thrombosis: tangled up in NETs. *Blood.* 2014; 23:2768–76.
- Morange PE, Suchon P, Tréguët DA. Genetics of venous thrombosis: update in 2015. *Thromb Haemost.* 2015;114:910–9.
- Noble S, Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer.* 2010;102(Suppl 1):S2–9.
- Othman M, McLintock C, Kadir R. Thrombosis and hemostasis related issues in women and pregnancy. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42:693–5.
- Pons-Estel GJ, Andreoli L, Scanzi F, et al. The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 2016; pii: S0896-8411(16)30247-5.
- Rosendaal FR. Causes of venous thrombosis. *Thromb J.* 2016;14(Suppl 1):24.
- Schreiber K, Hunt BJ. Pregnancy and antiphospholipid Syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42:780–8.
- Van Hylckama VA, Flinterman LE, Bare LA, et al. Genetic variations associated with recurrent venous thrombosis. *Cir Cardiovasc Genet.* 2014;7:806–13.
- Vasan SK, Rostgaard K, Majeed A, et al. ABO blood group and risk of thromboembolic and arterial disease: a study of 1.5 million blood donors. *Circulation.* 2016;133:1449–57.

1.3 VASKULITIDY

Vladimír Tesař, Zdenka Hrušková

MINIMUM PRO PRAXI

- Etiopatogenetické mechanismy vzniku vaskulitid jsou komplexní a nejsou dosud zcela objasněny.
- V patogenezi vaskulitid obecně zřejmě hrají roli genetická predispozice, faktory zevního prostředí a imunitní mechanismy jak humorální, tak buněčné imunity.

1.3.1 DEFINICE

Vaskulitidy jsou heterogenní skupinou onemocnění s různou etiologií, patogenezi, klinickým obrazem, prognózou i léčbou, jejichž společným charakteristickým znakem je *zánětlivá infiltrace cévních stěn*. Pokud je etiologie vaskulitidy známá (např. infekce, léky, malignity, jiná autoimunitní onemocnění), označujeme je vaskulitidy sekundární, v ostatních případech jako vaskulitidy primární.

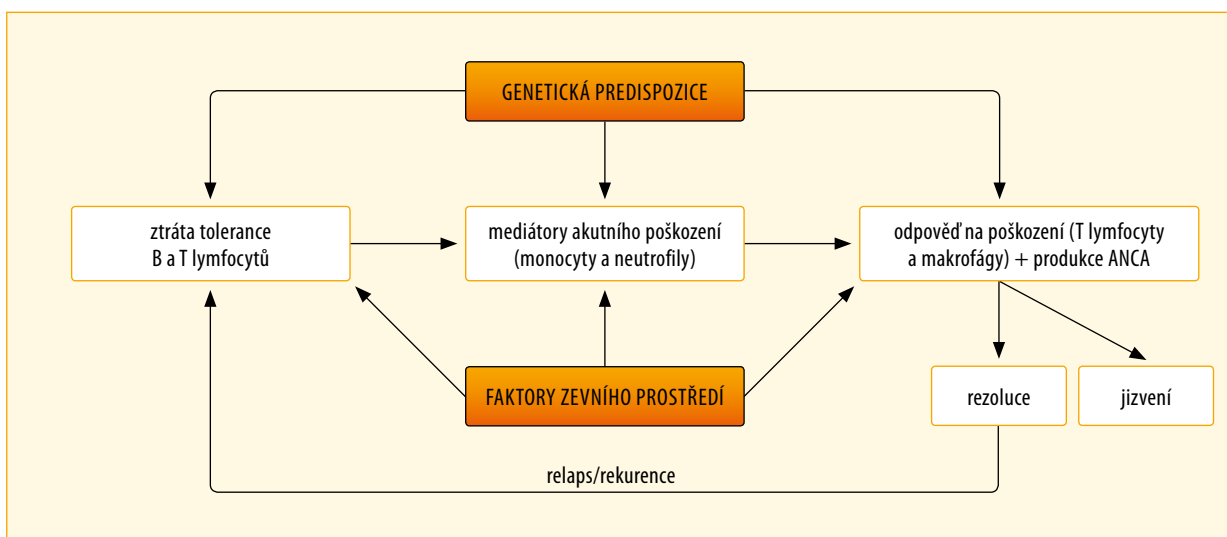
1.3.2 ETIOPATOGENEZE

Etiopatogeneze vaskulitid nebyla dosud do detailů objasněna, obecně se ale předpokládá, že se na ní podílejí genetická predispozice, faktory zevního prostředí, porucha autotolerance a regulace imunitního systému, mediá-

tory akutního zánětlivého poškození a patologická odpověď na akutní poškození – obr. 1.5 s příkladem vzniku ANCA-asociovaných vaskulitid (ANCA – autoprotilátky proti cytoplasmě neutrofilů, anti-neutrophil cytoplasmic antibodies).

Mezi faktory zevního prostředí, které se podílejí na patogenezi vaskulitid, patří:

- *infekce* – mohou hrát úlohu přímou (např. antigeny z infekčních mikroorganismů vytvářející spolu s protilátkou imunokomplexy, které se ukládají v cévní stěně, některé mikroorganismy mohou přímo pronikat do endotelových buněk cév apod.) nebo nepřímou (účastní se jako spouštěcí faktor – stimulují zánětlivou odpověď, aktivují komplement, atrahují neutrofile do místa infekce apod.). Mezi infekční faktory asociované s vaskulitidami patří např. *virus hepatitidy B* (polyarteriitid nodosa), *hepatitidy C* (kryoglobulinemie) nebo *Staphylococcus aureus* (nepřímý vztah u ANCA-asociované vaskulitidy) aj.
- *léky nebo drogy* – mohou se mj. podílet na tvorbě imunokomplexů nebo tvorbě autoprotilátek. Mezi léky asociované se vznikem vaskulitid patří např. *sulfonamidy*, *penicilin*, *alopurinol*, *thiazidy*, *hydralazin* nebo *propylthiouracil*, z drog bývá zmiňován zejména *kokain*
- *jiné faktory zevního prostředí* – popsán byl vztah mezi plicní vaskulitidou a expozicí inhalačním patogenním částicím (např. křemíku)
- *malignity* – některé formy vaskulitid mohou vzniknout jako paraneoplastický projev maligního onemocnění, nejčastěji lymfoproliferativních onemocnění, vzácně i jiných tumorů



Obr. 1.5 Multifaktoriální etiopatogeneze ANCA-asociovaných vaskulitid

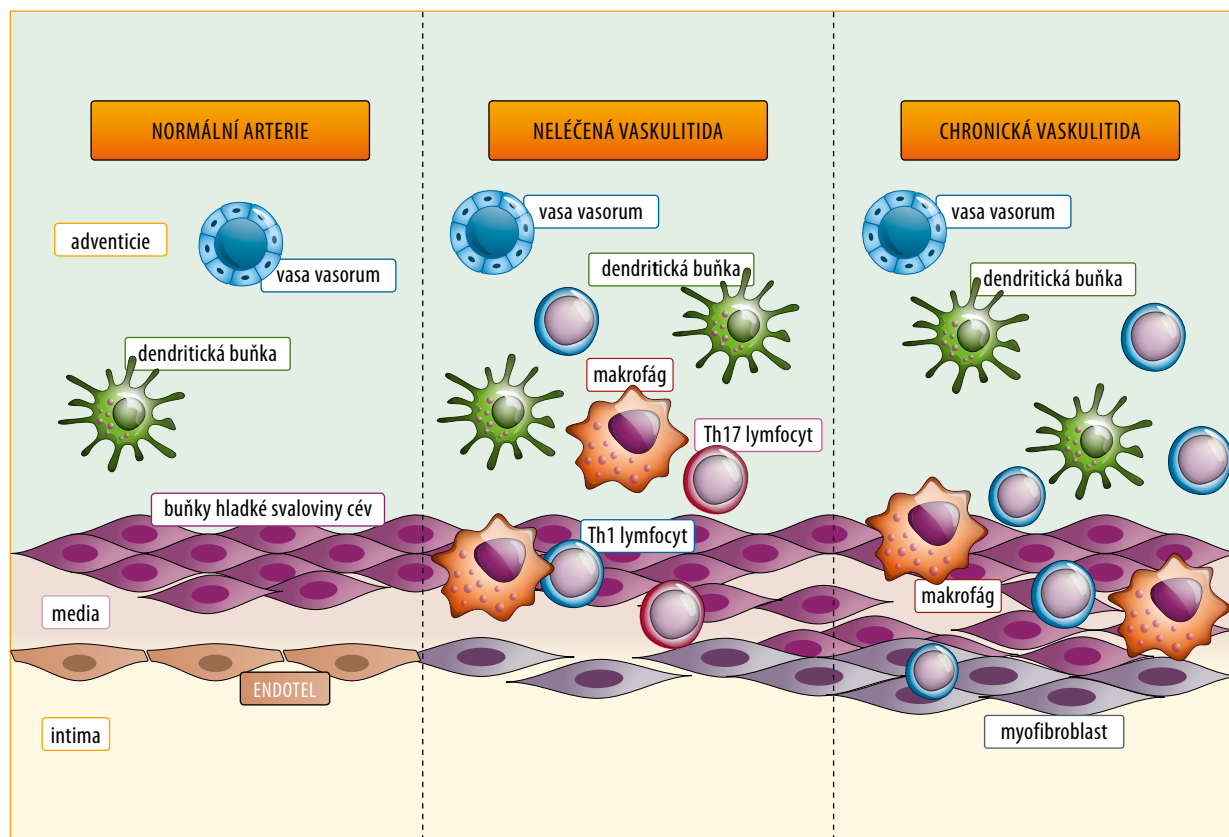
- *jiné autoimunity* – s vaskulitickými projevy se setkáváme např. u pacientů se *systémovým lupus erythematos* nebo *revmatoidní artritidou*

I když genetická predispozice zřejmě nehraje v patofyziologii vaskulitid dominantní úlohu (jen mírně zvýšené riziko pro příbuzné v epidemiologických studiích, výskyt většinou až v dospělém věku apod.), v recentních celogenomových analýzách a jiných velkých genetických studiích byl v nedávné době prokázán nepochybný vztah jednotlivých vaskulitid k určitým genům. Tyto poznatky jednak potvrzují genetickou predispozici k danému onemocnění a jednak napomáhají lepšímu pochopení patogeneze onemocnění a možnému využití cílených terapeutických prostředků v budoucnosti. Obecně se často jedná o geny komplexu HLA (human leukocyte antigen, lidský hlavní histokompatibilní komplex) a případně daného autoantigeny. Např. u Takayasuovy arteriitidy byl nalezen vztah ke genům pro interleukin (IL) 6, *RPS9/LILRB3* (součást genu pro receptor leukocytů) a k intergenovému lokusu na chromozomu 21q22. U ANCA-asociované vaskulitidy výsledky celogenomové analýzy odhalily rozdílný genetický podklad u anti-PR3 (proteináza 3) a anti-MPO (myeloperoxidáza) asociované

vaskulitidy (anti-PR3 asociovaná vaskulitida byla asociovaná s HLA-DP a geny pro α 1-antitrypsin – *SERPINI* a proteinázu 3 – *PRTN3*, zatímco pozitivita anti-MPO byla asociovaná s HLA-DQ).

1.3.3 IMUNITNÍ MECHANISMY PODÍLEJÍCÍ SE NA PATOGENEZI VASKULITID CÉV VELKÉHO (A STŘEDNÍHO) KALIBRU

- Jedním ze základních předpokládaných mechanismů je *narušení interakce mezi cévní stěnou (fyziologicky imuno-privilegovanou) a imunitním systémem*. Mechanismy vedoucí k narušení integrity cévní stěny nejsou dosud objasněny, předpokládá se účast infekce a jiných faktorů zmíněných výše. Při vaskulitidě velkých cév (obr. 1.6) jsou aktivovány a zmnoženy vaskulární dendritické buňky, jež zřejmě hrají v patogenezi a udržení zánětu klíčovou úlohu. V zánětlivě změněné cévě následně dochází k nakupení *Th1 a Th17 lymfocytů, obklopených makrofágy, s možným vznikem granulomů*. U léčené vaskulitidy (po kortikoterapii) dochází k potlačení Th17 odpovědi, ale



Obr. 1.6 Th1 a Th17–imunitní odpověď u obrovskobuněčné arteriitidy (upraveno podle Weyand CM, 2013)

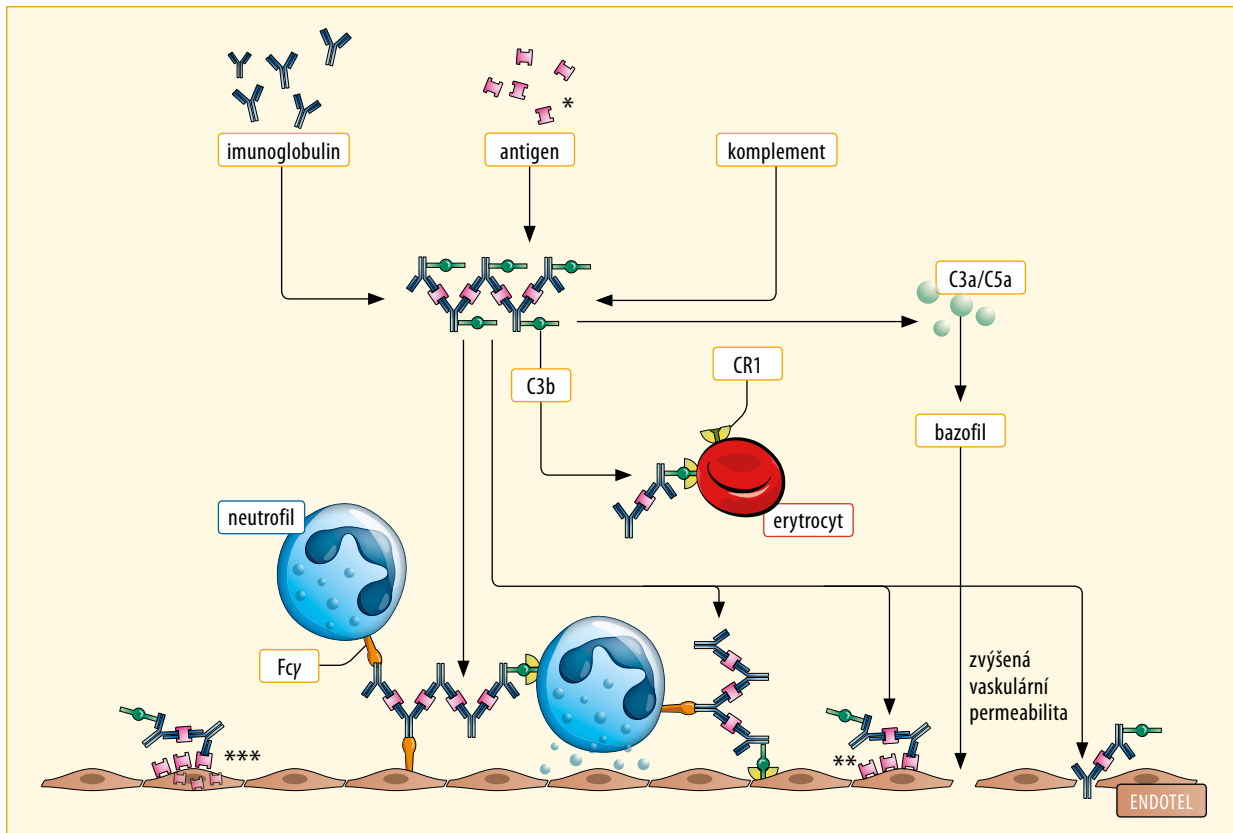
Th1 lymfocyty zůstávají aktivovány a jsou podkladem chronického zánětu.

- Klíčovým cytokinem, který hraje úlohu v patogenezi postižení velkých cév, je *IL-6*, pleiotropní cytokin, který může kromě systémové úlohy ovlivnit diferenciaci T lymfocytů směrem k Th17 imunitní odpovědi s následnou produkcí např. *IL-17*, *IL-21*, *IL-22* nebo GM-CSF (faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů). Zároveň *IL-6* zřejmě blokuje antiinflatorní funkce T regulačních lymfocytů.
- V chronické fázi vaskulitidy se pak předpokládá dominantní úloha osy *IL-12-IFN γ* (interferon gamma) s *Th1* typem imunitní odpovědi, jejíž aktivita zřejmě trvá i přes imunosupresivní terapii. *IFN γ* jednak aktivuje makrofágy a indukuje tvorbu řady cytokinů, jednak se podílí na proliferaci a migraci buněk hladkého svalstva cév.
- Komunikaci mezi T lymfocyty, buňkami hladkého svalstva a endotelovými buňkami a stabilizaci zánětové odpovědi zajišťují *receptory a ligandy z Notch rodiny*, jejichž cílená blokáda již byla terapeuticky účinná v léčbě experimentální vaskulitidy.

1.3.4 IMUNITNÍ MECHANISMY PODÍLEJÍCÍ SE NA PATOGENEZI VASKULITID CÉV MALÉHO KALIBRU

Imunokomplexové vaskulitidy

- Imunokomplexové vaskulitidy (obr. 1.7) jsou charakterizovány *ukládáním* (buď cirkulujících, nebo *in situ* vznikajících) *imunokomplexů* (tj. komplexů antigen-protilátka) v cévní stěně s *následnou aktivací klasické i alternativní cesty komplementu*.
- Po aktivaci komplementu dochází k uvolnění chemotakticky působícího *C3a* a *C5a* a atrakci neutrofilů do místa zánětu, produkci vazoaktivních aminů a prozánětlivých cytokinů. *C3b* se váže na imunoglobulin v imunokomplexu a stabilizuje jej.
- Neodstraněné cirkulující imunokomplexy se vážou na endotel buď přes *Fc γ* receptory, přes *C3b* a komplementový receptor (*CR1*), interakci v náboji, nebo vychytáním imunokomplexů a vazbou k subendotelové matrix při proniknutí cévní stěnou díky její zvýšené permeabilitě.
- Neutrofilové se vážou na imunokomplexy přes *Fc γ* receptory a *CR1*. Aktivaci a degranulaci neutrofilů dochází



Obr. 1.7 Patogeneze imunokomplexové vaskulitidy (* antigen cirkulující, ** na endotel vázaný, *** produkovaný endotelem) (upraveno podle Heeringa P et al., 2016)

k lytickému a oxidativnímu poškození endotelových buněk. Navázané komplexy pak navíc vedou k plné aktivaci komplementu s tvorbou membránu atakujícího komplexu (C5b-C9).

Je vhodné připomenout, že imunokomplexy vznikají např. v přítomnosti infekce často i u jinak zdravých osob, ale obvykle nevedou ke vzniku vaskulitid a jsou z cirkulace rychle odstraňovány. Faktory, které mohou napomáhat tvorbě imunokomplexů *in situ* a/nebo jejich depozici s následným vznikem vaskulitidy, zahrnují:

- *vlastnosti imunitních komplexů* (např. jejich koncentrace, velikost a složky imunokomplexů, poměr antigenu a protilátek, třída/podtřída imunoglobulinu, vlastnosti a náboj antigenu)
- *charakteristiky pacienta* (kapacita odstraňovat cirkulující imunokomplexy, exprese a afinita Fc γ a komplementového receptoru na buňkách retikuloendotelového systému, intaktní komplementový systém, chronická nebo intermitentní expozice antigenu – infekce, ale i zvýšená propustnost gastrointestinálního traktu, přítomnost faktorů ovlivňujících permeabilitu cévní stěny)

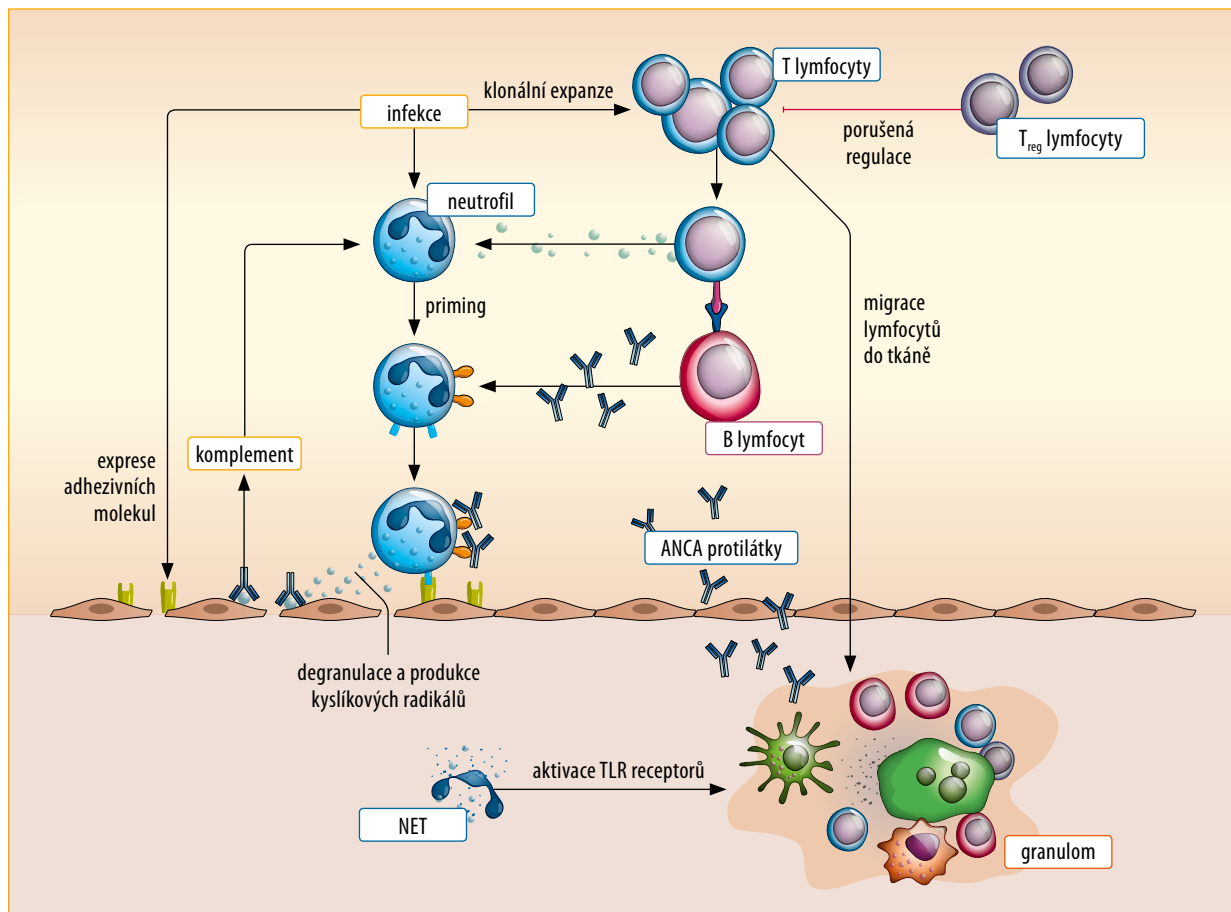
1.3.5 ANCA-ASOCIOVANÉ VASKULITIDY

Jak bylo zmíněno výše, i patogeneze AAV je zřejmě multifaktoriální a podílí se na ní mnoho složek imunitního systému.

- *ANCA protilátky*. Jedná se o cirkulující protilátky proti různým cílovým antigenům azurofilních granul polymorfonukleárních leukocytů či peroxidáza-pozitivních lyzozomů monocytů. Naměřeny mohou být proti proteináze 3 (anti-PR3), pak v imunofluorescenci obvykle vykazují cytoplasmatický typ fluorescence (c-ANCA), nebo je cílovým antigenem myeloperoxidáza (anti-MPO) a typ imunofluorescence je obvykle perinukleární (p-ANCA). ANCA protilátky se zřejmě přímo účastní patogeneze AAV. Důkazy pro patogenetickou úlohu ANCA protilátek jsou jednak klinické (silná asociace s aktivitou onemocnění, popis výskytu neonatálního plicního krvácení v případě matky s ANCA protilátkami), jednak pocházejí z *in vitro* modelů (mnoho studií prokázalo aktivaci neutrofilů a monocytů ANCA protilátkami) i zvířecích modelů (zejména byla potvrzena úloha anti-MPO protilátek a jejich schopnost vyvolat srpkovitou glomerulonefritidu a plicní kapilaritidu, přesvědčivý model pro anti-PR3-ANCA asociovanou vaskulitidu stále chybí).
- *Jiné autoprotilátky*. Podtypem ANCA v širším slova smyslu jsou protilátky proti lyzozomálnímu mem-

bránovému proteinu (anti-LAMP protilátky), které interagují s fimbriemi *E. coli* a jsou schopny vyvolat v experimentu nekrotizující vaskulitidu. Diagnostický význam anti-LAMP protilátek je nejistý vzhledem k tomu, že pravděpodobně mizí z cirkulace krátce po zahájení imunopresivní léčby, ale mohly by být citlivým ukazatelem odpovědi na léčbu. Protilátky proti plasminogenu mohou hrát roli v indukci trombózy, které jsou u pacientů s AAV častější.

- *Neutrofilly* jsou důležité efektorové buňky v patogenezi AAV, nacházené v biopsiích pacientů s AAV, a jejich přímá patogenetická úloha byla potvrzena i na zvířecích modelech.
- *Cytokiny a chemokiny*. Předpokládá se, že (např. při infekci vzniklé) prozánětlivé stimuly (např. tumor nekrotizující faktor – TNF α) mohou působit synergicky při vzniku, rekurenci či exacerbaci AAV.
- *Komplement*. Vzhledem k chybění depozit imunokomplexů byla původně úloha komplementu u AAV zpochybňována, ale v posledních letech bylo prokázáno, že právě aktivace komplementu může být v patogenezi velmi důležitá a např. terapeutické ovlivnění (inhibice) C5a receptoru bylo již úspěšně použito i v klinických studiích.
- *T lymfocyty*. Na rozdíl od dříve popsané a dobře známé úlohy neutrofilů, podílejících se na klasických „vaskulitických“ příznacích u AAV, se na tvorbě „granulomatózních“ projevů zřejmě podílejí zejména T lymfocyty (obr. 1.8). Obě cesty mohou být spuštěny infekčním stimulem, dochází k up regulaci adhezivních molekul na endotelových buňkách a stimulaci neutrofilů, které pak zvýšeně exprimují ANCA antigeny. Navázání ANCA zvyšuje adherenci cévní stěny, vede k produkci kyslíkových radikálů a degranulaci a uvolnění enzymů včetně MPO a PR3. Přechnodně se vytvářejí imunokomplexy a dochází k aktivaci komplementu. Celkově tyto cesty vedou ke vzniku nekrotizující vaskulitidy. Infekční stimuly ale také vedou k expanzi cirkulujících efektorových T lymfocytů (T_{em}), které nejsou dostatečně potlačeny T regulačními lymfocyty (T_{reg}). Nerovnováha mezi T_{reg} a T_{em} vede k dalšímu uvolnění prozánětlivých cytokinů a stimulaci neutrofilů, aktivace T lymfocytů napomáhá i produkci ANCA protilátek. Expandovaná populace cirkulujících T_{em} migruje do cílových orgánů (např. plic) a podílí se na tvorbě granulomů, které se skládají z mnoha typů buněk (T i B lymfocyty, dendritické buňky, makrofágy), podílejí se na další tvorbě ANCA protilátek a jsou „výkonným nástrojem“ destrukce tkání. Byl popsán také vznik tzv. neutrofilních extracelulárních pastí (NET – neutrophil extracellular traps) následkem apoptózy



Obr. 1.8 Patogeneze ANCA-asociovaných vaskulitid (upraveno podle Wilde B, 2011)

a degranulace neutrofilů. Produkty NET pak aktivují dendritické buňky a B lymfocyty, aktivace dendritických buněk může dále negativně ovlivňovat funkci T_{reg} a tak přispívat k patogenezi vaskulitidy.

LITERATURA

1. Heeringa P, Stegeman CA. The patient with vasculitis: pathogenesis. In: Oxford textbook of clinical nephrology. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2016.
2. Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis: observations, theories and speculations. Presse Med. 2013; 42(4 Pt 2):493–8.
3. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum. 2013;65:1–11.
4. Tesař V, Viklický O, et al. Klinická nefrologie. 2nd ed. Praha: Grada; 2015.
5. Weyand CM, Goronzy JJ. Immune mechanisms in medium and large-vessel vasculitis. Nature Rev Rheumatol. 2013;9:731–40.
6. Wilde B, van Paassen P, Witzke O, Tervaert JW. New pathophysiological insights and treatment of ANCA-associated vasculitis. Kidney Int. 2011;9:599–612.
7. Xiao H, Hu P, Falk RJ, Jennette JC. Overview of the Pathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis. Kidney Dis (Basel). 2016;1:205–15.

3 LÉČBA VASKULÁRNÍCH ONEMOCNĚNÍ – ZÁKLADNÍ PRINCIPY

3.1 LÉČBA TEPENÝCH ONEMOCNĚNÍ

3.1.1 PRINCIPY NEINVAZIVNÍ LÉČBY ONEMOCNĚNÍ PERIFERNÍCH TEPEN NA ATEROSKLEROTICKÉM ZÁKLADĚ

Jan Bultas

MINIMUM PRO PRAXI

- Aterosklerotický proces manifestující se v jednom z řečišť bývá často generalizovaný, a proto je spojen s celkově vyšší kardiovaskulární morbiditou i mortalitou.
- Intervence rizikových faktorů aterosogeneze je základním terapeutickým přístupem.

Aterosklerotický proces v periferním řečišti má svá specifika podle dominantně postiženého povodí. Nicméně u naprosté většiny nemocných je proces generalizovaný a léze nalezneme i v řečištích ostatních. To vysvětluje skutečnost, že naprostá většina nemocných např. s ICHDK umírá na aterotrombotické příhody v povodí koronárního či mozkového řečiště. Léčebné postupy zaměřené na zastavení aterosogeneze, resp. určené ke stabilizaci plátu, k zabránění trombotické komplikace a ke zlepšení perfuze tkání jsou v principu shodné. Jen např. při ischemické chorobě dolních končetin dominuje obliterující proces a trombotické postižení je v pozadí, naopak v karotické oblasti se plně uplatňuje právě vysoký trombogenní potenciál vlastní léze.

V přístupu k nemocnému s aterosklerotickým postižením periferních tepen proto respektujeme pravděpodobnost již generalizovaného postižení aterosklerózou.

Léčebná strategie v profylaxi a v léčbě je zaměřena na více momentů. Optimální léčba vyžaduje komplexní přístup (tab. 3.1).

Snížení hladiny aterogenních lipidů

Pro nemocné s významným aterosklerotickým postižením, například s intermitentními klaudikacemi, je úprava hladiny aterogenních lipidů základním krokem. Snažíme se o snížení hladiny *LDL cholesterolu* (LDL-C) k nejpřísnější cílové koncentraci – tj. *1,8 mmol/l a nižší*. Tato hodnota vyplynula z intervenčních studií se statiny, kdy teprve při dané hodnotě LDL-C došlo nejen ke stabilizaci plátu, ale ke skutečné „regresi“, se zvětšením průsvitu tepny v místě stenózy. Léčebných postupů v intervenci LDL-C je více (tab. 3.2), všechny mají doložen pokles výskytu kardiovaskulárních příhod, pro statiny je doložen vliv na pokles celkové mortality, KV mortality, koronárních a cerebrovaskulárních příhod či ICHDK.

Pohled na význam hladiny *HDL cholesterolu* (HDL-C) se v posledních letech změnil. Důvodem je, že stanovení koncentrace cholesterolu v lipoproteinu HDL nás neinformuje o skutečné transportní kapacitě těchto částic pro reverzní transport cholesterolu z tkání. Nutno zdůraznit, že léčebné strategie cílené na zvýšení HDL-C se ukázaly jako málo účinné (viz tab. 3.2). To platí zejména pro fenofibrát, kde se zvýšení HDL-C pohybuje pouze kolem 2 %. Pokles kardiovaskulární mortality doložen nebyl, snížení nefatálních vaskulárních příhod o 11 % bylo z klinického hlediska malé.

Shrme-li, pak každý nemocný s aterosklerotickým postižením (nehledě na lokalizaci) by měl být léčen statiny či kombinací statinu s ezetimibem s cílem dosáhnout cílové hodnoty $LDL-C \leq 1,8$ mmol/l. Tato léčba má dobře doložený efekt, je běžně dostupná a bezpečná. Při výběru konkrétního léčiva je optimální rosuvastatin či atorvastatin, při myalgiích či myopatiích je nejvhodnější fluvastatin nebo výrazná redukce dávky stávajícího statinu. I minimální dávka statinu (např. 5 mg rosuvastatinu obden) je výhodnější, než statin zcela vynechat. Slibnou perspektivou je též inhibice proproteinové konvertázy subtilisin/kexinového typu 9 (PCSK9), zde však čekáme na výsledky velkých dlouhodobých studií. Dosavadní zkušenosti s tímto typem léčby jsou velmi slibné jak stran účinnosti, tak i bezpečnosti.

■ **Tabulka 3.1** Možnosti profylaxe a léčby aterosklerotických komplikací

Význam	Možnosti intervence	Doložený účinek
ÚPRAVA ENDOTELIÁLNÍ DYSFUNKCE, ZPOMALENÍ ATEROGENEZE A STABILIZACE PLÁTU		
<ul style="list-style-type: none"> • zlepšení vazomotoriky cévní stěny • zlepšení tkáňové perfuze • snížení rizika trombotické okluze tepny • zpomalení aterosklerozy • stabilizace aterosklerotického plátu • snížení rizika aterosklerotické okluze tepny 	snížení hladiny aterogenních lipidů	
	statiny	snížení celkové i KV mortality a morbidity
	ezetimib	mírné snížení výskytu velkých vaskulárních příhod
	inhibitory PCSK9	snížení výskytu všech vaskulárních příhod při léčbě trvajícím ≈ 1 rok, chybí dlouhodobá data
	fenofibrát	mírné snížení výskytu nefatálních vaskulárních příhod u diabetiků
	blokáda aktivovaných regulačních systémů (sympatoadrenálního a RAAS)	
	betablokátory	snížení celkové i KV mortality a morbidity u nemocných po IM
	ACEI (zejm. perindopril a ramipril)	snížení KV morbidity a mortality
	sartany (zejm. telmisartan)	snížení KV morbidity a mortality
	úprava hypertenze	
	antihypertenziva I. řady	snížení KV morbidity, event. mortality
	kuřácká abstinence	
	nefarmakologická či farmakol. intervence	snížení celkové i KV mortality a morbidity
	kontrola diabetes mellitus	
	inzulinové senzibilizátory (metformin, pioglitazon) a analoga GLP-1 (liraglutid)	snížení KV mortality a morbidity
některá inzulínová sekretagoga, inzulin	snížení výskytu mikroangiopatických komplikací	
POTLAČENÍ PRIMÁRNÍ A SEKUNDÁRNÍ HEMOSTÁZY (ZEJM. HEMOSTÁZY AKTIVOVANÉ)		
zabránění trombotické okluzi tepny v místě ruptury plátu či endoteliální dysfunkce	protidestičková léčba	
	blokátory ADP receptoru – klopidogrel	snížení KV morbidity a mortality
	blokátory ADP receptoru – prasugrel, tikagrelor	snížení KV morbidity a mortality (po IM)
	inhibitory COX-1 (zejména ASA)	snížení KV morbidity a mortality
	aktivátory adenosinových receptorů (dipyridamol)	snížení KV morbidity a mortality (po CMP)
	antikoagulancia	
	antivitaminy K (warfarin) v kombinaci s ASA	snížení KV morbidity a mortality (po IM)
	přímá antikoagulancia (rivaroxaban)	snížení KV morbidity a mortality (po IM)
ZLEPŠENÍ PERFUZE TEPNOU V MÍSTĚ POSTIŽENÉM STENÓZUJÍCÍM ATEROSKLEROTICKÝM PROCESEM		
inhibice serotoninového receptoru 5-HT ₂ , vazodilatační efekt	naftidrofuryl	prodloužení klaudikační vzdálenosti
<ul style="list-style-type: none"> • aktivace adenosinového receptoru A₂ (zvýšení nabídky adenosinu inhibicí zpětného vychytávání do erytrocytu) • zpomalení degradace cAMP a cGMP inhibicí PDE-3 vazodilatační a protidestičkový efekt	cilostazol	prodloužení klaudikační vzdálenosti, snížení recidivy ischemických mozkových příhod
<ul style="list-style-type: none"> • nespecifická inhibice fosfodiesteráz • inhibice uvolnění interleukinů • blokáda adenosinového receptoru A₂ – výsledné zlepšení mikrocirkulace 	pentoxifylin	klinický význam nedoložen
aktivátory tromboxan/prostaglandinového receptoru a (TPa), vazodilatační a protidestičkový efekt	prostaglandin E ₁	u kritické končetinové ischemie zlepšení kvality života, snížení nutnosti amputace končetiny

ACEI – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, ADP – adenosindifosfát, ASA – kyselina acetylsalicylová, cAMP – cyklický adenosinmonofosfát, CMP – cévní mozková příhoda, cGMP – cyklický guanosinmonofosfát, COX – cyklooxygenáza, GLP-1 – glukagon-like peptid-1, IM – infarkt myokardu, KV – kardiovaskulární, PCSK9 – proproteinová konvertáza subtilisin/keksinového typu 9, PDE – fosfodiesteráza

■ **Tabulka 3.2** Možnosti snížení obsahu cholesterolu v LDL, zvýšení koncentrace HDL či snížení koncentrace triglyceridů

Mechanismus účinku	Léčebná strategie	Vaskulární riziko
Snížení koncentrace LDL-C (omezení přesunu cholesterolu do extracelulárního prostoru cévní stěny)		
snížení příjmu cholesterolu v potravě	dietní opatření	mírně sníženo
snížení podílu absorbovaného cholesterolu (z potravy a z enterohepatálního cyklu)	ezetimib, fytosteroly v potravě	mírně sníženo
snížení syntézy cholesterolu (zejména v játrech)	statiny	výrazně sníženo
zvýšení katabolismu cholesterolu (konverzí na žlučové kyseliny)	pryskyřice	mírně sníženo
zvýšení vychytávání cholesterolu v LDL v játrech a v tkáních	inhibitory PCSK9	výrazně sníženo
snížení nabídky apoB100 k syntéze aterogenních LP	inhibitory PCSK9	výrazně sníženo
Zvýšení koncentrace lipoproteinu HDL (potenciace reverzního transportu z cévní stěny do jater)		
stimulace syntézy apoA1 (dominantního LP v HDL)	fibráty	mírně sníženo
snížení hypertriglyceridemie		
aktivace lipolýzy (aktivace lipoproteinové lipázy)	fibráty, ω3-NMK	mírně sníženo

LP – lipoprotein, apoB100 – apolipoprotein B 100, apoA1 – apolipoprotein A1, HDL – high density lipoproteins, lipoproteiny o vysoké hustotě, LDL – low density lipoproteins, lipoproteiny o nízké hustotě, PCSK9 – proteainová konvertáza subtilisin/kexinového typu 9, ω3-NMK – ω3-nenasycené mastné kyseliny

Abstinence od kouření

Porovnáme-li relativní význam základních rizikových faktorů aterosklerózy, pak kouření má největší dopad na vývoj aterosklerózy v periferním tepenném řečišti, hypertenze v mozkovém a dyslipidemie v řečišti koronárním. Proto u kuřáka s ICHDK je ukončení návyku prvořadým úkolem. Abstinence je, spolu s léčbou dyslipidemie, nejúčinnějším léčebným postupem. U nemocných se symptomatickým aterosklerotickým postižením snižuje mortalitu a morbiditu v následujících 5–10 letech o více než 60%. Vzhledem k tomu, že kouření nejen akceleruje vlastní aterosklerózu, ale též stimuluje trombogenezi a vznik cévních spasmů, klesá i bezprostřední riziko arotrombotické příhody.

Léčba kuřáckého návyku je obtížná a vyžaduje ze strany lékaře trvalou aktivitu. Řešíme *psychosociální* závislost (psychoterapií či antidepresivy, zejména bupropionem) i závislost *somatickou*, vyplývající z krátkodobé stimulace nikotinových receptorů $\alpha4\beta2$ v nucleus accumbens v mozku. Zde je na místě léčba agonisty těchto receptorů, které dlouhodobě stimulují a nevyvolávají abstinenci příznaky. Optimální léčbou je vareniklin (Champix) nebo nikotinová náhradní terapie (NNT) ve formě náplastí, žvýkaček či tzv. elektronických cigaret. Nutno však zdůraznit, že i u motivovaného nemocného není účinnost léčby velká: u abstinujícího kuřáka bez medikamentózní podpory se pohybuje kolem 10–20%, při léčbě vareniklinem se úspěšnost zvyšuje až ke 40% a při léčbě NNT činí 30–40%. Potenciace efektu bupropionem zvyšuje efekt o dalších asi 10%. Bupropion (Wellbutrin nebo Elontril) je výhodný i z jiného pohledu, díky jeho podobnosti s amfetaminem se snižuje chuť k jídlu, která bývá u abstinujících kuřáků zvýšena. I při vědomí méně než 50% úspěšnosti je nutno zdůraznit, že léčba až trojnásobně zvyšuje dosažení abstinence. Je proto na místě u každého kuřáka, zejména však u toho, který není schopen abstinovat spontánně a má známky somatické závislosti (např. nutkavou potřebu zapálit si do hodiny po probuzení či abstinenci příznaky při předchozích pokusech). Kuřáka dlouholetého a/nebo s opakovanými neúspěšnými pokusy o abstinenci od kouření raději svěříme do péče protikuřáckých poraden. Příslušní odborníci mají nejen teoretické znalosti, ale i praktické zkušenosti.

Úprava krevního tlaku

Arteriální hypertenze je dalším rizikovým faktorem, který významně ovlivňuje prognózu nemocných postižených aterosklerózou. Porucha tkáňové perfuze při zvýšeném periferním odporu, turbulentní proudění krve nebo dlouhodobá aktivace regulačních mechanismů vedou k endoteliální dysfunkci, ateroskleróze, riziku destabilizace plátu a trombogenezi. Zejména v mozkové cirkulaci hypertenze též zvyšuje riziko krvácení.

Léčebná strategie je postavena na *blokádě hyperaktivovaných regulačních mechanismů* (ACEI, sartany, blokátory aldosteronových receptorů a betablokátory či blokátory alfa a beta receptorů), na *snížení periferní cévní rezistence* (blokátory kalciového kanálu, ACEI, sartany, alfablokátory a centrální vazodilatancia), na *snížení objemu cirkulující tekutiny* (diuretika, blokátory aldosteronových receptorů) a na *úpravě případné hyperkinetické cirkulace* (betablokátory). U většiny hypertoniků kombinujeme antihypertenziva s různým mechanismem účinku. Tak dosáhneme nejen žádoucího efektu – optimálního krevního tlaku, ale správně zvolená kombinace též zlepšuje toleranci léčby.

■ **Tabulka 3.3** Rozdělení antihypertenziv podle dokladu o působení

Základní skupina	inhibitory ACE
	blokátory receptoru AT ₁ pro All (sartany)
	betablokátory
	blokátory kalciového kanálu
	diuretika a blokátory mineralokortikoidních receptorů
Vedlejší skupina	alfablokátory
	centrálně působící antihypertenziva

Společnou vlastností antihypertenziv je sice snížení krevního tlaku, cílem léčby však je především zlepšení prognózy. Z těchto důvodů dělíme skupinu na antihypertenziva *základní* řady, která mají jednoznačně dokumentován příznivý účinek na pokles morbidit a mortality, zatímco skupina *vedlejších* antihypertenziv má doložen pouze pokles krevního tlaku; prognostické studie nebyly provedeny. Základní skupinu preferujeme a teprve při nedosažení cíle, tj. optimálního krevního tlaku, doplňujeme antihypertenziva druhé (vedlejší) řady (tab. 3.3).

Vzhledem k tomu, že v antihypertenzním účinku se jednotlivé skupiny zásadním způsobem neliší (pokles tlaku se pohybuje kolem 10 mmHg pro systolický a kolem 5 mmHg pro tlak diastolický), volíme léčivo podle konkrétní situace u daného nemocného. Obecně však platí, že lékem první volby jsou zpravidla inhibitory ACE či sartany (zejména při intoleranci ACEI), obdobně jsou výhodné blokátory kalciového kanálu. Jako třetí lék do kombinace pak volíme diuretikum. U mladších hypertoniků, zejména se známkami vyšší sympatikonie a hyperkinetické cirkulace, jsou vhodné betablokátory.

Inhibitory ACE v léčbě hypertenze působí snížením periferní rezistence (poklesem aktivace receptorů AT₁ i zvýšením nabídky NO stimulací NO-syntázy bradykininem) a snížením objemu cirkulující tekutiny (útlumem aktivace jak receptorů mineralokortikoidních, tak receptorů AT₁, i zvýšením aktivity receptorů Mas a AT₂, resp. AT₄). Inhibitory ACE mají výhodu spolehlivého antihypertenzního efektu, jasně doloženého snížení rizika nejen cerebrovaskulárních a koronárních příhod, ale též poklesu mortality. Bonusem je příznivý vliv na snížení výskytu nově zjištěného diabetu a zlepšení kompenzace diabetu již přítomného. Nevýhodou je výskyt kašle. Bohužel asi u 10 % léčených je z těchto důvodů nutné převedení na jinou skupinu léků. Favority ve skupině jsou perindopril a ramipril – vedle výhodných farmakologických vlastností (zejména dlouhodobého efektu) mají nejlépe doložen příznivý účinek, nejen v léčbě hypertenze.

Sartany (blokátory receptoru AT₁) působí obdobně jako inhibitory ACE, nezvyšují pouze nabídku řady neu-

ropeptidů a bradykininu. Obdobně je přítomen pozitivní metabolický účinek. Doložen je spolehlivý dopad na snížení krevního tlaku a redukcii výskytu mozkových příhod, nicméně vliv na snížení příhod koronárních a mortality je doložen hůře. Velkou výhodou je dobrá snášenlivost, proto je aplikujeme zejména u nemocných s intolerancí inhibitorů ACE. Favority ve skupině jsou telmisartan, valsartan a kandesartan – mají nejlépe doložený příznivý účinek i dobré farmakologické vlastnosti.

U *blokátorů kalciového kanálu* v léčbě hypertenze je dobře doložený účinek na pokles krevního tlaku a výskyt atherotrombotických příhod. Antihypertenzní účinek je dán poklesem periferní rezistence. Metabolické působení je neutrální. Tolerance je mírně omezena nežádoucími mírnými otoky – zejména perimaleolárnými – a u non-dihydropyridinových blokátorů (verapamil a diltiazem) též negativně inotropním či dromotropním efektem. Nesporným favoritem je amlodipin; důvodem není pouze dlouhodobý účinek, ale nejlépe doložený efekt na zlepšení prognózy.

Na třetím místě ve výběru jsou *diuretika*, konkrétně diuretika distálního tubulu. Ta působí snížením cirkulujícího objemu a snížená hladina natria vede k vazodilataci. Jejich antihypertenzní účinek vynikne zejména v kombináční léčbě. Doložen je účinek na pokles mozkových příhod, byť kombinace inhibitoru ACE a blokátoru kalciového kanálu měla větší efekt než kombinace diuretika s betablokátozem. Určitou nevýhodou je zvýšení výskytu nově diagnostikovaného diabetu, z těchto důvodů jsou indikována diuretika především do kombináční léčby s inhibitory ACE či se sartany. Při volbě preferujeme indapamid a chlorthalidon, oba mají dlouhodobý efekt a dobře doloženou účinnost a snášenlivost. Indapamid, vedle aditivního vazodilatačního účinku, vykazoval menší dopad na vznik inzulinorezistence. Do skupiny diuretik jsou řazeny i *blokátory mineralokortikoidních receptorů*. Ty jsou vhodné zejména u nemocných s hypertenzí rezistentní či se sklonem k depleci kalia.

Betablokátory působí komplexně – snížením výdeje reninu (aktivity RAAS) a redukcí minutového srdečního výdeje. Mají relativně menší vliv na výskyt cerebrovaskulárních příhod, naopak dopad na snížení výskytu příhod koronárních a srdečního selhání patří k nejvyšším. Vedle hypertoniků s ICHS jsou betablokátory výhodné u mladých hypertoniků s hyperkinetickou cirkulací, naopak méně vhodné jsou jako lék první volby k léčbě hypertenze u seniorů. Dobře doložený efekt má a současně nejčastěji užívaný metoprolol, zde však nutno upozornit na velkou interindividuální variabilitu účinku při polymorfni biodegradaci. Stejně kvalitně doložený efekt v různých indikacích má bisoprolol, jeho výhodou je standardní účinek bez významné variability. U diabetiků

■ **Tabulka 3.4** Srovnání vlivu jednotlivých skupin antidiabetik na riziko aterosklerotických příhod

Léková skupina	Mechanismus účinku	Hmotnost	Makrovaskulární riziko	Preskripce
Inzulinové senzibilizátory				
biguanidy (metformin)	zvýšení citlivosti k inzulinu	snížení	snížení	bez omezení
glitazony – thiazolidindiony (pioglitazon)	zvýšení citlivosti k inzulinu	zvýšení	snížení	internista, diabetolog
Inzulinová sekretagoga				
deriváty sulfonylurey (glimepirid aj.)	déletrvající zvýšení sekrece inzulinu	zvýšení	nesníženo	bez omezení
glinidy (repaglinid, nateglinid)	krátkodobé zvýšení sekrece inzulinu	zvýšení	?	internista, diabetolog
inkretiny (liraglutid aj.)	zvýšení prandiální sekrece inzulinu a snížení sekrece glukagonu	snížení	snížení (liraglutid, semaglutid)	internista, diabetolog
inhibitory dipeptidyl-peptidázy 4 (DPP4)	inhibice degradace přirozených inkretinů (GLP-1 aj.)	neutrální	nesníženo	internista, diabetolog
Léky snižující hyperglykémii (zejm. postprandiální) jiným mechanismem				
inhibitory α -glukosidáz (akarboza)	zpomalení absorpce glycidů	neutrální	?	bez omezení
inhibitory SGLT2 – glifloziny (empagliflozin aj.)	inhibice reabsorpce glukózy z moči v proximálním tubulu ledvin	snížení	nesníženo	internista, diabetolog

či u osob s poruchou glycidového metabolismu (či s rizikem jejího vzniku) jsou vhodné betablokátory nesnižující citlivost k inzulinu, zejména karvedilol či nebivolol.

Vedlejší řada antihypertenziv je reprezentována dvěma skupinami přípravků – centrálně působícími antihypertenzivy interferujícími s presynaptickými α -adrenergními receptory (popř. spolu s imidazolinovými či serotoninovými receptory) a periferně působícími blokátory adrenergních receptorů α . Skupina antihypertenziv druhé řady má doloženo snížení krevního tlaku, chybí však studie prognostické. Z tohoto důvodu je jejich místo až při vyčerpání možností základní řady, anebo při využití jejich dalších přídatných vlastností (např. zlepšení vyprazdňování močového měchýře při užití periferně působících alfablokátorů).

Jak je naznačeno již v názvu oddílu, nesnažíme se pouze snížit krevní tlak pod hodnoty hypertenze (tj. pod 140/90), ale podle míry rizika aterosklerotické příhody upravujeme na optimální hodnotu. Zejména u výrazně rizikových skupin, jako jsou diabetici, se snažíme dosáhnout tlaku kolem 120/80 či nižšího. Přílišného poklesu se naopak obáváme u nemocných s myokardiální ischemií (zde se vyvarujeme poklesu zejména diastolického tlaku) či u nemocných s významnou orgánovou ischemií (CNS, končetin apod.).

Úprava glycidového metabolismu

Péče o diabetika již zdaleka není rezervována pro diabetologa. Stále více platí, že zejména v časných stádiích, ve fázi *vyšší glykémie nalačno* či *vyšší postprandiální glykémie*, by měl zasáhnout i lékař první linie, zejména však internista – angiolog či kardiolog. Včasná léčba (dietní opatření spolu s metforminem) může oddálit vývoj cukrovky.

V intervenci poruchy glycidového metabolismu sledujeme dva aspekty. Jedním je léčba vlastní poruchy, směřující k úpravě hyperglykémie, druhým je velmi důležitá intervence rizikových faktorů aterosklerogeneze; velká většina diabetiků totiž umírá nikoli na typické komplikace diabetu (zejména typu mikroangiopatie), ale na aterosklerotické příhody (makrovaskulární postižení). Nutno zdůraznit, že jak v léčbě dyslipidémie, tak hypertenze jsme v dosahování cílových hodnot TK a hladin lipidů u diabetika dvojnásob důslední! Totéž platí pro intervenci kouření a režimová opatření.

Při výběru antidiabetika dáváme přednost lékům s jasně doloženým příznivým efektem na prognózu. Zde jsou na prvním místě inzulinové senzibilizátory, z nich především *metformin*. Jeho předností je doložený efekt nejen na pokles glykémie, ale též na snížení mortality (zejména u osob s manifestací vaskulárního postižení). Nutno však

upozornit na nevhodnost podávání i stavů s rizikem kumulace kyseliny mléčné, tj. zejména při renální, respirační či kardiální insuficienci. Zde je alternativou pioglitazon; vzhledem k retenci tekutin není vhodný u srdečního selhání. Při výběru ostatních antidiabetik pomůže tabulka 3.4. Vzhledem k tomu, že u diabetu 2. typu je klíčovým postupem redukce hmotnosti, je uveden i efekt na hmotnost nemocného.

V léčbě diabetu platí, že efekt se dostaví až po řadě let, často po více než 10 letech. Údaje o vlivu léčby na snížení vaskulárního rizika tak nejsou absolutní. Většina studií trvala méně než 5 let, dlouhodobá data nejsou k dispozici. Při sledování rizika mikrovaskulárního postižení byl efekt pozorován též ve skupině sekretagog (např. u glimepiridu).

Závěrem nutno zdůraznit, že péči o nemocného s vaskulárním postižením a s poruchou metabolismu glycidů by měl zajistit již ve fázi vyšší glykemie nalačno každý lékař pečující o nemocného.

Tento oddíl byl zaměřen na přehled možností, jak účinně zpomalit, či lépe zastavit vlastní aterosogenezi intervencí základních rizikových faktorů. Přehledu postupů snižujících riziko trombotické okluze tepny či tromboembolie z destabilizovaného plátu je věnován samostatný oddíl (3.2.2 Antitrombotická léčba). Léčbě ICHDK vazomotorickými léčivými bude věnován oddíl 4.1.7 Konzervativní léčba ICHDK.

LITERATURA

1. Catapano LA, De Backer G, Wiklund O, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999–3058.
2. Piepoli MF, Hoes AW, Agewal S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315–81.
3. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2013;34:3035–87.

3.1.2 PRINCIPY LÉČBY VASKULITID

Vladimír Tesař, Zdenka Hrušková

MINIMUM PRO PRAXI

- Pro úspěšnou léčbu vaskulitid je zásadní včasné stanovení správné diagnózy.
- Léčba by měla být přizpůsobena typu a závažnosti onemocnění, s přihlédnutím k individuálním charakteristikám pacienta.
- Většina primárních vaskulitid je léčena imunosupresivní terapií, a to buď samotnými kortikosteroidy, nebo v kombinaci s jiným imunosupresivem.
- Stále častěji je využívána biologická terapie vaskulitid.
- Přístup k pacientovi s vaskulitidou by měl být vždy komplexní, ideální je spolupráce multioborového týmu. Kromě farmakoterapie mohou být využity plasmaféřezy, popř. terapie chirurgická či endovaskulární intervence.

Obecným předpokladem úspěšné léčby vaskulitidy je především **včasné stanovení správné diagnózy a časné zahájení adekvátní terapie.**

Pro velkou variabilitu klinických příznaků i relativní vzácnost nemusí být stanovení diagnózy systémové vaskulitidy jednoduché, vaskulitida může imitovat např. infekční či nádorové onemocnění. Kde je to možné, měla by být diagnóza vaskulitidy potvrzena biopsicky, ale zároveň by případné čekání na výsledek biopsie nemělo vést k prodloužení v terapii. Vzhledem k relativně nízké incidenci onemocnění se doporučuje, aby léčba byla vedena, nebo aspoň konzultována, v centrech s dostatečnou zkušeností s touto problematikou, která mohou nabídnout také široké spektrum vyšetřovacích metod a mají přístup k novým terapeutickým možnostem.

Přesná etiologie onemocnění byla zatím objasněna jen u malé části vaskulitid, u nichž je pak léčba zaměřena na vyvolávající příčinu (např. vysazení léku, které vedlo ke vzniku vaskulitidy, léčba infekce či malignity). Většinou je však nutno v léčbě vaskulitid využít *nespecifickou imunosupresivní terapii*.

A

Adsonův (skaleny) test 257
akcelerace 45
akrocyanóza 277
akutní končetinová ischemie 176
– terapie 178
akutní plicní embolie 300
Allenův test 32
alprostadil 155
altepláza 135, 309
amputace 166
analgetika 178
anatomie
– mezenteriální ischemie 189
– tepen horních končetin 157
anestezie 204
aneurysma 53, 217, 260
– karotid 202
– tepen dolních končetin 261
– tepen horních končetin 261
antiagregancia 120
antifosfolipidový syndrom 23
anti-GBM choroba 251
antihypertenziva 95
antikoagulační léčba
– chronické tromboembolické
plicní hypertenze 322
– tromboembolické nemoci 292
antikoagulancia 118
– pro parenterální použití 126
– pro perorální použití 126
aorta 210
– aneurysma 217, 219
– disekce 210, 214
– – typu A 235
– – typu B 237
– chirurgická léčba 232
– koarktace 221, 223
– náhrada oblouku 237
aortitida
– IgG4-asociovaná 230
– infekční 224, 226, 241
– izolovaná (hrudní) 230

– neinfekční etiologie 229
aPC rezistence 22
apixaban 129, 306
arteriální disekce 53
arteriální stenóza 46
arteriitidy 202
arteriografie tepen dolních
končetin 172
arteriovenózní píštěl 53
arteriovenózní zkraty 264
– terapie 265
aspirační embolektomie 179
aterogeneze 16
aterogenní lipidy 92
aterosklerotické pláty, stenózy
a okluze 17, 18, 43
azathioprin 100

B

balónková angioplastika 323
barevné dopplerovské mapování 40
Behçetova nemoc 231
bemiparin 126
bércový vřed 349
betablokátory 95
biomechanika nohy 173
biostimulační lampa 351
blokátory ADP receptorů 122
blokátory GP receptorů IIb/
IIIa 124
blokátory kalciového kanálu 95
blokátory trombinových receptorů
PAR-1 124
bolest 162, 191, 211, 218
Buergerova nemoc
viz thromboangiitis obliterans
bypass 113

C

cervikální tepny 202
– disekce 203
cestovní trombóza 339
cévní mozková příhoda 197

cilostazol 124, 154
ClariVein – mechanochemická
ablace 140
Coganův syndrom 232
CT angiografie (CTA) 62
cyklofosamid 99

D

dabigatran 129, 306
dalteparin 126
débridement 166
defekt na končetině 173
deficit Hagemanova faktoru XII 23
detektor rychlosti krevního
proudu 36
diabetes 144, 173, 201
diabetická angiopatie 169
diabetická mikroangiopatie 170
diabetická neuropatie 164, 169
dialyzační zkraty 266
digitální subtrakční angiografie 73
diosmin-hesperidin 118, 346
diuretika 95
dobutamin 313
dopplerovská sonografie 33, 36
– hodnocení efektu intervenčních
procedur 55
– kontinuální 39
– pulzní 39
– vyšetření arteriálního systému 44
dotazník sexuálního zdraví
muže 281
Dunbarův syndrom 259
duplexní ultrasonografie 35, 37,
172
– limitace 41
dvourozměrné zobrazení 37
dysfibrinogenemie 23
dyslipidemie 145, 201

E

edoxaban 129, 306
Ehlersův-Danlosův syndrom 228

ektazie 217
 embolektomie plicnice 314, 316
 embolie do končetinových tepen 176
 endarterektomie 113
 – karotického povodí 204
 endotel, stavba 17
 endovaskulární instrumentarium 102
 endovaskulární laserová technika 138
 endovaskulární léčba
 – onemocnění povrchových žil 137
 – plicní embolie 310
 – tromboembolická nemoc 297
 endovaskulární výkon 101
 enoxaparin 126
 erektilní dysfunkce 280
 erytromelalgie 278
 escin 118, 347
 externa 119
 extrakorporální membránová oxygenace 313

F

fibrinolytika 133
 fibromuskulární dysplazie 181, 202
 flebotrombóza horní končetiny 299
 fondaparinux 101, 126, 293, 307
 fotoakustická tomografie 84
 fotopletysmografie 77

G

gangréna 162
 gastrointestinální trakt
 – cévní zásobení 190
 – dysfunkce 192
 gastrany 129
 genetické faktory ICHDK 145
 glukokortikoidy 246
 glycidový metabolismus 96
 gravidita 335

H

Henochova-Schönleinova purpura 251
 heparin 306
 – nefrakcionovaný 126, 293
 – nízkomolekulární 126
 hesperidin 118
 hirudiny 126

historie české angiologie 11
 hluboká žilní trombóza 59, 285, 324
 – diagnostika 288
 – endovaskulární léčba 297
 – konzervativní (medikamentózní) léčba 291
 homocysteinemie 145
 hyperbaroxie 167
 hyperfibrinogenemie 21
 hyperspectral imaging 85
 hypertenze 144, 201
 hypokomplementemická urtikariální vaskulitida 251

Ch

chirurgická léčba
 – disekce aorty 235
 – koarktace a hypoplazie aorty 241
 – náhrady vzestupné aorty 234
 – obliterující aterosklerózy břišní aorty 240
 – oblouku aorty 233
 – proximální žilní trombózy dolní končetiny 299
 – výdutě torakoabdominální aorty 238
 – výdutí a disekcí vzestupné aorty 233
 – výdutí břišní aorty 238
 chirurgická nekrektomie 175
 chirurgická revaskularizace 113
 chronická tromboembolická plicní hypertenze 318
 – léčba 322
 chronické onemocnění povrchových žil 340
 – diagnostické postupy 342
 – farmakoterapie 345
 – chirurgická a endovaskulární léčba 347
 – kompresní léčba 344
 chronické žilní onemocnění 57

I

idarucizumab 306
 IgA vaskulitida 251
 imaging photopletysmography 84
 imunosupresiva užívaná v léčbě vaskulitid 98
 infekce 170, 173

infuzní flebitida 333
 inhibice trombinu 124
 inhibitor aktivátoru plasminogenu 1 23
 inhibitory ACE 95
 inspekce nohou 172
 intermitentní klaudikace 112
 intramurální hematoma 216
 intrastenotická rychlost 46
 intravitální kapilaroskopie 82
 ischemická cévní mozková příhoda 205
 ischemická choroba dolních končetin 142
 – diagnostika 147
 – klasifikace 146
 – konzervativní léčba 152
 ischemická choroba horních končetin 156
 – klasifikace 157
 ischemická noha 171
 ischemie myokardu 211

K

kapiláry nehtového lůžka 82
 karotické stenty 208
 karotické tepny 197
 – léčba aterosklerotického postižení 199
 kavální filtry 330
 Kawasakiho choroba 252
 klopidogrel 122
 kmenové buňky 167
 kolaterální cirkulace 47
 kolaterální oběh 222
 kompartment syndrom 179
 komplex intimy a medie 42
 kompresivní bandáž 344
 kompresivní léčba 118
 kompresivní syndrom a. poplitea 258
 kompresivní syndromy 256
 kortikosteroidy 98, 99
 kostoklavikulární manévry 257
 kotníkové tlaky 172
 kotníkový index 33
 kouření 94, 117, 144, 201
 krevní tlak 94 viz též hypertenze
 kritická končetinová ischemie 112, 161
 – klasifikace 163

- léčba 165
 - krycí prostředky 349
 - kryoablace 140
 - kryoglobulinemická vaskulitida 251
 - kumariny 306, 346
 - kyanakrylát 140
 - kyselina acetylsalicylová 120
 - kyselina askorbová 118
- L**
- laboratorní vyšetření
 - při onemocnění tepen 85
 - při onemocnění žil 86
 - laminarita proudění 46
 - laser-dopplerovské mapování toků 83
 - laser-dopplerovské „speckle“ snímání toků 83
 - laser-dopplerovský průtokoměr 83
 - lázeňská léčba 117
 - léčba
 - antitrombotická 119
 - chirurgická 136
 - ischemie horních končetin 160
 - tepenných onemocnění 92
 - žilních onemocnění 117
 - lipedém 362
 - lipoprotein (a) 23
 - livedo reticularis 277
 - Loeysův-Dietzův syndrom 229
 - lokální léčba defektů 165
 - lokální trombolytická léčba 297
 - lokální trombolýza 178
 - lymfedém 358
 - léčba 360
 - lymfodrenáž 360
 - lymfoscintigrafie v diagnostice lymfedému 89
- M**
- magnetická rezonance 70
 - malformace
 - arteriovenózní 269
 - cévní 270, 273
 - Marfanův syndrom 227
 - Mayův-Thurnerův syndrom 285
 - mediokalcinóza 170
 - mechanická destrukce varixů 140
 - metformin 96
 - methotrexát 99
 - mezenteriální ischemie 189
 - endovaskulární léčba 194
 - chirurgická léčba 195
 - migrující tromboflebitida 333
 - mikrocirkulace 80
 - Mondorova choroba 333
 - morfologie průtokových křivek 172
 - moyamoya 202
- N**
- nadroparin 126, 306
 - naftidrofuryl 124, 152
 - námahová dušnost 319
 - nefrakcionovaný heparin 126
 - neurostimulace 167
 - nízkomolekulární heparin 126, 293
 - nová perorální antikoagulancia 293, 306
- O**
- odlehčení nohy 173
 - onkologický screening 87, 335
 - optical coherence tomography 84
 - ortogonální polarizační spektrální zobrazení 82
 - oscilometrická metoda 35
 - ošetření párou 139
 - ověření klaudikační vzdálenosti (treadmill) 35
 - oxygenoterapie 313
- P**
- palpace a auskultace tepen 32
 - patofyziologie základních vaskulárních onemocnění 16
 - penetrující aortální vřed 216
 - pentoxifylin 155
 - periaortitida 230
 - periferní tepny 260
 - perkutánní mechanická trombektomie 297
 - perkutánní transluminální angioplastika 297
 - Perthesův test 36
 - perzistující embryonální žily 272
 - photoacoustic (optoacoustic) tomography 84
 - plasmaferézy 100
 - plasmin 133
 - pletysmografie 76, 84
 - tepenného systému 77
 - žilního systému 78
 - plicní embolie 300
 - antikoagulační léčba 305
 - endovaskulární léčba 310
 - podpurná léčba 312
 - trombolytická léčba 308
 - plicní infarkt 300
 - plicní vazodilatancia 313
 - podtlaková terapie 351
 - polohování končetin 117
 - polohové manévry 256
 - polohový test 32
 - polyarteriitis nodosa 252
 - poruchy příjmu potravy 192
 - poststenotické změny proudění 47
 - posttrombotický syndrom 324
 - pozitronová emisní tomografie 65
 - prasugrel 122
 - protamin 126
 - přístrojová kompresní léčba 351
 - pseudoaneurysma 53, 260
 - pulzatilita 45
 - proximální změny 47
- R**
- radiofarmaka 66
 - radiofrekvenční ablace 139
 - Raynaudův fenomén 274
 - sekundární 275
 - terapie 276
 - receptor pro protein, dysfunkce 23
 - rekanalizace chronických uzávěrů hlubokých žil 327
 - renální tepny 180
 - aneurysmata 182
 - arteriovenózní zkrat 183
 - aterosklerotické postižení 183
 - disekce 182
 - chirurgická revaskularizace stenózy 186
 - retepláza 135, 310
 - revaskularizace 113, 165, 175
 - mezenteriální ischemie 193
 - u stenotického postižení renálních tepen 186
 - rezistence 45
 - režimová léčba 117
 - rituximab 100
 - rivaroxaban 129, 306
 - Roosův test 257
 - Ruscus aculeatus 118, 346

S

safenopopliteální junkce 137
 sartany 95
 segmentární měření tlaků 34
 septická (supurativní)
 tromboflebitida 333
 slepení cév 140
 speckle reduction imaging 38
 sport 117
 srdeční selhání 211
 stáza krevního proudu 20
 stenózy
 – arteria vertebralis 49
 – karotických tepen 47, 205
 – periferních tepen 51
 – renálních tepen 51
 sulodoxid 132
 sympatektomie 167
 syndrom
 – antifosfolipidový 23
 – Coganův 232
 – diabetické nohy 168, 174
 – Dunbarův 259
 – Ehlersův-Danlosův 228
 – horní hrudní apertury 256
 – kompartment 179
 – kompresivní 256
 – kompresivní, a. poplitea 258
 – Loeysův-Dietzův 229
 – Marfanův 227
 – Mayův-Thurnerův 285
 – moyamoya 202
 – pánevní kongesce 352, 356
 – posttrombotický 324
 – systémové zánětové odpovědi 24
 systémové choroby pojiva 227

T

Takayasuova arteriitida 246
 tekutinová bilance 312
 tenektepláza 135, 310
 termografie 84
 thromboangiitis obliterans 254
 tikagrelor 123

tinzaparin 306
 tlak na palcích nohy 34
 transkutánní měření kyslíku 84,
 173
 tranzitorní ischemická ataka 197
 Trendelenburgův test 36
 tripple rule-out 64
 trombektomie 311
 tromboembolická nemoc
 – primární profylaxe 336
 – speciální doporučení 337
 trombofilie 20
 – autoimunitní 24
 – druhotné 23
 – primární 21
 – při nádorovém bujení 25
 – při zánětlivé reakci 24
 – v těhotenství 25
 tromboflebitida 59
 trombogeneze v žilním systému 20
 trombóza
 – hluboká žilní viz hluboká žilní
 trombóza
 – in situ 176
 – povrchových žil 333
 – v graviditě 335

U

ulcerace 162, 170, 349
 – terapie 173
 ulcus cruris venosum 348
 ultrasonografie 35, 81
 ultrazvukové sondy 37
 útlakové syndromy 54
 uzávěr aneurysmatu popliteální
 tepny 177

V

valveless syndrome 272
 varikokéla 352
 varixy 136
 – mechanická destrukce 140
 – perineální, vulvární
 a hypogastrické 353

vaskulární malformace 269
 vaskulární porucha erekce 283
 vaskulitidy 27, 243
 – ANCA-asociované 30, 249
 – cév malého kalibru 248
 – cév středního kalibru 252
 – cév velkého (a středního)
 kalibru 28, 244
 – imunokomplexové 29, 250
 – léčba 97
 vazodilatancia 118
 vazospasmy 274
 velkobuněčná arteriitida 244
 venoaktivní léky 118, 345
 ventilačně-perfuzní scintigrafie
 plic 320
 ventilační podpora 313
 vertebrální tepny 201
 viscerální tepny 189
 vizualizace krevního toku 38
 vorapaxar 124
 vyšetření v angiologii 32

W

warfarin 128, 293

X

xabany 131

Z

zevní komprese 351
 zobrazení
 – tepenného systému,
 dvourozměrné 42
 – žilního systému 56

Ž

žilní reflux 57, 78
 žilní tromboembolická nemoc 286,
 330 viz též hluboká žilní
 trombóza
 žilní trombóza 20