

PORUCHY ZRÁŽANIA KRVI

Ľubica Váleková

Klinika hematológie a transfuziológie, JLF UK a MFN, Martin

Hemostáza (zrážanie krvi) je komplexný systém mechanizmov slúžiacich na jednej strane k zastaveniu krvácania a na druhej strane brániaci nadmernej tvorbe krvných zrazenín. Zabezpečuje ju súhra aktivačných a inhibičných mechanizmov plazmatických bielkovín s trombocytni na povrchu cievneho endotelu. Poruchy tejto vyváženej rovnováhy medzi prokoagulačnou a antikoagulačnou aktivitou sa prejavujú buď hemoragickým alebo trombofilným stavom.

Kľúčové slová: hemostáza, hemoragické stavy, trombofilné stavy, laboratórny nález, liečba.

Kľúčové slová MeSH: hemostáza; poruchy hemoragické – diagnostika, terapia; trombofília – diagnostika, terapia.

BLOOD CLOTTING DISORDERS

Hemostasis is a complex systems of mechanism, which provide for cessation of bleeding and on the other hand prevent from excessive production of blood clot. It is insure by combination of activation and inhibition mechanisms of plasmatic proteins with platelets on the surface of vascular endothelium. The defect of this balance between procoagulant and anticoagulant activity is the manifest from hemorrhagic or thrombophilic state.

Key words: hemostasis, hemorrhagic state, thrombophilic state, laboratory diagnosis, therapy.

Key words MeSH: hemostasis; hemorrhagic disorders – diagnosis, therapy; thrombophilia – diagnosis, therapy.

Via pract., 2005, roč. 2 (7–8): 311–315

Fyziológia hemostázy

Hemostáza je komplexný dej, ktorého úlohou je na jednej strane udržať krv v tekutom stave a na druhej strane zastaviť krvácanie po poranení. Riadená je optimálnou súhrnou *cievnej steny a trombocytov* (primárna hemostáza), *plazmatických koagulačných faktorov a ich inhibítorov* (sekundárna hemostáza) a *fibrinolytického systému* (fibrinolýza a rozpustenie trombu).

Pri poškodení endotelu cievnej steny sa lokálnou vazokonstrikciou zníži prietok krvi, dôjde k adhézii trombocytov (Tr) na subendotelový matrix (za účasti Von Willebrandovho faktora-vWF), trombocyty sa aktivujú, adhegujú a agregujú s cieľom vytvoriť **primárnu hemostatickú zátku**. V ďalšej fáze vznikne fibrín ako konečný produkt vnútornej a vonkajšej koagulačnej kaskády, ktorý vytvorí na trombocytovom matrixe fibrínovú sieť a tak ho spevňuje. Vzniká **sekundárna hemostatická zátku**. Vznik fibrínu je kaskádovitá reakcia (schéma 1), v ktorej sa neaktivovaný proteín (proenzým) mení na aktívny enzým a tento aktivuje ďalší proenzým. Nerozpustnosť fibrínového koagula zabezpečuje faktor XIII (FXIII) aktivovaný trombínom.

Nové výskumy potvrdili, že vnútorný a vonkajší systém nemôžu v organizme pôsobiť oddelene a že existujú vzájomné interakcie medzi celým radom koagulačných faktorov, a tým aj medzi oboma systémami koagulácie. Zistilo sa, že vnútorný systém nie je nevyhnutný pre iniciáciu koagulácie, koagulácia prevažne prebieha na povrchu membrán krvných buniek (monocyty, trombocyty...), priebeh koagulačných reakcií nie je presne kaskádovitý, dochádza k radu interakcií medzi faktormi vnú-

torného a vonkajšieho systému. Hemostáza nie je aktivovaná len pri poškodení cievy, ale aj fyziologicky po námahe alebo po jedle. Ďalej bolo zistené, že jednotlivé súčasti a procesy v hemostáze podliehajú dennému rytmu v závislosti na zmenách neurohumorálneho a imunitného systému. Tiež trombocyty sú aktivované v cievnom riečišti aj pri zachovaní integrity cievy. Tieto poznatky viedli k vytvoreniu **novej koncepcie zrážania krvi** (schéma 2), podľa

ktorej existujú tri fázy koagulácie: *iniciačná, amplifikačná a propagačná*.

Prirodzené inhibítory koagulácie slúžia na reštrikciu koagulačného procesu, lokalizáciu cievneho poškodenia a chránia normálne cievy pred trombózou. *Prostacyklín (PGI₂)* inhibuje agregáciu trombocytov a podporuje vazodilatáciu. *Antitrombín III (AT III)* inhibuje trombín (FIIa) a faktory FIXa, FXa, FXIa. *Trombomodulín (TM)* inhibuje prokoagulačné

Schéma 1. Koagulačná kaskáda.

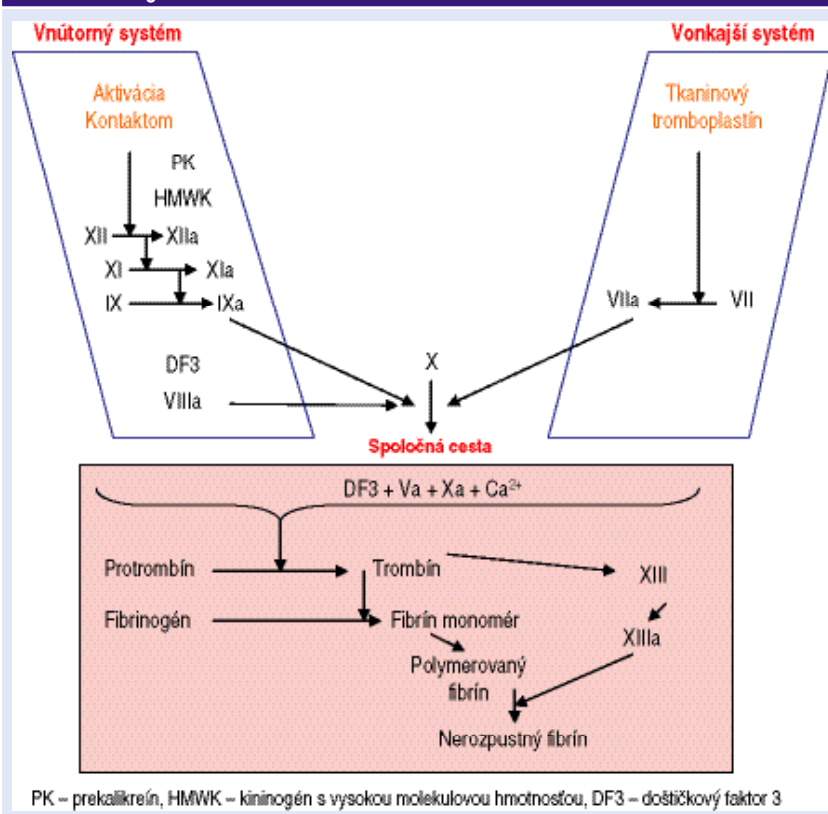


Schéma 2. Nová koncepcia zrážania krvi.

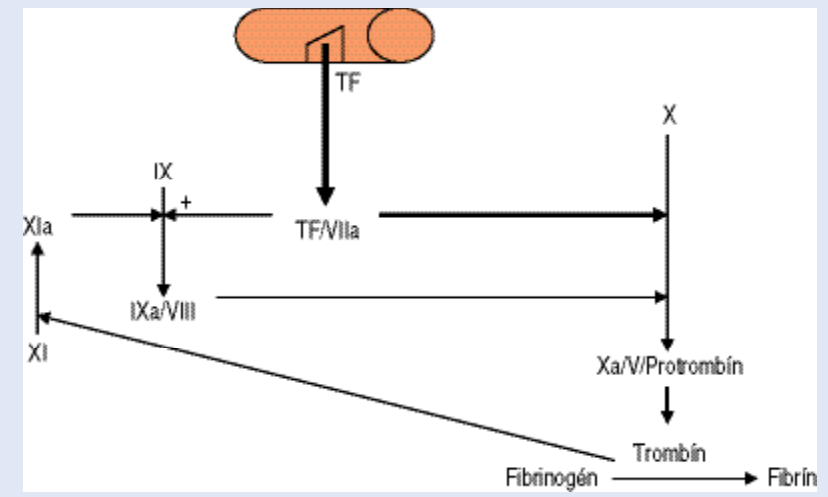
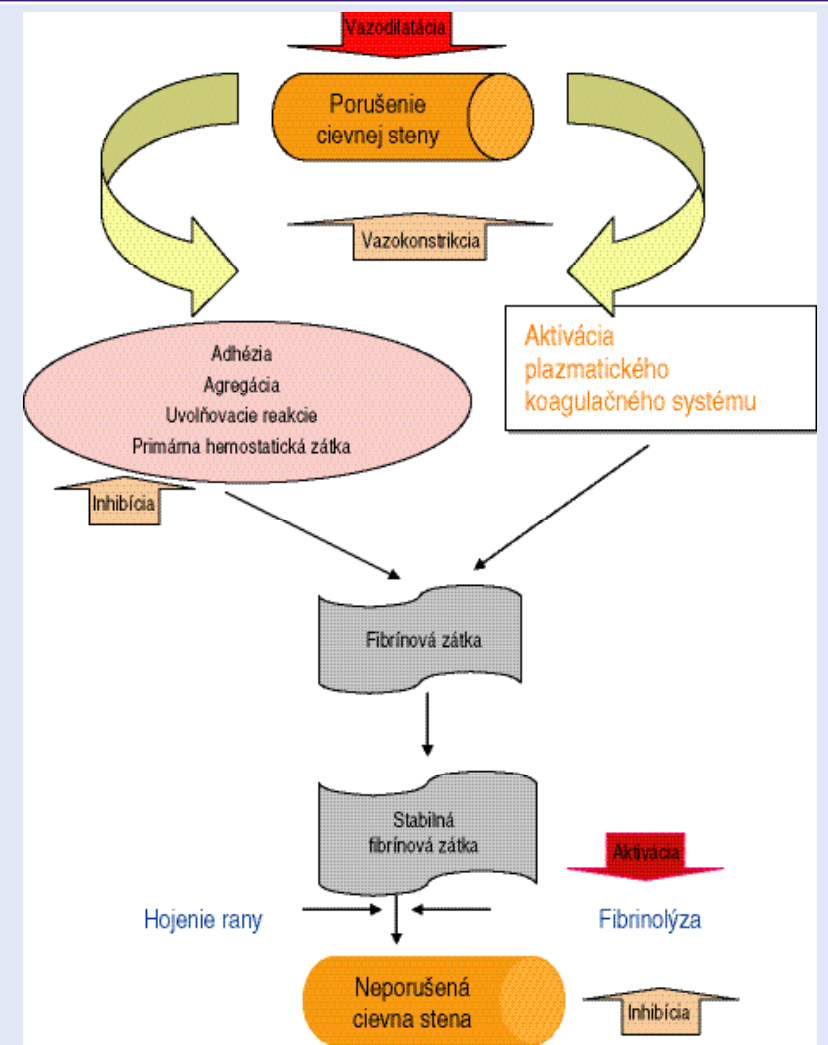


Schéma 3. Schéma hemostázy.



aktivity trombínu a akceleruje aktiváciu *proteínu C (PC)* trombínom. V prítomnosti kofaktora *proteínu S (PS)* aktivovaný *proteín C (APC)* špecificky degraduje F. Va a F. VIIIa, čo vyúsťuje do ďalšej inhibície koagulácie. Kofaktor *heparínu II (HC II)* inhibuje trombín. Tkanivový faktor je inhibovaný *TFPI (tissue factor protein inhibitor)*.

Zatiaľ čo prirodzené inhibítory koagulácie sú súčasťou a základným regulačným mechanizmom koagulácie, **získané inhibítory koagulácie** (*antifosfolipidové protilátky – APA* a *špecifické inhibítory koagulačných faktorov* – najčastejší inhibítor F. VIII a F. IX) sú nálezom patologickým, ktorý nepriaznivo zasahuje do koagulácie.

Tvorba fibrínu stimuluje aktiváciu **fibrinolytického systému**, úlohou ktorého je odstrániť fibrínové koagulum, rekanalizovať poškodený úsek a obnoviť plne funkčný prietok (schéma 3). Fibrín sa degraduje proteolytickým enzýmom plazmínom, ktorý sa selektívne generuje z plazminogénu naviazaného na fibrín účinkom tkanivového aktivátora plazminogénu (tPA). Plazminogén sa môže aktivovať aj urokinázou a streptokinázou. Cirkujúci alfa-2-antiplazmín a inhibítor aktivátora plazminogénu 1 (PAI-1) slúžia na obmedzenie fibrinolýzy a na prevenciu degradácie systémového fibrinogénu. Účinkom plazmínu na fibrín alebo fibrinogén vznikajú rozpustné fibrín-degradačné produkty (FDP), ktoré sa môžu viazať na monoméry fibrínu a inhibovať koaguláciu. Konečným štádiom sú fragmenty nazývané D-dimery, ktoré sú priamym dôkazom štiepenia nerozpustného fibrínu.

Patofyziológia hemostázy

Narušenie hemostatickej rovnováhy sa môže prejavovať buď krvácaním alebo trombofílnym stavom.

Krvácavé stavy

Krvácavé stavy sú charakterizované spontánnymi krvácanými prejavmi alebo krvácaním, neúmerným stavom či podnetom, ktoré ho vyvolali. Vznikajú narušením hemostatickej rovnováhy v dôsledku poruchy jedného, dvoch, troch alebo všetkých štyroch z uvedených hemostatických mechanizmov:

- funkcie cievnej steny,
- funkcie trombocytov,
- plazmatického koagulačného systému,
- fibrinolytického systému.

A. Krvácavé stavy z cievnych príčin (purpury)

Vznikajú v dôsledku poruchy interakcie cievnej steny a trombocytov a prejavujú sa najčastejšie kožným či slizničným krvácaním. Delia sa na vrodené a získané.

Vrodené:

1. Morbus Rendu-Osler. Autozomálne dominantne dedičné ochorenie charakterizované prítomnosťou teleangiektázií, t. j. cievne rozšírenia s významným stenčením cievnej steny, ktorá ľahko praská a dochádza k ťažko zastaviteľnému krvácaniu. *Laboratórny nález* pri vyšetrení hemostázy je normálny. *Terapia* je podporná, kauzálna liečba neexistuje.

Získané:

1. Henochova-Schönleinova Purpura. Imunokomplexné ochorenie so zvýšenou permeabilitou kapilár s orgánovými prejavmi, ktoré vzniká pri alergickej odpovedi na infekciu

alebo lieky. V *laboratórnym náleze* je pozitívny test fragility kapilár. *Terapia* je kauzálna, spočíva v odstránení infekcie, lieku či alergénu.

2. Skorbut. Ide o zvýšenú fragilitu ciev pri dlhodobom nedostatku vitamínu C v potrave. V *laboratórnym náleze* je pozitívny test fragility kapilár. *Terapia* spočíva v podávaní vitamínu C a podpore výživy.

3. Steroidná purpura. Spojená s liečbou kortikosteroidmi a ľahkým vznikom modrín u žien.

B. Krvácavé stavy z doštičkových príčin

Nedostatočnosť trombocytov v hemostáze sa prejaví:

1. pri znížení počtu trombocytov (**trombocytopenie**),
2. pri zvýšení počtu trombocytov (**trombocytóza, trombocytémia**),
3. pri ich funkčnej nedostatočnosti (**trombocytopenie**).

Vo všetkých prípadoch je narušená tvorba primárnej hemostatickej zátky a koagulačná odpoveď je nedostatočná.

1. Trombocytopenia je charakterizovaná poklesom počtu trombocytov v periférnej krvi pod $100 \times 10^9/l$, z rôznych príčin (tabuľka 1).

Idiopatická trombocytopenická purpura (ITP)

Je charakterizovaná deštrukciou trombocytov (v dôsledku poškodenia membrány) autoprotilátkami proti vlastným trombocytom (IgG₃). *Akútna forma ITP* (prítomnosť cirkulujúcich imunokomplexov) nadväzuje na predošlú vírusovú infekciu a má prudký priebeh, s výraznými prejavmi krvácania (petéchie, sufúzie, krvácanie zo slizníc, bez splenomegálie), môže skončiť spontánnou remisiou. Pri *chronickej forme* (prítomnosť autoprotilátok proti antigénom Tr) je menej rozsiahle krvácanie, ktoré väčšinou neohrozuje život. **Laboratórne** dokážeme výraznú trombocytopeniu (pod $20 \times 10^9/l$), s väčšími trombocytmi v periférnom krvnom nátere, predĺženú dobu krvácania (okolo 20 minút), skrátené prežívanie Tr a zvýšený počet megakaryocytov v kostnej dreni. V **liečbe** je nutné potlačiť tvorbu protilátok: glukokortikoidy, imunoglobulíny, splenektómia (slezina je najväčší producent protilátok a miesto najväčšieho rozpadu Tr), interferón alfa, imunosupresíva (cyclofosamid, vincristín), Danazol, kyselina ascorbová, súčasťou liečby je potlačenie ťažkých krvácavých prejavov podávaním trombocytových koncentrátov a hemostyptík.

2. Trombocytóza, trombocytémia sú stavy so zvýšeným počtom Tr v periférnej kr-

Tabuľka 1. Príčiny trombocytopenie.

Poruchy trombocytopenie	Trombocytopenie s apláziou rádia, vírusové infekty, chemické a fyzikálne príčiny, Mayova-Hegglinova anomália, Syndróm Wiskottov-Aldrichov, Syndróm Epsteinov.
Zvýšená deštrukcia trombocytov	Idiopatická trombocytopenická purpura (ITP), Trombocytopenie pri alergii a anafylaxii, pri autoimunitných chorobách, u matky a plodu, potravné, Akútna trombocytopenická purpura po infekcii.
Zvýšená konzumpcia trombocytov	Diseminovaná intravaskulárna koagulácia (DIC), Trombotická trombocytopenická purpura (TTP), Hemolyticko-uremický syndróm (HUS), Obrovský hemangióm.
Trombocytopenie zo strát trombocytov	Trombocytopenie po masívnej transfúzii alebo výmene krvi, pri mimotelovom obeh, pri splenomegálii, v priebehu liečby heparínom – heparínom indukovaná trombocytopenia (HIT).

Tabuľka 2. Najznámejšie trombocytopenie.

Vrodené trombocytopenie		Získané trombocytopenie
Poruchy membrány	Poruchy granúl	
Glanzmannova-Naegeliho trombocytopenia, Bernard-Soulierov syndróm	Defekty delta granúl, Defekty alfa granúl, Kombinované defekty delta aj alfa granúl	Pri myeloproliferatívnych ochoreniach, urémii a iných chorobách obličiek, dysproteinémiách a chorobách pečene, pri autoimunitných ochoreniach, srdcových chlopňových chybách, DIC, polieková.

Tabuľka 3. Formy hemofílie.

Hladina f. VIII	Hladina f. IX	Klinická závažnosť	Typ krvácania
5–25 %	> 6 %	ľahká forma	Iba po úraze a operácii.
1–5 %	2–6 %	stredná forma	Značné krvácanie po úraze, operácii.
< 1 %	< 2 %	ťažká forma	Časté spontánne krvácanie.

vi na hodnoty 400–600, prípadne až $1000 \times 10^9/l$. Trombocytóza vzniká sekundárne pri zápalových ochoreniach, krvácaní, fyzickej námahe či psychikom vypätí, po splenektómii, pri Hodgkinovom lymfóme. Po odstránení prvej príčiny vymizne. Trombocytémia je trvalé zvýšenie počtu Tr pri chronickej myeloidnej leukémii, pri pravej polycytémii a esenciálnej trombocytémii.

3. Trombocytopenie sú funkčné poruchy trombocytov (vrodené alebo získané), väčšinou s normálnym, prípadne ľahko zníženým alebo i zvýšeným počtom trombocytov (tabuľka 2).

C. Krvácavé stavy spôsobené poruchou funkcie koagulačného systému – koagulopatie

Sú to krvácavé stavy, ktoré vznikajú pri nedostatku jedného alebo niekoľkých hemokoagulačných faktorov, pri výskyte koagulačných faktorov s odlišnou molekulárnou stavbou a pri zvýšených hladinách inhibitorov. Prejavujú sa spontánnym krvácaním do tkanív a kože (hematómy, sufúzie). Stupeň krvácania závisí na poklese koagulačnej aktivity faktora. Pri výraznom poklese (pod 1 %) dochádza k ťažkým krvácavým prejavom, inak býva krvácanie skôr miernejšej povahy, často sa prejaví iba pri chirurgickom zákroku alebo poranení. **Diagnóza** sa stanoví priamym vyšetrením hladiny faktorov. Pri **terapii** sa väčšinou podávajú krvné deriváty.

Rozlišujeme vrodené a získané koagulopatie.

1. Vrodené koagulopatie

Sú pomerne vzácne a týkajú sa väčšinou len jedného faktora. Vrodená absencia väčšiny koagulačných faktorov je spojená s krvácaním, len nedostatok alebo funkčný defekt prekalikreinu a FXII nebýva spojený s klinicky nápadným krvácaním a dokonca sa prejaví predispozíciou k trombóze. Z vrodených koagulopatií sú najčastejšie **hemofília A a B** (95 %) a **Von Willebrandova choroba**.

Hemofília. Ide o nevyliciteľné ochorenie, ktoré je spôsobené kvalitatívnym alebo kvantitatívnym defektom **faktora VIII (hemofília A)** a **faktora IX (hemofília B)**. Ide o choroby s recesívnym typom dedičnosti viazanej na pohlavný chromozóm X, čo znamená, že postihnutí sú iba muži. Ženy sú prenášačkami ochorenia, chorobou netrpia. Klinické prejavy hemofílie A i B sú takmer totožné. Prejavujú sa najmä spontánnym krvácaním do kĺbov, svalov, orgánov gastrointestinálneho traktu a centrálného nervového systému. Bez správne volenej liečby vedie krvácanie do kĺbov a svalov ku vzniku degeneratívnych kĺbových zmien, k tzv. progresívnej artropatii a k atrofií svalstva (najmä končatinového). U hemofílika je bežné kolísanie hladiny koagulačných faktorov. Tendenciu ku krvácaniu môže ovplyvniť aj emočný a fyzický stres. Hemofília sa klasifikuje podľa zbytkovej aktivity defektného koagulačného faktora na tri formy (tabuľka 3).

Laboratórne dokážeme predĺžený aktívovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) pri poklese F VIII a F IX pod 25 %, predĺžený čas zrážanlivosti krvi, zníženú hladinu F VIII: C

(funkčná koagulačná zložka molekuly F VIII), zníženú (A-) alebo normálnu hladinu (A+) F VIII: Ag (molekula f. VIII posudzovaná ako antigén), znížená hladina F IX. Ostatné základné vyšetrenia vrátane doby krvácania sú normálne. Hodnota faktorov zostáva počas života približne na rovnakej úrovni, po substituovej liečbe časom klesne na hodnotu pred liečbou. **Liečba** hemofílie je *substitučná* (koncentrátmi faktorov VIII a IX, rekombinantným faktorom VIII, prípadne u hemofílie B koncentrátmi protrombínového komplexu) a *podporná* (analgetiká, ortopedická starostlivosť, rehabilitácia a pod.). Dávka koncentrátov závisí na stupni hemofílie a stupni krvácania, event. od náročnosti zákroku, ktorý je plánovaný. Všeobecne sa predpokladá, že 1 jednotka F IX zvýši hladinu cca o 1 %, zatiaľ čo 1 jednotka F VIII o 1,5–2 %. Preto je vzorec pre výpočet nutnej dávky faktora nasledujúci: potrebná dávka = (hmotnosť /kg/ x požadovaný vzostup / l_j /dl/): 2. Liečbu riadi hematológ špecialista.

Hemofilik by mal byť sledovaný v centrách pre hemofilikov, v ktorých je možná dokonalá diagnostika a odpovedajúca liečba. Potenciálnym rizikom náhrady koagulačného faktora je tvorba alloprotilátok (*inhibítora koagulačných faktorov*).

Von Willebrandova choroba. Ide o autozomálne dedičné ochorenie spôsobené nedostatkom alebo funkčnou poruchou Von Willebrandovho faktora (vWF), ktorý je nosič pre F VIII (pri deficite vWF dochádza k zníženiu F VIII v plazme, čo prispieva k zvýšeniu krvácania). Je narušená funkcia vWF v primárnej hemostáze (adhézia aj agregácia Tr), sekundárne dochádza k zníženej schopnosti vWF viazať F VIII. Pre ochorenie je typické slizničné krvácanie (epistaxa), pri ťažkom deficite (pri súčasnom znížení F VIII) sa pridruží aj krvácanie typické pre hemofíliu. Rozlišujeme 3 typy Von Willebrandovej choroby (tabuľka 4). **Laboratórne** dokážeme predĺžený aPTT, predĺženú dobu krvácania, na špecializovaných pracoviskách sa robia testy zamerané na detekciu vWF: F VIII, RiCo (ristocetín kofaktor), RIPA (agregácia po ristocetíne), vWF: Ag, multiméry vWF-patologické hodnoty. **Liečba** závisí na type vW choroby a klinických prejavoch krvácania. Spočíva v podávaní koncentrátov s obsahom vWF.

2. Získané koagulopatie

Na rozdiel od vrodených koagulopatií sú častejšie a vyznačujú sa znížením nie jedného, ale spravidla celej skupiny koagulačných faktorov. Spreádzajú poruchy pečenej funkcie, poruchy črevnej rezorpcie, poruchy transportu žlče alebo pri niektorých otravách. Vhodnou liečbou základného ochorenia sa dosiahne vymiznutie príznakov koagulopatie.

Tabuľka 4. Typy Von Willebrandovej choroby.

Typ I.	kvantitatívny defekt	Znížené hodnoty vWF bez zmien v štruktúre multimérov.
Typ II.	kvalitatívny defekt	Funkčný nedostatok veľkých multimérov. Podtyp 2A, 2B, 2M, 2N
Typ III.	ťažký kvantitatívny defekt	Absencia multimérov.

Tabuľka 5. Trombofilné stavy.

Vrodené	Získané
I. Defekty inhibítorov koagulácie	I. Dysfunkcia endotelu
Defekt PC	Antifosfolipidový syndróm (APS):
Defekt PS	• antikardiolipínový syndróm,
Defekt AT III	• syndróm lupus antikoagulans.
Defekt HC II	HIT
Defekt TFPI	II. Dysfunkcia trombocytov
II. Rezistencia na APC	Syndróm lepiacich doštičiek (SPS sy.)
III. Defekty fibrinolýzy	III. Zvýšené hodnoty koagulačných f.
Defekt plazminogénu	Zvýšené hodnoty FBG
Defekt tPA, Dysfibrinogénia	Zvýšené hodnoty F VII, F VIII, F IX, F XI
Nadprodukcia inhibítora PAI-1	IV. Defekty inhibítorov koagulácie
Defekt F XII	V. Získaná rezistencia na APC
IV. Hyperhomocysteinémia	VI. Získané poruchy fibrinolýzy
V. Vrodený SPS syndróm	VII. DIC

D. Krvácavé stavy z iných príčin

Diseminovaná intravaskulárna koagulácia (DIC). Predstavuje získanú koagulačnú poruchu, pri ktorej dochádza k významnej aktivácii hemostázy, s tvorbou vnútrocievnych mikrotrombov, spotrebe koagulačných faktorov a Tr, poklesu inhibítorov krvného zrážania, k aktivácii sekundárnej fibrinolýzy a tendencii ku krvácaniu alebo významnému klinickému krvácaniu. **Príčinou** môžu byť: pôrodné komplikácie (embolizácia plodovou vodou, abrupcia placenty, prenášanie mŕtveho plodu), infekcie (bakteriálne, vírusové), malígne ochorenia (leukémie, najmä promyelocytová, solídne tumory), iné choroby sprevádzané rozpadom tkanív a uvoľňovaním tkanivového tromboplastínu (ochorenia pečene, spojivového tkaniva, tkanivové nekrózy, trauma, šok, popáleniny, atď.). **Klinicky** sa manifestuje ischemickou orgánovou dysfunkciou (prejav mikrotrombov), generalizovanou hemoragickou diatézou, niekedy makrotrombózami alebo mikroangiopatickou hemolytickou anémiou. **Laboratórny obraz** variuje v závislosti od štádia DIC: *hyperkoagulačné štádium*: aPTT, protrombínový čas (PT), trombínový čas (TT) sú v norme, fibrinogén (FBG) a Tr sú v norme alebo ľahko znížené, fibrínové monoméry (F-M) sú pozitívne, hladina antritrombínu (AT) pozvoľna klesá, *hypokoagulačné štádium*: aPTT, PT, TT sú predĺžené, FBG a Tr sú znížené, pozitívny test na F-M a FDP, AT a faktory sú znížené, *aktivácia fibrinolýzy*: väčšina testov je nemerateľná. **Liečba** spočíva v odstránení vyvolávajúcej príčiny a spúšťacieho mechanizmu DIC, zastavení intravaskulárnej tvorby mikrotrombov (antikoagulačná terapia heparínom), v náhrade jednotlivých zložiek krvi (anémiu transfúziami krvi, spotrebovanie koagulačných faktorov

aplikáciou čerstvej zmrazenej plazmy, koncentrátmi fibrinogénu a AT III, ťažkú trombocytopeniu trombocytovými koncentrátmi), zväčšit prípadnú inhibíciu fibrinolýzy (po prerušení príčiny, zastavení intravaskulárnej koagulácie a po substituovej liečbe).

Trombofilné stavy

Trombofília (zvýšený sklon k trombóze) označuje poruchu hemostázy, ktorá predisponuje pacienta ku vzniku trombózy alebo recidíve trombózy. Pacienti sa považujú za potenciálne trombofilných, ak neprekonali epizódu trombózy, ale majú dokázanú laboratórnu abnormalitu alebo klinické ochorenie, o ktorom je známe, že je spojené so zvýšeným rizikom trombózy. Rozlišujeme vrodené a získané trombofilné stavy (tabuľka 5).

Najčastejšie sa vyskytujúcou trombofiliou poruchou je **rezistencia na APC (mutácia FV Leiden)**, nasleduje **syndróm lepiacich doštičiek, mutácia protrombínu, antifosfolipidový syndróm**, menej často sa vyskytuje **defekt AT III, PC, PS a hyperhomocysteinémia**.

Na trombofilný stav treba myslieť vtedy, keď:

- vznikne venózna trombóza a embolizácia do pľúc pred 45 rokom života (vrátane trombózy u novorodencov), alebo arteriálna trombóza pred 35 rokom života, bez známkov poškodenia cievej steny, alebo vznikne súčasne venózna aj arteriálna trombóza;
- trombóza sa vyskytuje opakovane (systémové trombózy, recidivujúce aborty);
- trombóza je provokovaná minimálnym podnetom (gravídita, pôrod, orálne kontraceptíva, operačný zákrok, dlhá cesta lietadlom alebo automobíлом);

- trombóza vznikne v nezvyčajnej lokalizácii (v. mesenterica, cerebrálne vény...);
- vznikajú kumarínové nekrózy na koži (pri deficite PS a PC);
- dôjde k neonatálnej purpore fulminans (pri deficite PC);
- vznikajú rekurentné trombózy, napriek adekvátne antikoagulačnej liečbe;
- pozoruje sa nedostatočná odpoveď na liečbu heparínom (deficit AT III).

V diagnostike trombofilných stavov sa zachovávajú 2 princípy:

1. U pacienta s predpokladanou akútnou príhodou tromboembolickej choroby (TECH) je cieľom vyšetrenia hemostázy potvrdenie hyperkoagulačného stavu stanovením molekulárnych markerov (C-reaktívny proteín, AT III, komplex trombín-AT III, fibrinopeptid A, F1,2, FDP, solubilné monoméry fibrínu, fibrinolytická aktivita, DF4...).
2. U pacienta s anamnézou TECH v minulosti, po zvážení indikačných kritérií na vyšetrenie skriningu na trombofilný stav, je cieľom vyšetrenia hemostázy zistiť etiológiu trombózy.

V prípade klinického podozrenia na trombofilný stav je indikované **laboratorne vyšetrenie hemostázy**. Ide o komplex viacerých vyšetrení, pri ktorých je nutné dodržiavať vzhľadom k ich časovej a finančnej náročnosti stanovenú postupnosť. Základ tvorí **všeobecná diagnostika**, zameraná na podrobnú **anamnézu** (zistenie TECH v rodine, v osobnej anamnéze pacienta, vonkajšie faktory prispievajúce k trombóze, u žien dôsledná gynekologická anamnéza s údajom o graviditách, potratoch a užívaní orálnych kontraceptív) a vyšetrení **lipidového metabolizmu**. **Základná hematologická diagnostika** zahŕňa vyšetrenie **krvného obrazu**, **základných hemokoagulačných vyšetrení** (PT, aPTT, TT, FBG), **skriningových testov na trombofiliu** (proC global alebo APC rezistencia a aktivita AT III). **Špeciálna hematolo-**

gická diagnostika dopĺňa molekulovo-genetické vyšetrenie FV Leiden a mutácie protrombínu 202 10A, skrining na lupus antikoagulans, aktivita PC a PS a u arteriálnych trombóz aj vyšetrenie syndrómu lepiacich doštičiek (SPS sy). Rutinné a skriningové vyšetrenia by mali byť dostupné v každom hematologickom laboratóriu. Špeciálne vyšetrenia sa vykonávajú na špecializovaných pracoviskách.

Vzhľadom k potenciálne trombogénnemu efektu orálnych kontraceptív je vhodné vyšetrovať na prítomnosť trombofilného stavu tie ženy, ktoré majú pozitívnu rodinnú či osobnú anamnézu, opakované aborty a prítomnosť iných rizikových faktorov TECH (obezita, vysoký krvný tlak, varixy dolných končatín, diabetes mellitus).

Pacienta na trombofilný stav je nutné vyšetriť aspoň 1 mesiac po trombotickej príhode, bez zápalového kontextu a bez užívania antikoagulačnej liečby a orálnych kontraceptív.

Antitrombotická liečba je indikovaná pri:

- profylaxii asymptomatických pacientov v situáciách, ktoré sú rizikové pre vznik TECH,
- akútnej arteriálnej oklúzii, venóznej trombóze (povrchovej i hlbokjej), embolizácii do pľúc.

Rozlišujeme antitrombotickú liečbu:

1. **Trombolytickú** – za účelom odstránenia a rozpustenia trombu navodením fibrinolytického procesu podaním aktivátorov fibrinolýzy (streptokináza, urokináza, scu-PA, tPA, APSAC – anisoylovaný aktivátorový komplex streptokinázy a plazminogénu).

2. **Antikoagulačnú** – za účelom zabránenia vzniku trombínu v úsilí predísť premene fibrinogénu na fibrín a tým ďalšiemu rozvoju trombu:

- a) parenterálna liečba heparínom (nefrakcionovaný heparín, nízkomolekulárne heparíny – LMWH),
- b) perorálna liečba derivátmi dikumarolu (Warfarín, Orfarín, Lawarín...).

Ak pacient prekonal solitárnu trombózu, odporúča sa p. o. antikoagulačnú liečbu podávať 3–6 mesiacov po trombóze, pri embolizácii do pľúc je odporúčané podávať p. o. antikoagulačnú liečbu 6–12 mesiacov, dĺžka podávania je však korigovaná v závislosti od situácie (opakované trombózy, záťažová situácia, dôkaz trombogénnej poruchy s vysokým rizikom trombózy...).

3. **Antiagregačnú** (antitrombocytovú) – je tiež súčasťou antitrombotickej liečby, ktorá vedie k porušeniu primárnej hemostatickej zátky, resp. agregátu trombocytov (kyselina acetylsalicylová (ASA), ticlopidín, clopidogrel, indobufén...).

4. **Substitučnú** – spočíva v náhrade zníženého inhibítora krvného zrážania (AT III, PC).

Záver

Poruchy hemostázy sú mnohokrát spojené so závažnými až trvalými klinickými následkami, preto najdôležitejšia v starostlivosti o pacienta je prevencia, ktorá spočíva vo včasnej diagnostike týchto porúch a v depistáži. Prínosom môže byť spolupráca všetkých zúčastnených pri vyhľadávaní, evidencii, terapii a prevencii pacientov s poruchou hemostázy.

Literatúra

1. Galajda P, Baláz D, Mokáč M, Kubisz P. K problematike nového modelu hemostázy. Vnitřní lékařství 44, 1998; 11: 671–674.
2. Penka M. Laboratorní hematologie v přehledu III. FINIDR, s.r.o., Český Tešín 2004.
3. Colman RW, Hirsch J, Marder VJ, et al. Hemostasis and Thrombosis, Lippincott Williams and Wilkins, New York 2001.
4. Hudeček J, Paceková M, Chudej J, Kubisz P. Infekce a hemostáza. Vnitřní Lék., 50, 2004; 6: 463–471.
5. Dzúrik R, Trnovec T. Štandardné terapeutické postupy, Poruchy hemostázy, Osveta 1997: 430–452.



- **Obnovuje fyziologickú architektúru spánku¹**
- **Rýchly nástup účinku - skracaje dobu nástupu spánku²**
- **Veľmi dobrá tolerancia - bez signifikantného ovplyvnenia pamäti (u starších zdravých pajedincov)²**

¹ Thalazol B antioxičivný úložný group A stable - Mild Comparative Study of Zolpidem versus Zolpidem in the Treatment of Chronic Primary Insomnia, The Journal of International Medical Research, 2001, 29: 163-167

² Alami M, et al. Zolpidem, natural coarctation and memory function: a single dose of zolpidem 12.5 mg, zolpidem 12.5 mg and zolpidem 12.5 mg in elderly healthy subjects. A randomized, crossover, double-blind study. Neuropharmacology. 2001, 42: 179-184.

Skrátená informácia o lieku: viď celostránkovú inzerciu v tomto čísle.

Sanofi-Aventis Slovakia s.r.o., Žitňská 7-9, 811 05 Bratislava
tel: +421 2 5710 3777, fax: +421 2 5710 3749
www.sanofi-aventis.com

020 31533450 (zapísaný v Obchodnom registri Slovenska s sídlom Bratislava I, oddiel Sro, viedla číslo 48229/0)

