

Univerzita Karlova v Praze
Pedagogická fakulta
Katedra biologie a environmentálních studií

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Nemoci srážlivosti krve se zaměřením na Severní Čechy
Coagulopathies in the North Bohemia Region
Claudie Kucerová

Vedoucí práce: RNDr. Edvard Ehler, Ph.D.
Studijní program: Specializace v pedagogice
Studijní obor: Biologie, geologie a environmentalistika a Chemie se zaměřením na
vzdělávání

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci na téma Nemoci srážlivosti krve se zaměřením na Severní Čechy vypracovala pod vedením vedoucího práce samostatně za použití v práci uvedených pramenů a literatury. Dále prohlašuji, že tato práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Praha, 8. 4. 2015

.....

podpis

Touto cestou bych chtěla poděkovat svému vedoucímu práce panu RNDr. Edvardu Ehlerovi Ph.D. za jeho čas, ochotu a cenné rady, které mi poskytnul při vypracování mé bakalářské práce. Dále mé poděkování patří paní primářce hematologického oddělení nemocnice v Chomutově MUDr. Vladimíře Kaškové za poskytnutí materiálů a potřebných informací.

ANOTACE

Bakalářská práce Nemoci srážlivosti krve se zaměřením na Severní Čechy je prací rešeršní. Je rozdělena na dvě části. V první části se práce věnuje hemostáze, jejímu rozdělení, mechanismům a patofyziologii. Soustředila jsem svou pozornost na krvácivé stavy, především koagulopatie, trombotické stavy a trombofilní stavy. Druhá část je zaměřená na Severní Čechy, konkrétněji tedy na Ústecký kraj. Obracím zde pozornost na výskyt nejvýznamnějších onemocnění v Ústeckém kraji. Konkrétně tedy na výskyt hemofilie, von Willebrandovy choroby, trombózy a trombofilie.

KLÍČOVÁ SLOVA

srážlivost krve, plazmatické koagulační faktory, hemofilie, von Willebrandova choroba, trombofilie, trombóza

ANNOTATION

My bachelor thesis Coagulopathies in the North Bohemia region is the summary of literature search. The thesis is divided into two parts. The first part is dedicated to hemostasis, its classification, mechanisms and pathophysiology. I focused my attention on bleeding disorders, especially on coagulopathies, thrombotics and thrombophilia. The second part is focused on North Bohemia, more specifically on Ústí nad Labem region. I am turning attention to the occurrence of major diseases in the Ústí Region. Specifically the occurrence of hemophilia, von Willebrand disease, thrombosis and thrombophilia.

KEYWORDS

coagulation, plasmatic coagulation factors, hemophilia, von Willebrand disease, thrombophilia, thrombosis

Obsah

1	Úvod	6
2	Hemostáza	7
2.1	Vývoj hemostázy v závislosti na věku	7
2.1.1	Fetální a neonatální hemostáza	7
2.1.2	Hemostáza v dětském věku	7
2.1.3	Hemostáza pozdního věku	8
2.2	Mechanismy hemostatických procesů	8
2.2.1	Primární hemostáza	8
2.2.2	Plazmatický koagulační systém	9
2.2.3	Fibrinolytický systém	11
2.2.4	Inhibitory krevního srážení	11
2.3	Patofyziologie hemostázy	12
2.3.1	Krvácivé stavy	12
2.3.2	Trombotické stavy	27
2.3.3	Trombofilní stavy	31
2.3.4	Farmakoterapie trombotických a trombofilních stavů	38
2.4	Zaměření na Severní Čechy	41
2.4.1	Hemofilie a von Willebrandova choroba	41
2.4.2	Trombóza a trombofilie	44
3	Závěr	45
4	Seznam použitých informačních zdrojů	47

1 Úvod

Tématem této práce jsou nemoci srážlivosti krve se zaměřením na Severní Čechy. Toto téma jsem si vybrala, protože obor hematologie je mi velmi blízký a chtěla bych se o problematice srážlivosti krve dozvědět více i z hlediska regionu, ve kterém bydlím. Ráda bych tuto práci rozdělila do dvou částí, přičemž část první bude rešeršní a část druhá bude shrnovat poznatky o dané problematice v daném regionu.

Cílem mé práce je charakterizovat hemostázu, její principy, složky a také patofyziologii hemostázy. Téma nemoci srážlivosti krve je velmi obsáhlé, proto se nebudu moci věnovat všem chorobám a zaměřím se na vybrané kapitoly. Dále se budu snažit charakterizovat vybrané nemoci srážlivosti krve a popsat jejich klinické projevy, genetický základ, příčiny, prevenci, výskyt, dělení, léčbu a další.

V druhé části bude mým cílem prozkoumat četnost výskytu onemocnění srážlivosti krve v regionu Severních Čech, konkrétně v Ústeckém kraji. Data mi poskytne hematologické oddělení nemocnice v Chomutově. Budu se snažit tato shromážděná data dále analyzovat a stanovit četnost konkrétních onemocnění v populaci, zasažené věkové a genderové kategorie. Dále bych se ráda pokusila o vytvoření kazuistiky. Stručně bych charakterizovala jeden, či více případů léčby pacienta s poruchou srážlivosti krve.

2 Hemostáza

Hemostáza zajišťuje zachování krevního oběhu a zachování krve v tekutém stavu a je proto nepostradatelným mechanismem pro život organismu. Cévní stěna odděluje krev od vnějšího prostředí a chrání jí před unikáním. Hemostatický mechanismus se spouští při porušení cévní výstelky. Jeho základem je výstavba krevní sraženiny, která slouží k uzavření porušené cévy. Hlavním úkolem krevního srážení je tedy zabránění krvácení.

Pokud bychom odebrali krev do zkumavky, mohli bychom pozorovat, že se krev do několika málo minut začne srážet. Vznikne červená rosolovitá hmota, z ní se během několika hodin bude vylučovat žlutá, průhledná tekutina, ve které již nejsou obsaženy srážlivé faktory. Tato žlutá tekutina se nazývá krevní sérum. Objem krevní sraženiny se začne zmenšovat a ze sraženiny vzniká tuhý a pružný krevní koláč, kterému se říká krevní koagulum (Pecka, 1995).

Hemostáza je velmi složitý proces, který souvisí s celou řadou pozitivních, ale i negativních zpětných vazeb. Důležitou součástí hemostázy je hemokoagulace, což je „soubor mechanismů, při kterých se zejména uplatňuje plazmatický koagulační systém“ (Pecka, 2004).

2.1 Vývoj hemostázy v závislosti na věku

Hemostáza je proces, který se v průběhu vývoje dynamicky mění. Prochází různými stádii a podle toho rozlišujeme hemostázu fetální a neonatální, hemostázu dětského věku, hemostázu dospělosti a hemostázu ve stáří.

2.1.1 Fetální a neonatální hemostáza

Fetální a neonatální hemostáza není vyzrálá. Koagulační proteiny se začínají syntetizovat ve fetu kolem 10. týdne. Kolem 19.-29. týdne její koncentrace stoupá na $\frac{1}{3}$ až $\frac{1}{2}$ hodnoty, která je po narození. Po narození koncentrace koagulačních faktorů stále stoupá. Po 6 měsících se jejich hodnoty přibližují k hodnotám dospělého člověka.

2.1.2 Hemostáza v dětském věku

Hemostáza v dětském věku je již velmi podobná hemostáze dospělého člověka, ale i přes to se vyskytují odlišnosti, například hodnota vitamínu K je o 20% nižší. Již zůstává zachována hemostatická rovnováha, je však velmi křehká.

2.1.3 Hemostáza pozdního věku

Hemostázou pozdního věku rozumíme hemostázu dospělého člověka staršího 50 let. Hladiny některých faktorů se se stoupajícím věkem velmi mění. Stoupají hladiny fibrinogenu, faktoru VIII. Naopak u jiných faktorů dochází ke snížení jejich hladiny. Takovými faktory jsou protrombin, faktor X (Pecka, 2004).

2.2 Mechanismy hemostatických procesů

Základní systémy krevního srážení jsou velmi úzce propojeny mezi sebou, a také s dalšími reaktivními systémy organismu. Doc. Miroslav Pecka rozlišuje čtyři základní mechanismy hemostázy: primární hemostázu, plazmatický koagulační systém, fibrinolytický systém a inhibitory krevního srážení (Pecka, 2004).

2.2.1 Primární hemostáza

Primární hemostáza je proces, při kterém se vytváří primární cévní zátka, která je agregátem krevních destiček. Vznik agregátu je umožněn díky schopnosti krevních destiček adherovat ke smáčivé ploše, a také díky jejich schopnosti navzájem agregovat (Indrák a kol., 2006). Utvoření primární cévní zátky začíná přilnutím krevních destiček k receptorům kolagenních vláken membrány cévní stěny. Přilnutí je možné díky reakci mezi receptorem kolagenního vlákna a receptorem membrány krevní destičky prostřednictvím von Willebrandova faktoru.

Dále v procesu primární hemostázy následuje agregace neboli shlukování krevních destiček. Tato agregace je umožněna interakcí mezi destičkovým membránovým receptorem, fibrinogenem a von Willebrandovým faktorem. Zatímco adhezní reakci spouští malé množství adenosin difosfátu (ADP), tak proces agregace je vyvolán velkým množstvím endogenního ADP. Agregaci však může vyvolat také trombin, kolagen, adrenalin, kyselina arachidonová a další látky, které mohou být použity při laboratorním testování agregability destiček. Při agregaci krevních destiček hrají důležitou roli kromě membránových receptorů i další změny. Krevní destičky mění svůj tvar a stávají se amorfními.

Další důležitou vlastností destiček je retraktibilita, čili schopnost smrštění primární cévní zátky. Vrcholem primární hemostázy je vznik destičkového agregátu (Penka a kol., 2011). Za těchto podmínek by však krevní proud narušil a lehce odstranil křehkou zátku tvořenou pouhým agregátem krevních destiček. Z toho důvodu dochází

k zpevnění primární zátky fibrinovou sítí a tak vzniká zátka definitivní (Indrák a kol., 2006).

2.2.2 Plazmatický koagulační systém

Plazmatický koagulační systém je druhým systémem hemostázy. Prof. Rokyta definuje plazmatický koagulační systém jako soubor reakcí, při kterých dochází k přeměně rozpustné bílkoviny fibrinogenu na nerozpustný fibrin (Rokyta a kol., 2000). Postupně se přeměňuje fibrinogen na fibrin, který se mění na fibrinové monomery, které samovolně polymerují. Polymery fibrinu vytvářejí kovalentní vazby a vzniká nerozpustný fibrin, který vytváří síť vláken, které slouží k zachycení krevních buněk a vzniká definitivní krevní zátka.

Koagulační faktory. „*Mezinárodní komise pro názvosloví koagulačních faktorů sjednotila jejich názvy tak, že doporučila označovat jednotlivé faktory římskými čísly, podle časové posloupnosti jak byly objeveny. Aktivované formy se označují indexem a*“ (Pecka, 2004). Koagulační faktory jsou proteiny, které se vyskytují v krevní plazmě, většina z nich je tvořena v játrech a některé ke své syntéze potřebují vitamín K. Většina z nich se v krevní plazmě vyskytuje v malých koncentracích s výjimkou faktorů I a II. Jsou v plazmě přítomny v podobě proenzymu mimo tkáňového faktoru. K tomu, aby mohly správně fungovat je zapotřebí proteolytického štěpení, při kterém se původní proenzym mění v koagulačně aktivní enzym. Pouze faktor VIIa se vyskytuje v aktivní formě. Nepřítomnost, snížení, nebo nedostatečná funkce většiny faktorů má za následek krvácivé projevy.

Faktor I (Fibrinogen). Fibrinogen se vyskytuje v krevní plazmě a v granulích krevních destiček. Jeho syntéza probíhá v játrech. Fibrinogen je substrátem pro trombin, plazmin a může být štěpen i trombinu podobnými enzymy (hadí jedy). Hraje významnou roli při agregaci krevních destiček. Při cévním poškození, akutní infekci, infarktu myokardu se zvýší produkce fibrinogenu v játrech na 3-5 násobek původní hodnoty.

Faktor II (Protrombin). Molekula protrombinu je tvořena 532 aminokyselinami. Syntéza probíhá v játrech za účasti vitamínu K. Protrombinázou se protrombin mění na trombin (F IIa). Trombin má funkci koagulační i inhibiční. Jeho

funkcí je štěpení fibrinogenu na fibrin, aktivace F IX a XIII, aktivace trombocytů, a dále hraje významnou roli při procesech zánětů a hojení.

Faktor III (Tkáňový faktor - TF). Tento membránový protein se vyskytuje na povrchu mnoha buněk. Vyskytuje se v membráně endoplazmatického retikula. Je syntetizován zcela funkční. Molekula tkáňového faktoru je tvořena 263 aminokyselinami. TF má velký význam při vzniku hyperkoagulačních a trombotických onemocnění. Účastní se angiogeneze a růstu a metastazování tumorů.

Faktor IV (Kalcium). Vápenaté kationty jsou potřebné pro mnoho reakcí v systému hemostázy. F IV se uplatňuje při tvorbě inhibičních komplexů.

Faktor V (Proakcelerin). Je syntetizován v játrech a megakaryocytech. Vyskytuje se v plazmě a v α granulích krevních destiček. Jeho funkce spočívá v tom, že spolu s fosfolipidy a vápenatými kationty urychluje proteolytické štěpení protrombinu.

Faktor VI. Tento faktor má pouze historický význam. Je uváděn pouze proto, aby byla zachována posloupnost vzniku číselného označení. Bylo dokázáno, že tento faktor se u člověka nevyskytuje a že se vyskytuje pouze u hovězího dobytka (Pecka, 2004).

Faktor VII (Prokonvertin). Má velmi krátký biologický poločas (4-6 hodin). Jeho syntéza probíhá v játrech, které jsou jeho zdrojem. Je sám schopen proteolýzy a může štěpit faktor X. Aktivita tohoto faktoru stoupá s přibývajícím věkem a v těhotenství (Penka a kol., 2011).

Faktor VIII (Antihemofilický faktor A). Jeho biologický poločas je asi 15-20 hodin. Vyskytuje se v plazmě, kde je vázán na von Willebrandův faktor. Takto vzniklý komplex chrání F VIII před jeho biologickým štěpením. Nízká hladina, nebo nedostačující funkce F VIII vede ke krvácivému onemocnění – hemofilii A.

Faktor IX (Christmas faktor). Jeho biologický poločas je 24 hodin. Syntéza probíhá v játrech za účasti vitamínu K. Aktivní forma se účastní aktivace přeměny protrombinu na trombin. Nízká hladina, nebo nedostačující funkce F IX vede ke krvácivému onemocnění – hemofilii B.

Faktor X (Faktor Stuarta-Prowerové). Jeho syntéza probíhá v játrech a je vázána na vitamin K. Je součástí komplexu, který katalyzuje vznik trombinu z protrombinu.

Faktor XI. Jeho biologický poločas je 60-80 hodin. V krvi se vyskytuje v neaktivní formě. Váže se ke krevním destičkám, ale tento F XI není totožný s F XI, který koluje v plazmě.

Faktor XII (Hagemanův faktor). Vzniká v játrech a nachází se v plazmě i v séru. Prakticky se tento faktor *in vivo* při koagulaci vůbec neuplatňuje (Kvasnička, 2003).

Faktor XIII. Vyskytuje se v plazmě navázán na molekulu fibrinogenu, v krevních destičkách, monocytech, v placentě a v játrech. Jeho aktivní forma stabilizuje fibrinovou sraženinu. Dále se účastní hojení ran a při udržení plodu v době gravidity (Pecka, 2004).

2.2.3 Fibrinolytický systém

Třetím mechanismem hemostázy je fibrinolytický systém. Prof. Miroslav Penka vysvětluje fibrinolytický systém jako sofistikovanou síť aktivátorů a inhibitorů, které jsou propojeny řadou pozitivních i negativních zpětných vazeb, zajišťujících regulaci rovnováhy v systému (Penka a kol., 2009). Klíčovým enzymem fibrinolýzy je plazminogen, který je aktivován na plazmin. Fibrinolytický systém zastává důležitou úlohu při regulaci fluidokoagulační rovnováhy, při modulaci imunitní odpovědi angiogeneze, což je proces tvorby nových kapilár. Dále se podílí na remodelaci cév.

2.2.4 Inhibitory krevního srážení

Posledním mechanismem hemostázy jsou inhibitory krevního srážení. Po skončení všech procesů, které se účastnily na koagulaci, dojde k masivnímu zesílení prvotního aktivačního impulsu. Tyto po sobě jdoucí reakce by mohly mít za následek nadměrné srážení krve, ucpání cév, a mohly by vést až ke smrti. Proto je důležité, udržovat dynamickou hemokoagulační rovnováhu. „*Inhibitory krevního srážení jsou přirozené složky krve, které tlumí antikoagulačními mechanismy proces jejího srážení vyvolaný plazmatickým koagulačním systémem a fibrinolýzou*“ (Pecka, 2004). Inhibitory

tedy slouží k zamezení nekontrolovatelného srážení krve a k udržení dynamické hemokoagulační rovnováhy.

2.3 Patofyziologie hemostázy

Výsledkem normálního fungování cévní stěny, trombocytů a plazmatických činitelů, mezi které patří koagulační, fibrinolytický systém a jejich aktivátory a inhibitory, je vytvoření hemostatické rovnováhy. V případě narušení hemostatické rovnováhy může dojít v organismu k nežádoucím stavům, mezi které řadíme krvácivý, trombotický a trombofilní stav.

2.3.1 Krvácivé stavy

Pro krvácivé stavy jsou typické samovolné krvácivé projevy nebo krvácení, které svou intenzitou neodpovídá podnětům, které ho vyvolaly.

Koagulopatie

„Koagulopatie jsou krvácivé stavy, u kterých je příčinou krvácení snížená koncentrace nebo aktivita plazmatických koagulačních faktorů.“ (Pecka, 2004). Často se koagulopatie projevuje samovolným krvácením a to nejčastěji do tkání a kůže a vznikají hematomy či sufúze. Koagulopatie může nastat při snížení hladiny, či při absenci jednoho nebo více hemokoagulačních faktorů. Dále může nastat, pokud má hemokoagulační faktor rozdílnou molekulární stavbu nebo při zvýšených hladinách inhibitorů. Koagulopatie rozdělujeme podle jejich původu na vrozené a získané.

Vrozené koagulopatie

Vrozené koagulopatie jsou dědičné choroby, způsobené absencí nebo defektní funkcí daného koagulačního faktoru. Doc. Pecka řadí mezi vrozené koagulopatie hemofilii a von Willebrandovu nemoc (Pecka, 2004). Avšak podle prof. Penky je von Willebrandova nemoc vrozenou krvácivou chorobou, kterou, pokud není sdružena s poruchou faktoru F VIII, by bylo správnější řadit mezi poruchy primární hemostázy (Penka a kol., 2009).

Hemofilie je rozšířena po celém světě. Ve 40. letech 20. století byla průměrná délka života člověka postiženého hemofilií 16,5 roku. První pokusy o léčbu hemofilie proběhly v 50. letech a v roce 1952 byla zjištěna podstata hemofilie. Na základě tohoto poznatku rozlišujeme hemofilii A a B. Hemofilie A je způsobena vrozeným

nedostatkem nebo nedostačující funkcí F VIII. Hemofilii B naproti tomu způsobuje vrozený nedostatek nebo nedostačující funkce F IX. Dědičnost a klinické projevy obou druhů hemofilie jsou stejné. Incidence hemofilie A v populaci je 1 nemocný na 5-10 tisíc narozených chlapců. Incidence hemofilie B je 1 nemocný na 30-50 tisíc. Nejznámějším hemofilikem v historii byl ruský carevič Alexej a nejznámější přenašečkou britská královna Viktorie (Penka a kol., 2009). Podle stupně poškození koagulační aktivity F VIII nebo F IX se hemofilie dělí na hemofilii těžkou (<1%), středně těžkou (1-5%) a lehkou (5-40%). Fyziologické hladině koagulační aktivity F VIII a F IX se rovná 50-150% (Penka a kol., 2011).

Klinické projevy hemofilie

Hemofilie A i B se projevuje hlavně samovolnými opakovanými krváčovými stavy. Jsou to zejména krvácení hluboká. U těžké hemofilie se obvykle objeví během druhého roku života kloubní krvácení a dochází průměrně jedenkrát měsíčně k samovolnému krvácení do kloubů a 1-2krát do roka ke krvácení do svalů. U těžké formy hemofilie se také může vyskytovat hematurie, neboli výskyt krve v moči, krvácení do zažívacího traktu a velmi vážné mozkové krvácení. U středně těžké formy hemofilie většinou nedochází k samovolnému krvácení, ale může docházet ke kloubně svalovému krvácení. U lehké formy hemofilie dochází ke krvácení jen při úrazech, nebo při stomatologickém či chirurgickém zákroku.

Genetický základ hemofilie

Dědičnost obou typů hemofilie je gonozomálně recesivní, vázaná na pohlavní chromozom X. Ženy touto chorobou netrpí, jsou pouze přenašečkami. Pokud žena (XX) zdědí jeden chromozóm X defektní, druhý párový chromozóm X pokryje spotřebu F VIII. Pokud muž (XY) zdědí defektní chromozóm X, rozvine se hemofilie. Proto pro diagnostiku hemofilie hraje významnou roli rodinná anamnéza.

Léčba hemofilie

Kauzální léčba neexistuje, existuje pouze léčba substituční. To znamená, že krvácení se léčí krevními deriváty. U hemofilie A jsou pacientovi podávány koncentráty F VIII, pacientovi s hemofilií B jsou podávány koncentráty F IX. Dávka podávaných koncentrátů je závislá na stupni krvácení a jeho lokalizaci. Díky tomuto typu léčby, který je velmi účinný, se průměrná délka života hemofiliků dostala až na průměrnou

délku života v populaci. U lehké formy hemofilie se mohou používat antifibrinolytika jako podpůrná léčba s výjimkou hematurie. Při lehké hemofilii A lze k léčbě použít tak antidiuretický hormon, který uvolňuje endogenní F VIII.

Komplikace léčby hemofilie

Při léčbě může u části hemofiliků dojít ke komplikacím. Vytvářejí se protilátky proti F VIII či F IX, jedná se o reakci imunitního systému na nevlastní faktor. Takto vzniklá protilátka se naváže na molekulu daného faktoru a zabraňuje mu v jeho funkci při srážení krve. Nejvyšší riziko vzniku této komplikace je u těžké hemofilie A.

Mohou nastat také ortopedické komplikace, ale nejedná se o komplikace terapie, nýbrž o komplikace průběhu onemocnění. Časté krvácení do kloubů způsobuje jejich nevratné poškození a může dojít ke vzniku hemofilické artropatie. To může vést až k potřebě implantace celé kloubní protézy.

Přestože se dnes medicína velmi věnuje nejrůznějším úpravám plazmatických koncentrátů koagulačních faktorů, nelze na sto procent vyloučit riziko nákazy chorobou, která se přenáší krví (HIV, hepatitida, parvoviry a další) ani riziko vzniku alergické reakce. Z těchto důvodů se pro léčbu používají koncentráty F VIII a F IX, které jsou vyrobeny na zvířecích tkáňových kulturách (Penka a kol., 2011), ale také i faktory vyrobené rekombinantně (například Advate).

Genová terapie hemofilie

Lékařští výzkumníci ve Velké Británii v roce 2011 provedli úspěšnou léčbu šesti pacientů trpících hemofilií typu B tím, že je naočkovali správnou formou defektního genu. Ukázalo se to jako důležitý mezník v problémové oblasti genové terapie. Tato léčebná metoda se dlouhou dobu potýkala s nezdary. Genová terapie slavila dílčí úspěchy v případech velmi vzácných nemocí, avšak v roce 1999 nastal úpadek této terapie, kdy jejím následkem zemřel pacient během klinických testů na University of Pennsylvania. V jiných případech při léčbě selhání imunity způsobila u některých pacientů výskyt rakoviny.

Základní myšlenkou genové terapie je nahrazení defektního genu jakékoliv genetické poruchy jeho neporušenou verzí. Avšak v praxi to přináší několik problémů. Prvním problémem genové terapie bylo nalezení způsobu, jak dopravit správnou formu genu do těla. To bylo nakonec vyřešeno aplikováním genu pomocí viru, kterému je

tento gen předán. Imunitní systém je však často proti těmto virům až příliš účinný a stihne je zničit dříve, než dojde k nahrazení špatného genu.

Úspěchu v léčbě hemofilie B genovou terapií bylo dosaženo v průběhu let několika výzkumnými skupinami po celém světě. Virus se správnou formou genu pro koagulační faktor IX byl připraven v St.Jude Children's Research Hospital v Memphisu. Pacient byl vybrán a léčen v Anglii týmem, který vedl doktor Amit C. Nathwani z University College London, zatímco imunitní reakce sledovali výzkumníci z Children's Hospital of Philadelphia.

Léčba pomocí genové terapie je výhodná i z hlediska nákladů na léčbu. Léčba jednoho pacienta koncentráty stojí 300 000 dolarů ročně s možným celoživotním nákladem 20 milionů dolarů. Naproti tomu léčba genovou terapií, která vyžaduje jen jednu dávku, stojí 30 000 dolarů. Pacienti začnou produkovat vlastní faktor IX nejpozději do 22 měsíců. Hemofilie je tak první nemocí, která je úspěšně léčena genovou terapií (Ponder, 2011).

Prevence hemofilie

V první řadě je velmi důležité včas diagnostikovat onemocnění, předcházet krvácení a také vyhledání přenašeček a jejich vyšetření kvůli riziku přenosu nemoci na potomstvo. Díky DNA diagnostice mohou v dnešní době lékaři velmi spolehlivě určit přenašečky hemofilie A i B a také zprostředkovat genetické poradenství pro postižené těhotné ženy. Je stanovováno pohlaví plodu a další vyšetření se uskutečňuje pouze u plodu mužského pohlaví. Také sama těhotná žena může být ohrožena krvácením, pokud je přenašečkou, při velkém poklesu hladiny daného faktoru (pod 25%). U dětí, u kterých víme, že pocházejí z rodiny hemofiliků, je velmi důležitá co nejčasnější diagnostika nemoci (Penka a kol., 2009).

Hemofilie A

„Hemofilie A je gonozomálně přenosné dědičné onemocnění, způsobené defektem faktoru VIII, jež se projevuje zvýšeným sklonem ke krvácení, obecně především do kloubů“ (Indrák a kol., 2006). Nemoc je vázaná na chromozom X (Xq28), proto je tedy přenášena ženami (heterozygoty), ale nemocí trpí muži. V poslední době se asi u třetiny nově určených nemocných nejedná o pozitivní rodinnou anamnézu, ale nejspíše jde o novou mutaci. Výskyt nemoci je 1 pacient na 5000 narozených chlapců.

Příčinou onemocnění je buď vrozený nedostatek F VIII - mluvíme o hemofilii A-, a nebo funkční porucha F VIII - pak mluvíme o hemofilii A+.

Choroba se projevuje hlubokým a opožděným krvácením a to především do kloubů a svalů. Často je postižený pohybový aparát, což je pochopitelné, vezmeme-li v úvahu intenzitu zátěže tohoto aparátu. Krvácení do velkých kloubů a svalů je nebezpečné především z důvodu ztráty velkého množství krve, ale také rizikem vzniku pseudocyst a pseudotumorů.

Dále se onemocnění projevuje potraumatickým a pooperačním krvácením, hematurií, prosakováním krve z dásní, krvácením do trávicího traktu a krvácením z nosní dutiny. K samovolnému krvácení dochází u těžkých a středně těžkých forem a to většinou v noci, z důvodu opoždění. U některých hemofiliků můžeme pozorovat časté a pravidelné krvácení do stejného kloubu (např. pravé koleno).

Hemofilie B

Hemofilie B je stejně jako hemofilie A gonozomálně přenosnou dědičnou chorobou, a je způsobena defektem koagulačního faktoru F IX. Je známá také jako Christmasova choroba podle prvního známého pacienta, který trpěl touto chorobou (Pecka, 2004). Výskyt hemofilie B je 1 nemocný na 30 000 nově narozených chlapců. Klinické projevy, způsob diagnostiky a průběh léčby jsou velmi podobné jako u hemofilie A.

Von Willebrandova choroba. Von Willebrandova choroba je autozomálně dědičná a je důsledkem vrozeného defektu von Willebrandova faktoru (vWF). Jedná se o nejčastější vrozené krvácivé onemocnění. Tato nemoc postihuje ženy i muže, avšak ženy častěji. Neřadí se mezi čisté koagulopatie, ani mezi poruchy krevních destiček (Penka a kol., 2009)

Příčiny von Willebrandovy choroby.

Příčinou této choroby je snížená hladina, porucha funkce či porucha struktury von Willebrandova faktoru. Tím dochází k poškození funkce vWF v primární hemostáze, kde jeho funkcí je adheze a agregace trombocytů, a také je narušena schopnost vázat F VIII. Porucha vWF může být způsobena sníženou či poškozenou syntézou tohoto faktoru, či jeho zrychlené odbourávání. Hladina von Willebrandova

faktoru v plazmě je menší u osob s krevní skupinou 0, roste během těhotenství, při používání hormonální antikoncepce, ale také při infekci, cukrovce či nádorech.

Výskyt von Willebrandovy choroby

Von Willebrandova choroba je poměrně častá vrozená krvácivá nemoc. Tímto onemocněním trpí až 1% obyvatelstva, většinou se však nejedná o těžké postižení. Počet pacientů s klinickými projevy se udává přibližně 125 nemocných na 1 milion obyvatel. Z toho léčbu podstupuje přibližně 6,5-13 nemocných na 1 milion obyvatel. Těžký typ von Willebrandovy choroby je velmi vzácný (0,5 - 3 nemocní na 1 milion obyvatel) (Pecka, 2004).

Klinické projevy von Willebrandovy choroby

Krvácivé projevy von Willebrandovy choroby jsou závislé na stupni poškození vWF a sekundárním poškození faktoru VIII. Často se vyskytuje krvácení slizniční (krvácení z nosu - epistaxis, z dásní a u žen silné menstruační krvácení), kožní (u 80% postižených se vyskytují hematomy) a krvácení při poranění, které lze jen velmi obtížně zastavit. Následkem těžkého poškození a snížení koagulačního faktoru VIII může dojít ke krvácení, které je typické pro hemofilii, včetně krvácení do kloubů. Jak již bylo uvedeno, v průběhu těhotenství se zvyšují hladiny faktoru F VIII a von Willebrandova faktoru, čili u lehčího typu von Willebrandovy choroby se krvácení při porodu vyskytuje jen velmi vzácně.

Studie Centers for Disease Control and Prevention (CDC) v roce 2002 u porodníků a gynekologů v americké Georgii zjistila, že jen 4% lékařů, kteří se účastnili studie, by považovali vWch za možnou příčinu těžkého menstruačního krvácení. Tito lékaři se také domnívali, že pouze okolo 1% žen s těžkým menstruačním krvácením může mít vWch. Avšak studie ve Spojených státech i Evropě ukázaly, že vWch je mnohem častější. Okolo 17-37% žen s těžkým menstruačním krvácením trpí von Willebrandovou chorobou. Studie CDC tedy ukazuje, že vWch není záležitostí pouze hematologů, ale informováni by měli být také lékaři z jiných oborů (dostupné z <http://www.cdc.gov>).

Typy von Willebrandovy choroby

Von Willebrandova choroba může být buď autozomálně dominantní nebo recesivní. Podle snížení hladiny von Willebrandova faktoru můžeme von Willebrandovu chorobu rozdělit na 3 typy:

Typ I – jedná se o kvantitativní defekt, který se vyskytuje nejčastěji (60-80% ze všech onemocnění) (Pecka, 2004). Je autozomálně dominantně dědičný. Jde především o sníženou koncentraci vWF bez výrazných změn ve struktuře multimeru. Při onemocnění tímto typem von Willebrandovy choroby dochází k povrchovým krvácením, někdy choroba bývá bez symptomů.

Typ II – Jedná se o kvalitativní defekt, při kterém dochází k poruchám funkce velkých multimerů. Tento typ von Willebrandovy choroby je dědičný hlavně autozomálně dominantně, ale i recesivně. Dále se dělí na čtyři typy: 2A, 2B, 2M, 2N.

Typ 2A – tento typ vW choroby je zapříčiněn nadměrnou syntézou či degradací multimerů, což má za následek nepřítomnost velkých multimerů vWF v plazmě.

Typ 2B – dochází k němu z důvodu zvýšené vazby von Willebrandova faktoru na destičky. Dědičnost tohoto typu je autozomálně dominantní. Dochází k samovolnému krvácení.

Typ 2M – při tomto typu onemocnění se velké multimery v plazmě nacházejí, ale jejich struktura je vadná. Vazba na destičky je narušena.

Typ 2N – tento typ se jinak nazývá také typ Normandy. Dochází k porušení schopnosti vazby F VIII. Dědičnost je autozomálně recesivní. U homozygotů se tento typ von Willebrandovy choroby projevuje podobně jako lehká hemofilie.

Typ 3 – je charakterizován vážným poklesem (až úplnou absencí) von Willebrandova faktoru a zároveň výrazným poklesem F VIII. Hlavním projevem tohoto onemocnění je krvácení do trávicího traktu, do centrálního nervového systému či kožní a slizniční krvácení. Méně často se vyskytuje krvácení do kloubů. Dědičnost je autozomálně recesivní (Penka a kol., 2009).

Diagnostika von Willebrandovy choroby

U postižených pacientů dochází k prodloužené době krvácení a k narušené spotřebě protrombinu. Je potřeba vyšetřit aktivitu faktoru VIII a určit dobu krvácení. Pro diagnózu je také nutné určit koncentraci antigenu von Willebrandova faktoru.

Diagnóza lehčích forem je obtížnější. Koncentrace vWF je ovlivněna různými faktory, například menstruačním cyklem, krevní skupinou, věkem a dalšími faktory. Jak již bylo uvedeno, pacienti s krevní skupinou 0 mají nižší hladinu vWF i faktoru VIII. Také s rostoucím věkem roste hladina vWF i faktoru VIII.

Léčba von Willebrandovy choroby

Léčba von Willebrandovy choroby je složitá a jejích způsobů není mnoho. Výjimkou je typ 3, který se léčí podobně jako hemofilie, čili se zahajuje substituční léčba. Léčba probíhá u akutních krvácení, nebo tak, že se pacient připravuje na operaci. Vždy je nejdůležitější zastavit lokální krvácení.

Při substituční léčbě podáváme plazmatické koncentráty faktoru F VIII, které obsahují i von Willebrandův faktor. Vysoce čištěné koncentráty vWF dosud nejsou u nás dostupné. Podáváním vazopresinu lze dosáhnout uvolnění endogenního von Willebrandova faktoru. U slizničního krvácení lze také podávat antifibrinolytika.

Získaná von Willebrandova choroba

Získaná von Willebrandova choroba je onemocnění, které má velmi podobné projevy jako vrozená vW choroba, ale má negativní rodinnou a osobní anamnézu krvácivého onemocnění. Poprvé byla popsána v roce 1968. Jedná se o sníženou tvorbu nebo o sníženou hladinu protilátek proti von Willebrandovu faktoru (Pecka, 2004). Příčinou tohoto získaného syndromu může být zvýšená proteolýza, zvýšená spotřeba vWF, nebo tvorba protilátek, které mají za následek poruchu funkčnosti vWF. Touto chorobou často trpí pacienti s nádorovými onemocněními či kardiovaskulárními onemocněními. Vyskytuje se nejčastěji u pacientů starších 60 let a postižení jsou častěji muži. U dětí se vyskytuje jen velmi zřídka. Léčba probíhá při akutním krvácení.

Pseudo-von Willebrandova choroba (destičkový typ vWch)

Toto onemocnění se řadí mezi trombocytopatie, může být zaměňováno s vWch typu 2b. Dědí se autozomálně dominantně. Příčinou tohoto onemocnění je defekt jednoho z destičkových receptorů.

Defekty ostatních faktorů. Ostatní vrozené krvácivé stavy se vyskytují ojediněle. Dědičnost je většinou autozomálně recesivní. Tíže krvácení je závislá na poklesu koagulační aktivity daného faktoru. Přesná diagnóza může být určena pouze cíleným vyšetřením konkrétních faktorů. Kauzální léčba neexistuje a při substituční léčbě jsou podávány plazmatické koncentráty daných faktorů.

Defekt fibrinogenu

Může docházet k absenci funkčního fibrinogenu, to se nazývá afibrinogémie, k snížené hladině fibrinogenu v plazmě, což se nazývá hypofibrinogémie, či k změně funkce fibrinogenu, čemuž říkáme disfibrinogémie. Vrozená afibrinogémie je velmi vzácná choroba, která často končí fatálně (především v mladším věku). U disfibrinogémie je koncentrace fibrinogenu v plazmě v normálu, ale jeho úloha v hemostáze je změněna. „Byly popsány již více než dvě desítky variant molekuly fibrinogenu (označují se podle měst, kde byly poprvé zjištěny – Baltimore, Paris, Oslo a jiné) (Pecka, 2004).

Defekt faktoru XI

Jde o vrozenou chorobu, která se dědí autozomálně recesivně. Je zapříčiněná nedostatečnou koncentrací F XI. Dříve byla nesprávně nazývána hemofilie typu C. Krvácivé projevy jsou mírné a nesouvisí s tíží defektu. Toto onemocnění postihuje i ženy. A je geograficky i rasově omezené. Přibližně polovina všech případů byla určena v židovské populaci (Indrák a kol., 2006). V našich podmínkách se téměř nevyskytuje. Pokud je nutná léčba, pacientovi je podávána čerstvě zmražená plazma.

Kombinované defekty. Jde o poruchu více koagulačních faktorů najednou. Je známo šest typů. Typ I (kombinace faktorů V a VIII), Typ II (kombinace faktorů VIII a IX), Typ III (kombinace faktorů II, VII, IX a X), Typ IV (kombinace faktorů VII a VIII), Typ V (kombinace faktorů VIII, IX a XI), typ VI (kombinace faktorů IX a XI). Tyto defekty mohou být způsobeny výskytem dvou genetických poruch, či jedné genetické poruchy, která však postihuje více faktorů najednou. Typ I a III se vyskytují častěji a jsou také lépe popsány. Stupeň krvácení závisí na tíží defektu. Pokud má pacient těžký defekt faktoru, může docházet až k těžkým krvácivým projevům, avšak někteří pacienti mohou být bez symptomů.

Získané koagulopatie

Získané koagulopatie jsou častější než vrozené a jsou charakteristické poklesem hladiny ne jednoho, ale více koagulačních faktorů. Z pravidla jsou provázeny poruchami funkce jater, poruchou střevní resorpce, nebo některými otravami. Vhodnou léčbou lze u velkého procenta pacientů dosáhnout odstranění příznaků koagulopatie.

Porucha vstřebávání a využití vitamínu K. Vitamin K je označení pro skupinu látek, které jsou nerozpustné v tucích. Skupina K₁ se vyskytuje v rostlinách, K₂ je produkována bakteriemi v tlustém střevě u živočichů a K₃ je synteticky vyrobený provitamin (Penka a kol., 2001).

Ke vstřebávání vitamínu K dochází v tenkém střevě za účasti pankreatických enzymů a žlučových solí. Největší množství vitamínu K se v organismu nachází v játrech, ve svalech a v kůži. Organismus si nevytváří velké zásoby, ale dokáže je velmi rychle obměnit. Syntéza vitamínu v tenkém střevě obvykle dostačuje k tomu, aby zajistila plnou funkčnost krevního srážení, ale může se objevit částečný nedostatek vitamínu K při jeho nedostatku v přijímané potravě.

Vitamin K se účastní jako katalyzátor karboxylace zbytků gama-glutamové kyseliny některých plazmatických faktorů, které jsou závislé právě na vitamínu K. Látky, které jsou závislé na vitamínu K se vyskytují prakticky ve všech tkáních. Jsou to například F II, F VII, F IX, F X, proteiny S, C, Z a protein kostní tkáně osteokalcin.

Projevy nedostatku vitamínu K

Nedostatek vitamínu K se projevuje sklonem ke krvácení. Krvácení může být smíšené (porucha destiček a koagulace) anebo pokud je krvácení převážně z poruchy koagulace, je krvácení hluboké a opožděné. Při nepřítomnosti vitamínu K vznikají koagulační faktory se sníženou až nulovou funkční kapacitou. Nejsou schopné zprostředkovat správný průběh procesu krevního srážení. Nazýváme se akronymem PIVKA (protein induced by vitamin K absence) (Kessler, 2012).

Výskyt nedostatku vitamínu K

Nejčastěji se nedostatek vitamínu K vyskytuje u novorozenců (hemoragická choroba), při užívání antibiotik spolu s nedostatečným příjmem potravou. Při nahrazení plnohodnotné výživy za umělou, při poruše vstřebávání v tucích rozpustných vitamínů

či při podávání antagonistů vitamínu K (buď z léčebného hlediska, nebo při otravách-jed na krysy).

Léčba nedostatku vitamínu K

Při léčbě je podáván vitamin K perorálně či parenterálně. U krvácivých stavů je nezbytná okamžitá úprava hladiny koagulačních faktorů.

Autoimunitní a aloimunitní koagulopatie. Při některých onemocněních může dojít k tomu, že jedinec je schopen si vytvořit protilátku proti některému z vlastních koagulačních faktorů, říká se tomu přítomnost cirkulujícího antikoagulans. Tyto cirkulující antikoagulancia jsou vytvářena především imunologickými procesy, ale přesné mechanismy vedoucí k jejich vzniku nejsou známy.

Cirkulující antikoagulancia jsou látky bílkovinné povahy, často imunoglobuliny, které zabraňují plné funkci koagulačních faktorů. Inhibiční účinek může postihovat jakýkoliv faktor.

Historicky nejznámější cirkulující antikoagulans je proti funkční aktivitě faktoru F VIII a vzniká stav získané hemofilie A. Také u jedince s vrozenou hemofilií A může při častých transfuzích dojít ke vzniku protilátky proti faktoru VIII jiného jedince, tomuto stavu říkáme aloimunitní koagulopatie. Při přítomnosti těchto protilátek mají pacienti krvácivé projevy různé síly, může docházet k snadné tvorbě modřin až ke krvácení po chirurgických zásazích. Substituční léčba v těchto případech není vhodná, protože protilátky příslušný faktor vyvazují a tak se jeho koncentrace v plazmě snižuje. Léčba se odvíjí podle množství inhibitoru, často se užívá imunosupresivní terapie.

Ostatní získané poruchy koagulace. Krvácivé stavy mohou být vyvolány například předávkováním antikoagulancii kumarinového typu, heparinem, nebo při otravách některými jedy.

Krvácivé stavy z jiných příčin. Do této skupiny krvácivých stavů patří diseminované intravaskulární koagulace, postižení jater, uremii, nádorová onemocnění, virové onemocnění a jiné.

Diseminovaná intravaskulární koagulace (DIK). Diseminovaná intravaskulární koagulace patří mezi získané koagulační poruchy. Dochází při ní k silné aktivaci hemostázy, ke vzniku mikrotrombů v různých orgánech, k využití

plazmatických koagulačních faktorů a ke sklonu ke krvácení, nebo k masivnímu klinickému krvácení. K aktivaci koagulace dochází z nejrůznějších příčin. Dříve byl tento syndrom nazýván konzumpční koagulopatie a defibrinační syndrom (Penka a kol., 2001).

Jedná se vždy o sekundární stav, který doprovází jiné onemocnění. Syndrom DIK je životu velmi nebezpečný syndrom, který se jen velmi těžko dá definovat a to jak klinicky, tak laboratorně i terapeuticky. DIK může doprovázet celou řadu závažných stavů. V první řadě je nutné uvést gynekologické a porodnické obtíže. Dále intravaskulární hemolýzu, nejrůznější infekce, nádorová onemocnění včetně leukémie, trauma, popáleniny, nekrózy tkání, jaterní onemocnění, srdeční onemocnění, imunitní reakce, poruchy metabolismu, šok, otravy a reakce na léky (Penka a kol., 2011).

Příčiny diseminované intravaskulární koagulace. DIK je celkem častá porucha hemostázy. K diseminované intravaskulární koagulopatii dochází u mnoha patologických stavů, které souvisí s ohrožením života, nebo se závažnou chorobou. Není obor medicíny, ve kterém bychom se s touto komplikací nesetkali.

Je celá skupina faktorů, které se podílejí na etiologii DIK: poruchy cévní stěny, metabolické změny, imunokomplexy nebo poškození tkání. Dále DIK může vznikat při uvolnění velkého množství tkáňového faktoru, zdrojem může být například poraněná tkáň, kolující nádorové buňky, dráždění endotelu a monocytů či chorobný rozpad velkého množství buněk - leukémie. Při uvolnění velkého množství tkáňového faktoru se často vyskytují poranění, patologický porod, patologie gravidity. Dalším etiologickým faktorem je přítomnost endotoxinů (seps) nebo jiných cizích látek (enzymy, které jsou produkovány nádorovými buňkami, hadí jedy), kontakt s cizím povrchem (mimotělní oběh, cévní náhrady), jaterní onemocnění (poškození makrofágového systému) nebo uvolnění velkého množství fosfolipidů (Penka a kol., 2009).

Patofyziologie diseminované intravaskulární koagulace. U diseminované intravaskulární koagulace dochází k systémové aktivaci hemokoagulace. Aktivace krevního srážení probíhá nejčastěji přes tkáňový faktor, který je vylučován na poškozených buňkách, nebo je indukován uvolněnými cytokiny. Vzniká trombin, který štěpí fibrinogen a aktivuje trombocyty, a plazmin, který štěpí fibrinogen, fibrin i

plazmatické koagulační faktory. To zapříčiní kratší poločas plazmatických faktorů a snížení jejich funkce.

Poměr aktivace koagulace (množství trombinů) a aktivace fibrinolýzy (množství plazminu) se projevuje ve stavu pacienta a v množství příznaků, jako je různá síla krvácení či různá velikost trombóz (Penka a kol., 2001). Stálá aktivace hemostázy má za následek vyčerpání koagulačních faktorů a dalších plazmatických proteinů, což vede k těžkým krvácivým stavům. Během tohoto procesu mohou vznikat sraženiny.

Klinické projevy diseminované intravaskulární koagulace. Diseminovaná intravaskulární koagulace nemusí mít žádné klinické příznaky, v takovémto případě mluvíme o takzvané „low grade“ nebo „non-overt“ formě. Projevy mohou být nejrůznějšího rázu od drobných až po výrazné klinické projevy s těžkým krvácením, kde mluvíme o „high grade“ či „overt“ formě (Indrák a kol., 2006).

Krvácení mohou mít nejrůznější charakter. Může docházet k povrchovému nebo hlubokému (svalovému) krvácení a ke vzniku trombóz. Vyskytovat se mohou mikrotrombózy až embolie. Z krvácivých projevů se při DIK vyskytují petechie, purpury, hematomy, krvácení z ran, ale i gangréna. Těžký DIK bývá doprovázen horečkou a šokovým stavem. Diagnostika je jednodušší v pokročilejších stádiích DIK. Klinické projevy jsou odlišné podle příčiny, která syndrom vyvolala. Intenzita i doba trvání těchto příčin a také stav jaterního parenchymu a kostní dřeně určují tíži DIK. Mortalita je závislá na věku postiženého, na rozsahu projevů, ale také na typu prvotního onemocnění.

Dělení diseminované intravaskulární koagulace. Někteří autoři uvádějí 3 stadia DIK: hyperkoagulační stadium, hypokoagulační stadium a stadium aktivace fibrinolýzy. Hyperkoagulační stadium může zůstat bez povšimnutí, protože pacient nemusí mít žádné klinické příznaky ani jiné potíže. Mohou se však vyskytovat mikrotrombózy, ale i velké trombózy a embolie. Během hypokoagulačního stadia se kvůli zvýšené spotřebě faktorů objevují krvácivé stavy. A při aktivaci fibrinolýzy dojde k vyčerpání všech koagulačních faktorů a krev nemá již svou schopnost se srážet a následkem toho dochází k těžkým krvácivým projevům. Toto rozdělení DIK je spíše jen schématické, protože u většiny pacientů probíhají všechna stadia najednou jen v různé intenzitě.

Léčba diseminované intravaskulární koagulace. Prvotním postupem při léčbě DIK je odstranění příčiny jejího vyvolání. U akutních stádií je nezbytné zajistit životně důležité funkce. Při substituční léčbě jsou pacientovi podávány koncentráty antitrombinu, erytrocytární koncentráty či podle nutnosti trombocytové koncentráty. Léčba je vždy stoprocentně individuální a je velmi ovlivněna stavem pacienta. Při převaze hypokoagulačního stádia je zahájena substituční léčba a pacientovi je podáván heparin. Při těžkých krvácivých projevech jsou pacientovi předepsána antifibrinolytika.

DIK v těhotenství. Tento syndrom patří k nejzávažnějším poruchám hemostázy v těhotenství. Obvykle se vyskytuje při ukončení těhotenství. Velmi závažná je poporodní afibrinogenémie, tedy absence fibrinogenu v krvi, která je provázená masivním krvácením. V krevním oběhu rodičky dochází naráz ke štěpení fibrinogenu jak trombinem, tak plazminem. Při tom se rozvíjí silné krvácení, ale krev se již nesráží a rodičce hrozí vykrvácení. Afibrinogenemii předchází neřízené nitrocévní srážení, které je vyvolané uvolněním tkáňového faktoru do cirkulace a podporované zvýšením koagulačních faktorů, což je během těhotenství běžné (Kvasnička, 2003).

Diagnostika porodnického DIK spočívá především v klinickém pozorování rodičky. U ženy, která má negativní anamnézu krvácivých onemocnění, dochází k náhlému a silnému krvácení z rodidel, zejména ve třetím trimestru a v poporodní době. Při vyloučení poranění dělohy či pochvy se dále diagnóza opírá o symptomy jako například šok, krvácení do sliznic a podkoží či akutní respirační nedostatečnost.

Jaterní postižení. V játrech dochází ke vzniku a zároveň k odbourávání většiny faktorů, které se účastní na hemostáze. Při onemocnění jater dochází k poruše funkcí, které srážení jak podporují, tak inhibují. Obecně lze říci, že těžké onemocnění jater je doprovázeno krvácivými stavy a často se vyskytují příznaky chronické diseminované intravaskulární koagulace. Při jaterním onemocnění dochází k poruše hemokoagulace následkem souboru příčin, mezi které patří nedostatek faktorů při poruše syntézy bílkovin, nebo při jejich zvýšené spotřebě (DIK), zvýšení uvolňování faktoru, produkce faktorů s defektní funkcí, zvýšená fibrinolytická aktivita a trombocytopenie, či trombocytopenie. Léčba je vhodná pouze při klinických projevech nebo při přípravě na chirurgický zákrok.

Uremie. U pacientů, kteří trpí chronickým ledvinovým selháním a uremií, se velmi často vyskytuje abnormální krvácení. Při uremii bývá často zvýšená hladina faktoru FVIII a fibrinogenu. Léčba je komplikovaná a její možnosti jsou omezené. K zlepšení dochází obvykle po dialýze, kdy dojde k snížení hladiny urey v plazmě, a také po podání transfúze.

Nádorová onemocnění. U maligních onemocnění dochází k různým poruchám hemostázy, které vyplývají z vlastního nádorového onemocnění, léčby, či postižení jater a jiných tkání, či infekce (Penka a kol., 2011). U solidních nádorů převažuje sklon k trombóze, zatímco u leukémií převažuje spíše sklon ke krvácivým stavům. Mezi hlavní příčiny poruch hemostázy u maligních nádorových onemocnění lze zařadit poruchy cévní stěny, změny trombocytů, defekt plazmatických faktorů, a rozvoj diseminované intravaskulární koagulace. Při léčbě se pozornost zaměřuje na prvotní onemocnění a dále se odvíjí podle klinického stavu pacienta

Virové infekce. Vzhledem k tomu, že je hemostáza velmi úzce spojena s imunitním systémem, dochází při jakékoliv infekci k změnám v hemostáze. U větší části virových onemocnění hraje v poruchách hemostázy důležitou roli poškození endotelu, ke kterému dochází přímým nakažením endotelových buněk virem (zarděnky, neštovice, HIV, herpes a další), kdy infekce přímo aktivuje hemostázu expresí tkáňového faktoru na povrch. Tuto expresi nejspíše vyvolávají i cytokiny, které endotel také poškozují. Při virových infekcích se často objevuje lehká trombocytopenie. Přímý vliv virů na trombocyty má za následek jak jejich pokles, tak i defektní funkci.

2.3.2 Trombotické stavy

Trombotické stavy jsou stavy, při kterých dochází ke srážení nitrocévnímu (k trombózám). Na rozdíl od krvácivých stavů je hemostatická rovnováha narušena opačným směrem (Pecka, 2004).

Obecně lze příčiny trombotických stavů shrnout do triády: porucha cévní stěny, porucha hemodynamiky, složení a funkce krve, kdy může dojít k postižení funkce trombocytů, k poruše plazmatického koagulačního systému, či k poruše fibrinolytického systému. U těchto chorobných stavů mohou vznikat různě velké tromby.

Často je trombotický stav doprovázen různými cévními onemocněními a může vést až k tromboembolické příhodě, při které se tromb uvolňuje do oběhu a ucpává některou z důležitých cév (tromb=embol). V nejhorším případě může dojít k infarktu myokardu, který je vyvolán ucpáním věnčitých tepen, k plicní embolii, anebo k náhlé cévní příhodě mozkové. Ve vyspělých zemích je cévní onemocnění jedním z nejčastějších důvodů úmrtí.

K aktivaci hemostázy může dojít v místě poškození cévní stěny, kde poškozená cévní stěna aktivuje krevní destičky a následuje jejich adheze a agregace a vzniká nástěnný tromb. Tromb přisedlý k porušené stěně musí odolávat rychlému proudění okolní krve a může být zdrojem embolů. Dále může dojít k aktivaci hemostázy v místě stagnujícího krevního proudu. Stagnační tromby jsou nejčastěji původem ze srdce, nebo z dolních končetin a pánve a nejčastěji embolizují do mozku. Z tohoto hlediska lze trombózy rozdělit na žilní (venózní) a arteriální.

Venózní trombózy

Žilní trombózy jsou blízce spojeny s hyperkoagulačními stavy. V medicínské praxi se venózní tromboembolické stavy vyskytují častěji než krvácivé stavy. Po 15 tisíc – 25 tisíc případů žilní trombózy. Riziko vzniku žilní trombózy roste u žen i mužů se stoupajícím věkem.

Z klinického pohledu jsou nejzávažnější trombózy proximálních částí žilního systému. U neléčených trombóz, které se vyskytují ve stehenní a pánevní oblasti, se vyskytuje nefatální plicní embolie až v 50%. Menší riziko embolizace (přibližně v 10%) nastává, pokud je venózní trombóza lokalizována v bérkové oblasti. Avšak v bérkové oblasti vznikají trombózy velmi často, čili výskyt plicní embolie může být u obou

lokalit číselně skoro stejný. U žen se žilní trombózy často vyskytují v pánevní oblasti, což obvykle souvisí s gynekologickými komplikacemi, nádory, záněty a operacemi. Z celkového počtu případů se trombózy na horních končetinách vyskytují pouze v jednom až dvou procentech.

Pokud se tromb dostane do srdce a ze srdce do plic vzniká plicní embolie. Plicní embolie nemusí vždy vést ke smrti, především pokud dojde pouze k drobné embolizaci. Ta ale při svém průběhu vede ke zvýšení plicní hypertenze a k plicní nedostatečnosti. Hluboké plicní trombózy s sebou nesou závažnou komplikaci – potrombotický syndrom, který může pacienta na celý život invalidizovat. Přetrvávající trombózy v hlubokých žilách dolních končetin vedou k otokům postižené nohy, k trofickým změnám kůže až k bérčovým vředům.

Příčiny vzniku venózních trombóz

Před více než 150 lety Rudolf Virchow shrnul etiopatogenezi žilních trombóz do takzvaného Virchowova triasu. Popsal v něm 3 mechanismy, jejichž kombinací může dojít ke vzniku trombózy. Mezi tyto faktory patří hyperkoagulační stav, zpomalení až zástava žilního průtoku krve (stáza) a poškození žilní stěny (Malá a kol., 2008).

S tím souvisí snížená koncentrace hemokoagulačních inhibitorů, především inhibitorů plazmatického koagulačního systému. Dále může unikání tkáňového faktoru do krevní cirkulace zapříčinit vznik trombu.

Stáza. Stáza, neboli zlenivění, až zastavení krevního proudu, vede ke zvýšení lokální koncentrace plazmatických koagulačních faktorů a leukocytů. Při stagnaci neokysličené krve dochází k ischemii. Ischemie spolu se zánětlivými cytokiny, které jsou uvolňovány leukocyty, napomáhají k protrombotické aktivaci buněk endotelu.

Ke stázi krevního proudu dochází také při mechanických překážkách v žilním řečišti. Mezi příčiny, které vedou k mechanickému vzniku žilní trombózy patří například stlačení žil přiléhajícím nádorem, cystou či hematodem (Puchmayer a Roztočil, 2000).

Při dlouhotrvajícím nehybném sezení v úzkém sedadle v letadle na vzdálenost větší než 5000 km může dojít ke vzniku takzvané „žilní trombóze ekonomické třídy“ (Kvasnička, 2003). Při ní dochází ke snížení svalových stahů a k omezení čerpací

funkce lýtká. Riziko vzniku žilní trombózy ekonomické třídy je vyšší u starších osob, nebo u osob s genetickou predispozicí k trombofilii.

Při snížení průtoku v dolních končetinách je velká pravděpodobnost vzniku žilní trombózy v případě imobilizace, například po operaci (především pohybového aparátu a páteře), nebo při sádrových obvazech. Ohroženi jsou tedy také interně nemocní pacienti, kteří jsou dlouhou dobu připoutáni na lůžko. Mechanicky vyvolaná žilní trombóza může vznikat při manipulaci s končetinou během ortopedické operace.

Mechanismus přirozené antitrombotické ochrany se odlišuje podle toho, kterým orgánem céva prochází. Například v plicním řečišti dominuje trombomodulin a v jaterních cévách zase tkáňový aktivátor plazminogenu.

Hyperkoagulační stav. Další složkou Virchowova triasu, která se podílí na vzniku venózní trombózy je neregulovaná aktivace koagulačního systému, neboli hyperkoagulace. Je způsobena jednak selháním inhibitorů hemokoagulace a také zvýšením prokoagulační aktivity v krvi, označované jako hyperkoagulační stav, neboli trombofilie.

Klinická kritéria venózních trombóz

Existují klinická kritéria venózní trombózy, mezi která patří: obezita, stáří nad 45 let, komplikované operace (především ortopedické), poranění, nádorová onemocnění, křečové žíly, tromboembolické onemocnění v rodinné anamnéze, kouření, hormonální léčba, těhotenství a šestinedělí (Pecka, 2004).

Arteriální trombózy

U tohoto druhu trombóz se především uplatňuje poškození či změny cévní stěny, které se rozvíjejí obvykle až v druhé polovině života.

Stádia aterosklerotického procesu

Aterosklerotický proces, při kterém dochází ke kornatění cév a ke snížení jejich průsvitu, má různá stádia. Dochází ke zvýšenému působení chemických a biologických vlivů na cévní stěnu. Mezi chemické vlivy, které poškozují stěnu cév, patří tabákový kouř, málo kyslíku v těle a vyšší hladina homocysteinu. Z biologických vlivů lze uvést cytomegalovirus a jiné infekce.

Dále následuje narušení funkce endotelu, kdy lze jen stěží rozšířit průsvit cévy. V dalším stádiu aterosklerotického procesu dochází k tvorbě aterosklerotického plátu a pěnových buněk, které vznikají z monocytů a makrofágů. To má za následek vazokonstrikci cév a vznik destičkového trombu a průnik buněk způsobujících zánět do stěny cév.

Posledním stádiem je narušení rovnováhy a prasknutí plátu. Vznik trombu na prasknutém aterosklerotickém plátu hraje hlavní roli při vzniku akutních koronárních onemocnění (infarkt myokardu, angina pectoris). Infarkt myokardu je způsoben úplným uzavřením koronární tepny. Angina pectoris je z velké části zapříčiněna vznikem trombu na stěně cévy s neúplným uzavřením koronární tepny. Nedochozí k uzávěru tepny, ale k zúžení jejího průsvitu. Tvorby koronární trombózy se účastní vzájemné reakce monocytů a trombocytů a hlavní roli zaujímá tkáňový faktor (Kvasnička, 2003).

Mechanismus vzniku arteriálního trombu

Proces tvorby arteriálního trombu se liší od procesu vzniku hemostatické zátky. Při vzniku tepenného trombu musí dojít k adhezi destiček, dále k jejich aktivaci a kontrakci. Následuje přilnutí k tromboaktivním činitelům, rozprostření trombocytů po narušeném povrchu cévy a shlukování dalších destiček. Dále dojde k aktivaci koagulačního procesu, při kterém vzniká fibrin a vzniká bílý trombus, který je tvořen především trombocyty. Červené krvinky jsou vychytávány a v dalších vrstvách vzniká červený trombus.

Význam trombocytů při vzniku arteriální trombózy

Důležitou úlohu při vzniku arteriální trombózy mají krevní destičky. Krom toho, že se uplatňují při samotném vzniku trombózy, se také účastní na zánětlivých procesech v koronárním plátu. Když dojde k porušení stěny cévy, dojde k přilnutí trombocytů na místo, kde chybí výstelka endotelu. Nakupené destičky představují jen část procesu, při kterém má dojít k obnově cévní stěny.

Také znovu dochází k průtoku stěnou cévy. Jestli se tento děj přemění na tvorbu destičkového trombu, závisí na poměru proagregačních a protiagregačních mechanismů. Další důležitou roli při vzniku trombu má trombin. Trombin se účastní procesu přeměny fibrinogenu na nerozpustný fibrin a patří mezi nejdůležitější aktivátory trombocytů.

Význam leukocytů při vzniku arteriální trombózy

Při vzniku arteriální trombózy se vedle krevních destiček uplatňují také aktivované leukocyty, především granulocyty a monocyty. Úloha bílých krvinek je dvojitá. Nejdříve se podílejí na tvorbě a růstu arteriálního trombu, později však vyvolávají jeho rozpuštění a autolýzu.

2.3.3 Trombofilní stavy

Trombofilie je porucha hemostatického mechanismu, vrozená nebo získaná, která je spojena se zvýšeným sklonem k trombóze. Výzkum v posledních letech prokázal, že u poloviny pacientů s tromboembolickou chorobou se vyskytuje vrozený defekt v regulaci procesu krevního srážení, který zvyšuje riziko vzniku tohoto onemocnění (Pecka, 2004). Nejčastěji jsou tímto onemocněním postiženi jedinci mladší 40 let a většinou se onemocnění vyskytují v rodinné anamnéze. Rozlišujeme tedy trombofilní stavy vrozené a získané.

Z rizikových faktorů trombofilie se nejčastěji vyskytuje F V – Leiden (20-50 %). Mutace protrombinu (Alely 20210) se vyskytuje u 15-20 % onemocnění. Dále defekty proteinu C (2-5 %), defekty antitrombinu (2-4 %), defekty proteinu S (2-5 %). Hyperhomocystemie, neboli zvýšená hladina homocysteinu v krvi, se vyskytuje s četností 7-10 %.

Dělení žilních trombofilií podle příčiny jejich vzniku

V tabulce číslo 1 na následující straně je přehledně znázorněno, jak lze žilní trombofilie rozdělit do jednotlivých skupin podle známé příčiny.

Dělení trombofilií podle příčiny jejich vzniku					
trombofilie při zvýšené koncentraci koagulačních faktorů a inhibitorů fibrinolýzy					
genetické příčiny:	zvýšení protrombinu	zvýšení F VIII	zvýšení F IX	zvýšení F XI	zvýšení fibrinogenu
sekundární příčiny:	nádorové bujení	gravidita	zánět		
trombofilie při poruše regulace koagulace					
nedostatek inhibitorů:	deficit antitrombinu	deficit proteinu C	deficit proteinu S	deficit trombomodulinu	
rezistence faktorů vůči účinku inhibitorů:	APC rezistence				
dysfunkce receptoru pro inhibitor koagulace:	dysfunkce receptoru pro protein C				
trombofilie při poruše funkce nebo nedostatku některých koagulačních faktorů					
dysfibrinogenemie	nedostatek F XIII		nedostatek F XII		
trombofilie při poruše aktivace fibrinolýzy					
trombofilie při metabolických poruchách					
hyperhomocysteinemie	zvýšení koncentrace lipoproteinů				
autoimunitní trombofilie v žilním systému					

Tabulka č. 1 : Dělení trombofilií podle příčiny jejich vzniku (upraveno dle Kvasnička, 2003)

Trombofilie při zvýšené koncentraci koagulačních faktorů a inhibitorů fibrinolýzy v krvi

Zvýšená tvorba plazmatických koagulačních faktorů a inhibitorů fibrinolýzy může být u některých jedinců kódována **geneticky**.

Do této skupiny trombofilií patří **zvýšení protrombinu**. Zvýšená produkce protrombinu, potažmo i větší sklon ke srážení krve, je vyvolán bodovou mutací v mRNA protrombinu. Dochází k záměně guaninu za adenin v pozici 20210 genu pro tvorbu protrombinu. U nositelů této mutace je riziko vzniku trombózy 2,8 krát vyšší než u zdravých jedinců, ale riziko není ovlivněno věkem ani pohlavím. Výskyt této mutace v populaci v České republice je 1-2%.

Žilní trombofilii může vyvolat také **zvýšení F VIII**. Existuje zde souvislost s krevním skupinovým systémem AB0. Jedinci, kteří mají krevní skupinu 0 mají nižší koncentraci F VIII, než jedinci s krevní skupinou A, B či AB. (Kvasnička, 2003).

U osob se zvýšenou hladinou F VIII je riziko vzniku žilní trombózy asi 6 krát vyšší než u jedinců s normální hladinou tohoto faktoru. Vyšší koncentrace F VIII může být způsobena zánětem a vyskytuje se u starších jedinců. Nejedná se o zanedbatelnou příčinu trombofilních stavů, zvýšená hladina F VIII se vyskytuje asi u čtvrtiny pacientů s žilní trombofilii.

S venózní trombofilii je také spojeno **zvýšení F IX**. V ohrožení jsou především ženy a starší jedinci (věk nad 45 let). Zajímavé zjištění je, že u žen, které mají vyšší hladinu faktoru F IX a užívají hormonální antikoncepci, je nižší výskyt žilních trombóz (Kvasnička, 2003).

I **zvýšení F XI** může vést ke vzniku žilní trombózy. Není známo, jestli je tato trombofilie vyvolána dědičnou mutací či je jen spojena s nadměrnou produkcí F XI ve stáří, kdy je výskyt žilních trombofilii rapidně vyšší. U postižených osob dochází k bludnému kruhu hyperkoagulace, protože zvýšená hladina F XI aktivuje systém koagulace, která vyústí ve zvýšenou tvorbu trombinu, což má za následek zpětnou aktivaci další produkce F XI.

Zvýšení fibrinogenu, neboli hyperfibrinogenemie, je rizikovým faktorem pro vznik jednak žilní, ale také arteriální trombózy. Vyšší hladina fibrinogenu může souviset s vyšším věkem, nebo se zánětem.

Zvýšení hladiny plazmatických koagulačních faktorů a inhibitorů fibrinolýzy může být vyvoláno **druhotně**, a to například během **těhotenství**. Z laboratorních vyšetření je zřejmé, během 2. až 3. trimestru těhotenství je u žen zvýšená hladina některých koagulačních faktorů, například F VII, F VIII, F IX, F X, F XI, protrombinu, fibrinogenu, ale také některých inhibitorů fibrinolýzy. Tento stav je způsoben nadměrnou produkcí těhotenských hormonů, především estrogenů. Vzhledem k tomu, že je trombogeneze při graviditě velmi pečlivě kontrolována, dochází k trombózám v těhotenství jen velmi ojediněle. K většině tromboembolií dochází až po porodu, tedy v šestinedělí.

Nejčastěji se však s trombofilií, která je vyvolána zvýšenou produkcí koagulačních faktorů a inhibitorů fibrinolýzy, setkáváme při **zánětlivých reakcích**. Při zánětech dochází k aktivaci koagulačních faktorů, endotelu a buněčných složek hemostázy, tedy krevních destiček a bílých krvinek. Záněty, které způsobují trombózu mohou být buď infekčního původu, nebo neinfekčního. Zánětlivou reakci infekčního původu vyvolávají viry a bakterie. Tato hyperkoagulace je obranným mechanismem imunitního systému. K zánětlivé reakci neinfekčního původu dochází po traumatu. V praxi ji lze pozorovat po operaci, kdy tato zánětlivá trombofilie souvisí se vznikem pooperační trombózy.

Trombofilie při poruše regulace koagulace

Další příčinou žilní trombofilie může být **nedostatek některých inhibitorů koagulace nebo jejich narušená funkčnost**. Příkladem může být **deficit antitrombinu**. Je to geneticky podmíněná vada, která je autozomálně dominantní a projevuje se u heterozygotů. (Pecka, 2004). Nevyskytuje se často, v populaci asi jen u 0,02 %. Postihuje především ženy, které dlouhodobě užívají estrogeny – buď jako hormonální antikoncepci, nebo jako hormonální substituci při klimakteriu. Estrogeny samy o sobě hladinu antitrombinu snižují. Často se také vyskytuje u osob s dysfunkcí jater, kde je antitrombin syntetizován. Pokles hladiny antitrombinu pod 50 % normální hodnoty, zvyšuje riziko trombofilie velmi výrazně.

Také **deficit proteinu C**, který je přirozeným inhibitorem koagulace, může vyvolat trombofilii v žilním systému. Může být způsoben poklesem koncentrace proteinu C, nebo jeho dysfunkcí. Projevuje se již u dětí a jde o geneticky pestré onemocnění, protože je známo přes 160 mutací genu proteinu C. Některé mutace však mohou být klinicky němé. U jedinců s nedostatkem tohoto proteinu, je riziko trombózy asi 10 krát vyšší, než u jedinců s normální hladinou.

Žilní trombofilii vyvolává také dědičný **deficit proteinu S**, nebo jeho dysfunkce. Poprvé byl popsán v roce 1984 a vyskytuje se asi u 1 – 5 % jedinců, postižených žilní trombózou.

Vznik žilní trombózy je podporován také **rezistencí některých koagulačních faktorů vůči účinku inhibitorů nebo dysfunkcí receptoru pro inhibitor koagulace**. Do této kategorie trombofilií patří především venózní trombofilie, kterou vyvolává

rezistence aktivovaného faktoru F V vůči vlivu aktivovaného proteinu C, tzv. **APC rezistence**. Tato dědičná porucha se projevuje velmi slabou či žádnou odpovědí na aktivovaný protein C. V 90-95 % případů je APC-R vyvolána jednobodovou mutací genu pro plazmatický koagulační faktor F V, jedná se pak buď o Leidenskou mutaci či o Cambridge mutaci. Ve zbylých 5-10 % případů je tato porucha způsobena neznámým defektem. Můžeme se setkat také se získaným typem APC-R, a to při stavech, které způsobují nerovnováhu mezi prokoagulačními a antikoagulačními proteiny hemostázy. Může k ní dojít například v těhotenství, při užívání hormonální antikoncepce, při zánětu, při antikoagulační léčbě, nebo při zvýšené hladině koagulačního faktoru F VIII. Získaná forma APC-R nese stejná rizika vzniku trombóz a stejné klinické projevy jako klasická APC-R.

Leidenská mutace je v bělošské populaci nejčastější dosud známou vrozenou trombofilií. Z genetického hlediska dochází k mutaci koagulačního faktoru V. Jedná se o bodovou mutaci genu, který kóduje faktor V a ve sledu nukleotidů dojde k chybné výměně guaninu za adenin. To má za následek, že vzniklý triplet kóduje v pozici 506 glutamin (Gln), na místo argininu (Arg). Při této mutaci se objevuje patologický faktor Va (aktivovaná forma), který snižuje inhibiční působení aktivovaného proteinu C na koagulační systém. Faktor Va má normální prokoagulační aktivitu, ale nelze ho vštěpit aktivovaným proteinem C. Faktor tak zůstává ve své aktivované formě a nedochází k jeho inaktivaci a dále se podílí na zvyšování hladiny trombinu.

Prevalence Leidenské mutace v Evropě a Severní Americe je 3-5% ve zdravé bělošské populaci, v ostatních částech světa je její výskyt spíše ojedinělý. U jedinců, kteří jsou postiženi trombofilií se vyskytuje s četností 20-60 %.

U **Cambridge mutace** se stejně jako v případě Leidenské mutace jedná o jednobodovou mutaci faktoru V, ale v pozici 306 dochází k záměně aminokyseliny argininu (Arg) za aminokyselinu threonin (Thr). Vyskytuje se přibližně u 2-3 % ze všech mutací koagulačního faktoru V.

Trombofilie při poruše funkce nebo nedostatku některých koagulačních faktorů

Do této skupiny trombofilií se řadí **dysfibrinogenemie**. Je geneticky podmíněná. Způsobují ji mutace ve třech genech řetězců α , β a γ , které společně vytvářejí molekulu fibrinogenu. (Kvasnička, 2003) Bylo již zjištěno přes 260 druhů vrozené dysfibrinogenemie. U 55% se žádné symptomy neprojeví, u 25 % vyvolává krvácivé stavy a u 20 % vyvolává naopak trombotické stavy. Asi nejznámější mutací je mutace β – fibrinogenu, při které dochází ke strukturální poruše fibrinogenu, což má za následek zvýšení koncentrace fibrinogenu v plazmě, zvýšení tekutosti krve a sklon k zvýšenému shlukování červených krvinek. Obecně je výskyt dysfibrinogenemie velmi nízký a obvykle se omezuje na členy rodiny jedince, u kterého byla tato mutace zjištěna.

Deficit či dysfunkce Hagemanova faktoru F XII. Jak již bylo uvedeno, tak tento faktor se koagulace téměř neúčastní, proto jeho deficit není doprovázen žádnými krvácivými stavy. Může však být doprovázen stavy trombotickými. Hagemanův faktor se účastní aktivace fibrinolýzy a proto při jeho deficitu dochází k jejímu potlačení. Výskyt této poruchy je velmi ojedinělý a často souvisí s rodinným výskytem nedostatku faktoru F XII.

Žilní trombofilie při metabolických poruchách

Z metabolických poruch je s venózní, ale také s arteriální trombózou spojena **hyperhomocysteinemie**. Hyperhomocysteinemie je porucha, která se projevuje zvýšenou hladinou homocysteinu v krvi. Homocystein je metabolit methioninu. V metabolismu homocysteinu se uplatňují 3 enzymy: methionin- syntáza (MS), 5,10-methylentetrahydrofolát reduktáza (MTHFR), cystathionin- β -syntáza (CBS) (Penka a kol., 2001).

Hyperhomocysteinémie je způsobena genetickou mutací některého z těchto enzymů, nejčastěji však mutací 5,10-methylentetrahydrofolát reduktázou. Existuje forma vrozená a získaná. Hyperhomocysteinémie může být zapříčiněna deficitem výše uvedených enzymů, nebo deficitem vitaminů skupiny B, protože jsou kofaktory těchto enzymů.

Riziko venózních trombóz narůstá u žen, které nosí tuto mutaci, během šestinedělí. Sekundární zvýšení koncentrace homocysteinu v krvi lze pozorovat

u jedinců s chronickým nedostatkem vitamínu B₁₂, kyseliny listové a vitamínu B₆, který je způsoben nedostatečným příjmem v potravě. Proto je při jednostranné stravě důležité mít na mysli i substituci těchto vitamínů.

Autoimunitní trombofilie v žilním systému – antifosfolipidový syndrom

Antifosfolipidový syndrom (APS) je vyvoláván protilátkami proti záporně nabitým fosfolipidům, které jsou uloženy na povrchu téměř všech buněk v lidském organismu, a proti proteinům, které vážou fosfolipidy (Penka a kol., 2004). Tyto protilátky blokují funkci fosfolipidů v rámci koagulačního procesu a tím výrazně narušují proces krevního srážení a výsledkem bývá ve většině případů trombofilie. Antifosfolipidový syndrom se vyznačuje výskytem žilních i arteriálních trombóz, předčasně ukončených těhotenství a vznikem trombocytopenie.

Mechanismy účinku antifosfolipidových protilátek nejsou zcela známy. Zatím není jasné, zda antifosfolipidové protilátky pouze doprovázejí jiná onemocnění, nebo zda jsou příčinou vzniku patologických stavů.

Lze předpokládat několik mechanismů jejich účinku. Antifosfolipidové protilátky se mohou připojit na fosfolipidové části protrombinového komplexu a tím vzniká stav hyperkoagulační. V jiném případě antifosfolipidové protilátky brání vylučování kyseliny arachidonové z cévního endotelu, což má za následek snížení syntézy prostacyklinu, který je přirozenou antikoagulační složkou. Dojde ke zvýšení agregace trombocytů a ke vzniku trombózy.

Dalším mechanismem je případ, kdy antifosfolipidové protilátky inhibují účinek trombodulinu při aktivaci proteinu C trombinem a tím dochází ke ztrátě zpětnovazebné inhibice koagulace. Dále může dojít k přímému poškození krevních destiček protilátkami typu *Lupus antikoagulans*, což má za následek zvýšení adheze trombocytů a vznik trombózy. Vzácným stavem je katastrofický antifosfolipidový syndrom, při kterém dochází k nekontrolovatelnému trombofilnímu sklonu k akutním stavům a k multiorgánovému selhání (Penka a kol., 2004).

Tvorba antifosfolipidových protilátek může být podmíněna užíváním léků, bakteriální a virovou infekcí. Často je APS diagnostikována u pacientů, kteří se léčí s revmatickým onemocněním. V těhotenství se projevy tohoto syndromu zhorší, nebo se během těhotenství může syndrom poprvé projevit. U gravidních žen, u kterých se

antifosfolipidové protilátky vyskytují, však dochází k trombotizaci nejen v žilním či arteriálním řečišti, ale také v placentě. A proto mohou být skrytu příčinou samovolných potratů.

Léčba APS souvisí s jeho projevem. Má velmi pestrý klinický obraz. Antifosfolipidový syndrom je spojen s přítomností trombóz, opakovaným spontánním potratem a trombocytopenií. Léčba tedy spočívá v co nejrychlejší diagnostice a je nutno snížit koagulační potenciál. K léčbě se používají kortikosteroidy, orální antikoagulantia, nebo heparin (Kessler, 2006).

2.3.4 Farmakoterapie trombotických a trombofilních stavů

Trombofilie, čili sklon k tvorbě trombů, se klinicky projevuje jako trombóza v žilním řečišti, plicní embolie, infarkt myokardu, trombóza mozkových cév apod. Léčba je proto zaměřená různými směry.

V tabulce číslo 2 jsou uvedeny různé druhy léčby trombotických a trombofilních stavů a jejich různá orientace. Léčba může být orientována na snížení hemokoagulace, na snížení účinku trombocytů, na substituci přirozených inhibitorů krevního srážení a na snížení hladiny fibrinogenu, či na rozpouštění fibrinových sraženin. Dále také může být léčba zaměřená na podporu krevního toku a na podporu endotelu.

Léčba	Účel léčby
Antikoagulační léčba	Snížení srážlivosti krve
Protidestičková léčba (antiagregační)	Snížení účinku krevních destiček
Defibrinační léčba	Nahrazení přirozených inhibitorů srážení a snížení hladiny fibrinogenu
Trombolytická léčba (fibrinolytický)	Rozpouštění fibrinových sraženin
Reologická léčba	Podpora krevního průtoku a antiagregace

Tabulka č. 2: Způsoby léčby trombotických a trombofilních stavů (upraveno dle Kvasnička, 2003; Penka a kol., 2001)

Antikoagulační léčba

Podstatou antikoagulační léčby je blokování vzniku trombinu a jeho účinku s cílem zabránit srážení krve a tvorbě trombu. Trombin se aktivně podílí na procesu hemostázy tím, že aktivuje krevní destičky a faktory F V a F VIII a přeměňuje fibrinogen na fibrin.

Používaná antikoagulancia můžeme dále rozdělit na tři základní skupiny podle jejich účinku: hepariny, kumarinové preparáty (pelentan, warfarin) a přímé inhibitory trombinu. Hepariny a kumarinové preparáty jsou označovány jako nepřímé inhibitory trombinu, protože ke svému účinku potřebují kofaktory (antitrombin pro heparin), nebo vyvolávají tvorbu koagulačních faktorů bez účinku a tím nepřímo blokují tvorbu trombinu (kumarinová antikoagulancia jsou antagonisty vitamínu K). Třetí skupina léků, přímé inhibitory trombinu, ke své funkci nepotřebují kofaktory (Kvasnička, 2003).

Antikoagulační léčba může být neúčinná při nedostatečném dávkování léků, nebo při ní může docházet ke krvácivým stavům. Proto je důležité léčbu monitorovat a pacienti by měli docházet na pravidelné kontroly.

Protidestičková léčba

Smyslem protidestičkové léčby je narušit výstavbu primární cévní zátky, respektive agregátu krevních destiček. Dochází tedy k inhibici interakce mezi krevními destičkami a porušeným cévním povrchem tím, že zabraňují adhezi a agregaci trombocytů. Nejpoužívanějším protidestičkovým lékem je kyselina acetylsalicylová (ASA). Její účinek přetrvává po celou dobu životnosti jedné generace trombocytů (Penka a kol., 2009; Kvasnička, 2003).

Tato léčba není plně účinná, protože prozatím není známo, jaké je adekvátní dávkování, jaké jsou účinné protilátky a jiné. Tento problém se ještě více komplikuje, pokud jsou protidestičkové léky užívány společně s antikoagulancii.

Defibrinační léčba

Cílem této léčby je substituce přirozených inhibitorů krevního srážení a snížení hladiny fibrinogenu. Používá se k tomu ankrod, což je purifikovaná frakce jedu malajské zmije. Ankrod přemění fibrinogen na nestabilní fibrin a krev se stává

nesrážlivou. Na ostatní koagulační faktory ani na inhibitory koagulace ankyrod nemá vliv (Kvasnička, 2003; Zulys a kol., 1989).

Trombolytická léčba

Trombolytická léčba má za úkol rozpustit tromb po aktivaci fibrinolýzy. K léčbě se využívají přímé a nepřímé aktivátory plazminogenu.

Mezi přímé aktivátory plazminogenu patří urokináza a tkáňový aktivátor plazminogenu. Urokináza se za normálních podmínek tvoří v lidských ledvinách a je vylučována do moče. Je tedy lidskému tělu známá a vlastní a nevyvolává žádné alergické reakce. Vzhledem k její vysoké ceně, se však využívá pro léčbu jen velmi zřídka, pouze v případech, že je trombolytická léčba nezbytná a pacient nesnáší streptokinázu.

Místo urokinázy se tedy při léčbě používá altepláza, což je rekombinantní lidský tkáňový aktivátor plazminogenu. Altepláza je více specifická a účinná než nepřímý aktivátor plazminogenu, streptokináza.

Streptokináza je nepřímý aktivátor plazminogenu. Vyrábí se po izolaci a purifikaci ze streptokoků. Tento způsob léčby je nevýhodný vzhledem k vysokému riziku alergických reakcí, protože většina lidí ve svém životě někdy prodělala některé streptokokové onemocnění a vytvořila si proti streptokokům protilátky.

2.4 Zaměření na Severní Čechy

Tato část mé bakalářské práce je zaměřená na nemoci srážlivosti krve v Severních Čechách, konkrétně v Ústeckém kraji. Spolupracovala jsem s hematologickým oddělením Chomutovské nemocnice a s paní primářkou tohoto oddělení MUDr. Vladimírou Kaškovou.

2.4.1 Hemofilie a von Willebrandova choroba

V České republice žije přibližně 1000 hemofiliků a 700 pacientů s von Willebrandovou chorobou. Vzhledem k tomu, že hemofilie i vWch jsou vzácná onemocnění a náklady na jejich léčbu jsou velmi vysoké, je léčba koncentrována v hemofilických léčebných centrech na úrovni fakultních nemocnic.

V České republice se nachází celkem 8 center. Čtyři léčebná centra pro dospělé a děti se nacházejí v Českých Budějovicích, Hradci Králové, Ostravě a v Olomouci. Další 2 hemofilická léčebná centra jsou specializovaná na léčbu dětí a nacházejí se v Ústí nad Labem a v Plzni. A centra v Kolíně a Liberci jsou specializovaná na léčbu dospělých hemofiliků. V Brně a v Praze se dále nacházejí centra komplexní péče, kde se nachází centrum pro trombózu a hemostázu a oddělení klinické hematologie.

V České republice také existuje Český svaz hemofiliků, což je dobrovolná organizace, která sdružuje zájemce o hemofilii a von Willebrandovu chorobu. Český svaz hemofiliků byl založen za účelem informování členů tohoto svazu a hájení jejich potřeb. Z výroční zprávy za rok 2014 vyplývá, že k 31.12.2014 měl tento svaz 223 členů, z toho 168 hemofiliků a 13 pacientů s von Willebrandovou chorobou.

Díky těmto centrům se stále zlepšuje péče o pacienty, zkvalitňuje se a prodlužuje se život pacientů. K léčbě se již nepoužívá plazma (kryoprecipitát), ale používají se čištěné faktory vyráběné rekombinantně, díky kterým se snižuje riziko přenosu virových onemocnění. Ale ani rozvoj genetických metod a prenatální diagnostiky, ani pokrok medicínských léčebných postupů, nemůže zabránit šíření těchto chorob.

V 70. a 80. letech 20. století se část hemofilické populace nakazila virem HIV, a to především v USA a v západní Evropě. Vzhledem k neznalosti viru v této době, byly tehdejší krevní deriváty často tímto virem kontaminovány. V České republice se používaly především koncentráty plazmy získané z tuzemských odběrů a díky této skutečnosti se u nás nakazilo jen 17 hemofiliků (Jones, 2007).

Dříve bylo mnohem snadnější stanovit počet hemofiliků v daných městech a krajích, protože léčbu bylo možné provádět v každé nemocnici, která měla hematologické oddělení. Ale dnes je to mnohem těžší, vzhledem ke skutečnosti, že léčba probíhá v hemofilických léčebných centrech.

V Ústeckém kraji se nachází léčebné centrum v krajské nemocnici v Ústí nad Labem. Specializuje se na léčbu dětí. Dospělí pacienti jsou evidováni v léčebném centru v Praze či jinde. Lze říci, že prevalence a incidence hemofilie v Ústeckém kraji odpovídá celorepublikovému rozšíření. A počet nemocných je více méně konstantní.

Hematologické oddělení v Chomutovské nemocnici mělo dříve v péči celou rodinu hemofiliků. Dva bratři, kteří se léčili s těžkou formou hemofilie A a jejich sestra byla přenašečka. Tato žena otěhotněla a narodil se jí syn hemofilik. Oba dospělí bratři zažili léčbu plazmou, kryoprecipiráty a čištěnými faktory F VIII, taktéž vyráběnými z plazmy (FANHDI). Podstupovali domácí terapii a léky užívali intravenózně pouze v případě krvácení. V důsledku toho, že plazma nebyla virostaticky ošetřená, byl velmi častý přenos virových onemocnění. Oba bratři měli pozitivní protilátky na hepatitidu, jeden typu B, druhý typu C. Malý chlapec byl od malička léčen čištěným preparátem Fanhdi a dnes je léčen v hemofilickém léčebném centru v Ústí nad Labem pomocí koncentrátů, vyrobených rekombinantní cestou (Advate). Tyto koncentráty se užívají 3x týdně intravenózně, jsou tedy dávkovány nejen v případě krvácivých stavů, ale i preventivně. Jeden z dospělých bratrů se dnes léčí v hemofilickém léčebném centru v Praze. Druhý bratr již zemřel. Následkem dlouhodobého a nadbytečného užívání analgetik, v důsledku těžkých degenerativních změn velkých kloubů po četných krváceních, došlo k jaternímu selhání.

Stejně je to i s pacienty, kteří trpí von Willebrandovou chorobou. Lehké formy se často ani neprokáží. Pacienti s těžkou formou von Willebrandovy choroby, která vyžaduje léčbu, jsou léčeni v hemofilických léčebných centrech.

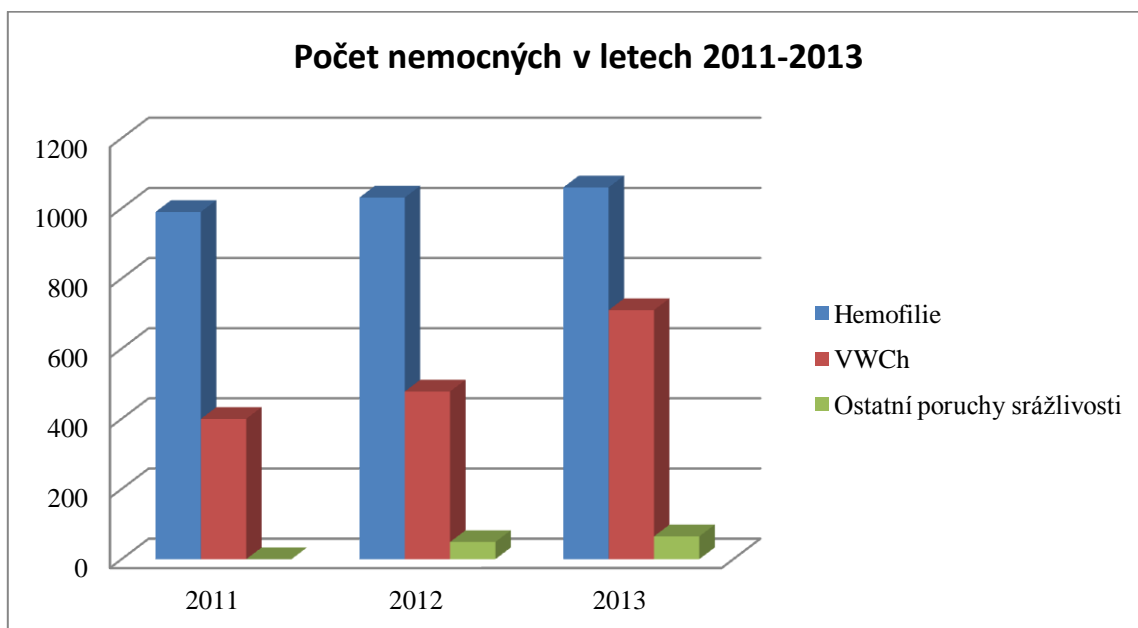
V tabulce č. 2 je uveden počet pacientů, kteří se v České republice léčili s hemofilií, von Willebrandovou chorobou a jinými poruchami srážlivosti krve v letech 2011-2013. Samozřejmě u von Willebrandovy choroby nejsou tato čísla směrodatná, protože lehké formy tohoto onemocnění se nemusí vždy projevit a nevyžadují tedy lékařskou péči.

	2011	2012	2013
Hemofilie	990	1031	1060
vWch	400	478	710
Ostatní poruchy srážlivosti	0	49	65

Tabulka č. 3: Počet nemocných v letech 2011-2013

(data dle <http://www.wfh.org/en/resources/annual-global-survey>).

Pro přehlednost uvádím graf, ve kterém jsou zadána data z tabulky č. 1. Z grafu č. 2 je patrné, že hemofiliků i pacientů s von Willebrandovou chorobou v České republice stále nepatrně přibývá.



Graf č. 1: Počet nemocných v letech 2011-2013

(data dle <http://www.wfh.org/en/resources/annual-global-survey>).

2.4.2 Trombóza a trombofilie

I přes celou řadu nových a účinných metod prevence žilní trombózy, je hluboká žilní trombóza jedním z nejvíce frekventovaných onemocnění. Udává se, že je třetím nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním. V České republice je ročně diagnostikováno 15 000 – 25 000 případů hluboké žilní trombózy. (Puchmayer a Roztočil, 2000). Prevalence faktoru V Leiden v České republice se odhaduje asi na 6 ze 100 zdravých.

Vzhledem ke skutečnosti, že problematiku arteriálních trombóz řeší především kardiologie či neurologie a hematolog se účastní pouze diagnostiky, hematologické oddělení Chomutovské nemocnice nebylo schopno poskytnout žádné konkrétní údaje. Statistické záznamy se zde nevedou.

3 Závěr

V první části jsem se nejprve zabývala problematikou hemostázy, jejího vývoje a mechanismů. Především jsme se soustředila na plazmatický koagulační systém a podrobněji jsem popisovala koagulační faktory, jelikož při jejich nedostatku či defektní funkci nastávají nemoci srážlivosti krve. Dále jsem se dostala k tématu patofyziologie hemostázy. Věnovala jsem pozornost třem kapitolám: krvácivé stavy, trombotické stavy a trombofilní stavy. Z krvácivých stavů jsem se zaměřila na koagulopatie. Koagulopatie jsme rozdělila na vrozené a získané. Z vrozených koagulopatií jsem se snažila blíže přiblížit hemofilii a von Willebrandovu chorobu, a to z toho důvodu, že jsou to nejčastější, nejrozšířenější, a zároveň i nejnebezpečnější onemocnění. Ze získaných koagulopatií jsem se soustředila na poruchu vstřebávání vitamínu K a na autoimunitní koagulopatie. Do této kapitoly jsem také zahrнула problematiku diseminované intravaskulární koagulace, přestože to není čistá koagulopatie. Tento syndrom je životu velmi nebezpečný a velmi rozšířený. V další kapitole se práce zmiňuje o venózních a arteriálních trombózách, o příčinách jejich vzniku a klinických kritériích. U trombofilních stavů jsem sestavila tabulku, ve které je přehledně rozdělují podle příčiny jejich vzniku. Dále se těmito příčinám v krátkosti věnuji. Poslední kapitolou rešeršní části je kapitola farmakoterapie trombotických a trombofilních stavů. V této části se věnuji různým způsobům léčby a jejich výhodám či nevýhodám.

V druhé části práce se zaměřuji na nemoci srážlivosti krve v Severních Čechách, konkrétněji v Ústeckém kraji. Informace jsem čerpala od MUDr. Vladimíry Kaškové, primářky hematologického oddělení nemocnice v Chomutově. Věnovala jsme se hemofilii, von Willebrandově chorobě, trombóze a trombofilii, protože tyto choroby jsou nejrozšířenější. Konkrétní statistické údaje vztažené na daný region se mi nepodařilo získat, vzhledem ke skutečnosti, že léčba hemofilie i vWch je koncentrována v hemofilických léčebných centrech, která jsou na úrovni fakultních nemocnic. Proto tato kapitola pouze sumarizuje pokrok léčby v ČR díky těmto léčebným centrům a uvádí počet nemocných v celé republice v letech 2011-2013.

Podařilo se mi alespoň popsat příběh jedné hemofilické rodiny, která dříve byla v péči hematologického oddělení nemocnice v Chomutově. Ani u trombózy a trombofilie se mi nepodařilo získat statistická data a to z důvodů, že tato onemocnění řeší především jiná oddělení než hematologie a také vzhledem k rozšíření těchto onemocnění

Cíle pro druhou část práce byly prozkoumat četnost výskytu onemocnění v regionu Severních Čech. Tento cíl se mi splnit nepodařilo z výše uvedených důvodů. Myslím ale, že cíle které jsem si stanovila pro rešeršní část, byly splněny a také jsem díky vypracování této práce získala mnoho poznatků o problematice srážlivosti krve.

4 Seznam použitých informačních zdrojů

Annual Global Survey Data: Total Patients per Country. *World Federation of Hemophilia* [online]. 2013 [cit. 2015-03-30]. Dostupné z: <http://www.wfh.org>. Hemofilie.

Český svaz hemofiliků [online]. 2012 [cit. 2015-03-30]. Dostupné z: <http://www.hemofilici.cz>.

INDRÁK, K. a Š. ALUŠÍK. *Hematologie*. 1. vyd. Praha: Triton, 2006.

JONES, P. a [překlad D. BLATNÁ]. *Život s hemofilií*. 1. české vyd. Praha: Český svaz hemofiliků, 2007.

KESSLER, P.. Porovnání warfarinu a nových antitrombotik z hlediska lékových interakcí. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2012, č. 26, s. 74-78.

KESSLER, P. Trombofilní stavy. *Interní medicína pro praxi*. 2006, č. 9, s. 374-379.

KVASNIČKA, J.. *Trombofilie a trombotické stavy v klinické praxi*. Vyd. 1. Praha: Grada, 2003.

MALÁ, M., H. KNEŘOVÁ a M. KRATOCHVÍLOVÁ. Antikoagulační léčba u nemocného s hlubokou žilní trombózou. *Medicína pro praxi*. 2008, č. 5, s. 133-135.

PECKA, M.. *Laboratorní hematologie v přehledu: fyziologie a patofyziologie hemostázy*. 1. vyd. Český Těšín: FINIDR, 2004.

PECKA, M.. *Přehled laboratorní hematologie I: Krvetvorba. Červená krevní řada*. 1. vyd. Praha: Galén, 1995.

PENKA, M. a A. BULIKOVÁ. *Neonkologická hematologie*. 2., dopl. a zcela přeprac. vyd. Praha: Grada, 2009.

PENKA, M. a E. TESAŘOVÁ. *Hematologie a transfuzní lékařství*. 1. vyd. Praha: Grada, 2011.

PENKA, M. a kol.. *Hematologie I: Neonkologická hematologie*. 1. vyd. Praha: Grada, 2001.

PONDER, K.. Merry Christmas for Patients with Hemophilia B. *New England Journal of Medicine* [online]. 2011, č. 25, s. 1-2.

PUCHMAYER, V. a K. ROZTOČIL. *Praktická angiologie*. 1. vyd. Praha: Triton, 2000.

Research on von Willebrand Disease. *Centers for Disease Control and Prevention* [online]. 2014 [cit. 2015-03-30]. Dostupné z: <http://www.cdc.gov>.

ZULYS, V., S. TEASDALE, E. MICHEL, R. SKALA, S. KEATING, J. VIGER a M. GLYNN. Ancrod as an Alternative to Heparin Anticoagulation for Cardiopulmonary Bypass. *Anesthesiology*. 1989, roč. 71, č. 6, s. 870-877.