

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická

**Dědičné trombofilní stavy**

Bakalářská práce

2022

Barbora Matyková

University of Pardubice  
Faculty of Chemical Technology

**Hereditary Thrombophilic Disorders**  
Bachelor Thesis

2022

Barbora Matyková

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2021/2022

# ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Barbora Matyková**  
Osobní číslo: **C19265**  
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**  
Studijní obor: **Zdravotní laborant**  
Téma práce: **Dědičné trombofilní stavy**  
Téma práce anglicky: **Hereditary Thrombophilic Disorders**  
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

## Zásady pro vypracování

1. Bakalářskou práci na téma dědičné trombofilní stavy zpracujte na základě literární rešerše. Úvodní část práce zaměřte na stručný popis hemokoagulace.
2. V hlavní části bakalářské práce vzájemně porovnejte dědičné trombofilní stavy z pohledu molekulárně genetických změn, ke kterým v rámci nich dochází. Zvláštní pozornost zaměřte zejména na Leidenskou mutaci. U jednotlivých dědičných trombofilních stavů charakterizujte jejich etiologii, klinický obraz, diagnostiku a definujte současné terapeutické možnosti.
3. Jako zdroj informací pro zpracování kompilačního textu bakalářské práce využijte odborné články publikované v recenzovaných zahraničních časopisech. Jejich vyhledávání provádějte prostřednictvím elektronických vědeckých databází, jako jsou např. *NCBI Pubmed*, *ScienceDirect*, *Web of Science*, *Scopus*, apod.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**  
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**  
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Jiří Handl, Ph.D.**  
Katedra biologických a biochemických věd  
Konzultant bakalářské práce: **Mgr. Jan Čapek, Ph.D.**  
Katedra biologických a biochemických věd  
Datum zadání bakalářské práce: **18. prosince 2021**  
Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2022**

**prof. Ing. Petr Kalenda, CSc. v.r.**  
děkan

L.S.

**prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D. v.r.**  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2022

Prohlašuji:

Práci s názvem „Dědičné trombofilní stavy“ jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 1. 7. 2022

Barbora Matyková v.r.

## **PODĚKOVÁNÍ**

Na tomto místě bych ráda poděkovala panu RNDr. Jiřímu Handlovi, Ph.D. za odborné vedení, ochotu, laskavost, trpělivost, vstřícný přístup a cenné rady při vedení mé bakalářské práce. Mé poděkování dále patří i primáři hematologického oddělení Oblastní nemocnice Trutnov MUDr. Josefu Kunčarovi za vstřícnost a poskytnutí podkladů. Zároveň chci touto cestou poděkovat své rodině a partnerovi Petrovi Kábelovi, kteří mi byli po celou dobu studia velkou oporou.

## **ANOTACE**

Předložená bakalářská práce se zabývá dědičnými trombofilními stavy. V úvodní části je popsán princip hemostázy a vysvětleny pojmy s hemostázou související, jako jsou hemokoagulace a fibrinolýza. Druhá část práce je zaměřena na poruchy hemostatické rovnováhy. Stěžejní část je věnována trombofilii, která může vést až k závažnému vzniku žilní trombózy, a dále jsou stručně charakterizovány trombofilní stavy. Poslední část práce je věnována problematice specifické mutace faktoru V Leiden, jedné z nejvíce rozšířených dědičných trombofilií, její charakterizaci, klinickým projevům onemocnění, možnostem diagnostiky, léčby a prevence.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

hemostáza, hemokoagulace, trombofilie, Leidenská mutace, klinické projevy

## **TITLE**

Hereditary Thrombophilic Disorders

## **ANNOTATION**

The presented bachelor's thesis deals with hereditary thrombophilic conditions. In the introductory part, the principle of hemostasis is described, and concepts related to hemostasis such as hemocoagulation and fibrinolysis are explained. The second part of the thesis focuses on disorders of hemostatic balance. A central part is devoted to thrombophilia, which can lead to severe venous thrombosis, and thrombophilic conditions are briefly characterized. The last part deals with the specific factor V Leiden mutation, one of the most widespread inherited thrombophilia, its characterization, clinical manifestations of the disease, diagnostic, treatment, and prevention options.

## **KEYWORDS**

hemostasis, hemocoagulation, thrombophilia, Leiden mutation, clinical symptoms

# OBSAH

<b>SEZNAM OBRÁZKŮ A TABULEK.....</b>	<b>10</b>
<b>SEZNAM ZKRATEK .....</b>	<b>11</b>
<b>ÚVOD.....</b>	<b>13</b>
<b>1. Hemostáza.....</b>	<b>14</b>
1.1 Primární hemostáza.....	14
1.2 Hemokoagulace.....	16
1.2.1 Koagulační faktory .....	16
1.2.2 Koagulační kaskáda.....	17
1.2.2.1 Původní model koagulační kaskády.....	18
1.2.2.2 Revidovaný model koagulační kaskády.....	20
1.2.3 Inhibitory hemokoagulace .....	22
1.3 Fibrinolýza .....	24
<b>2. Trombofilie .....</b>	<b>25</b>
2.1 Žilní tromboembolismus .....	25
2.1.1 Žilní trombóza .....	26
2.1.2 Plicní embolie.....	26
2.2 Získané trombofilní stavy .....	26
2.2.1 Antifosfolipidový syndrom .....	27
2.2.2 Hyperhomocysteinemie .....	27
2.2.3 Zvýšené nebo nedostačující hladiny vybraných koagulačních faktorů.....	30
2.2.4 Získaná APC rezistence.....	30
2.3 Dědičné trombofilní stavy.....	31
2.3.1 Leidenská mutace a jiné dědičné APC rezistence .....	31
2.3.2 Mutace protrombinu G20210A .....	32
2.3.3 Nedostatek antitrombinu .....	33
2.3.4 Nedostatek proteinu C .....	33
2.3.5 Nedostatek proteinu S.....	34
2.3.6 Vzácné dědičné trombofilní stavy .....	34
<b>3. Faktor V Leiden .....</b>	<b>36</b>
3.1 Historie onemocnění .....	36
3.2 Mechanismus vzniku.....	36
3.3 Genetická predispozice .....	37
3.4 Klinické projevy.....	39



3.5	Laboratorní diagnostika .....	39
3.6	Léčba a prevence.....	40
3.7	Prevalence .....	40
<b>4.</b>	<b>Genetické poradenství .....</b>	<b>42</b>
<b>5.</b>	<b>Diagnostika trombofilie .....</b>	<b>43</b>
<b>6.</b>	<b>Léčba a prevence trombofilních stavů .....</b>	<b>44</b>
6.1	Léčba.....	44
6.1.1	Nefrakcionovaný heparin .....	45
6.1.2	Nízkomolekulární heparin .....	45
6.1.3	Warfarin.....	46
6.1.4	Nová perorální antikoagulancia.....	46
6.2	Prevence .....	47
<b>ZÁVĚR</b>	<b>.....</b>	<b>48</b>
<b>POUŽITÁ LITERATURA</b>	<b>.....</b>	<b>49</b>
<b>PŘÍLOHY</b>	<b>.....</b>	<b>57</b>
	Příloha A: Průvodní dokument předávaný pacientům s trombofilií .....	57
	Příloha B: Dokument předávaný pacientům před aplikací heparinu .....	58
	Příloha C: Průkaz pacienta s trombofilií .....	59

# SEZNAM OBRÁZKŮ A TABULEK

## Seznam obrázků

Obr. 1: Změny tvaru trombocytů v různé fázi procesu aktivace .....	15
Obr. 2: Morawitzova teorie srážení .....	18
Obr. 3: Původní model koagulační kaskády .....	20
Obr. 4: Revidovaný model koagulační kaskády .....	21
Obr. 5: Aktivace a regulace krevní koagulace a fibrinolýzy .....	22
Obr. 6: Schéma biosyntézy homocysteinu.....	29
Obr. 7: Pravděpodobnost dědičnosti Leidenské mutace – heterozygotní typ.....	38
Obr. 8: Pravděpodobnost dědičnosti Leidenské mutace – homozygotní typ.....	39

## Seznam tabulek

Tabulka 1: Koagulační faktory .....	17
Tabulka 2: Prevalence Leidenské mutace.....	41

## SEZNAM ZKRATEK

ADP	adenosindifosfát
APC	aktivovaný protein C
APS	antifosfolipidový syndrom
APTT	aktivovaný tromboplastinový čas
AT	antitrombin
C4-bBP	C4b vazebný protein
Ca <sup>2+</sup>	vápenaté ionty
CAPS	katastrofický antifosfolipidový syndrom
CBS	cystathion β-syntáza
CTL	cystathion γ-lyáza
DNA	deoxyribonukleová kyselina
ELISA	enzymoimunoanalýza
FI – FXIII	faktory I – XIII
FVL	faktor V Leiden
HC II	heparinový kofaktor II
HMWK	vysokomolekulární kininogen
INR	mezinárodní normalizovaný poměr
LMWH	nízkomolekulární heparin
MTHFR	methylenetetrahydrofolát reduktázy
PAI	inhibitory aktivátorů plazminogenu
PC	protein C
PS	protein S
PT	protrombinový čas
PT20210A	mutace protrombinu 20210A
mRNA	mediátorová ribonukleová kyselina
TAFI	trombinem aktivovaný inhibitor fibrinolýzy
TF	tkáňový faktor (FIII)
TFPI	inhibitor cesty tkáňového faktoru
TM	trombomodulin

t-Pa	tkáňový aktivátor plazminogenu
TXA2	tromboxan A2
UFH	nefrakcionovaný heparin
u-Pa	urokináza
VTE	venózní tromboembolie
vWf	von Willebrandův faktor

## ÚVOD

Tato bakalářská práce se zabývá tématem vrozených trombofilních stavů. Trombofilní stavy jsou úzce spojeny s nadměrnou srážlivostí krve a lze je obecně definovat jako skupinu poruch krevního srážení. Jde o poruchy mechanismu hemostázy, při kterých vzniká zvýšené riziko výskytu trombóz. Tyto poruchy mohou být charakteru vrozeného či získaného. O přítomnosti vrozeného neboli dědičného trombofilního stavu se jejich nositelé vůbec nemusí dozvědět, příznaky onemocnění se nijak nemusí projevit. Právě tím mohou být velmi nebezpečné, a to zejména ve spojení s rizikovými faktory, kdy dochází ke zvýšenému riziku vzniku krevních sraženin. Do těchto poruch patří například deficit proteinu C a proteinu S, mutace protrombinu 20210A nebo rezistence na aktivovaný protein C způsobený mutací faktoru V, tedy Leidenská mutace.

V úvodní kapitole práce jsou stručně charakterizovány základní pojmy, jako je hemostáza, hemokoagulace a fibrinolýza. Na tuto kapitolu navazuje kapitola vymezující trombofilie komplikace s nimi spojené. Zároveň jsou v této části práce trombofilní stavy klasifikovány na získané a dědičné, které zahrnují charakteristiku jednotlivých mutací. Následují informace týkající se Leidenské mutace, která představuje jeden z nejrizikovějších činitelů, při kterých může docházet ke vzniku nebezpečného tromboembolismu, tedy vzniku komplikací, jako je například hluboká žilní trombóza nebo plicní embolie. Nebezpečí výskytu tohoto onemocnění za přítomnosti faktoru V Leiden stoupá v souvislosti s dalšími rizikovými faktory, mezi které patří například věk, obezita, prodělané trauma a u žen také užívání hormonální antikoncepce nebo těhotenství. Právě Leidenská mutace se řadí v Evropě mezi nejrozšířenější dědičnou trombofilii. Velice důležité je proto věnovat zvýšenou pozornost moderním možnostem diagnostiky a vývoji efektivních léčebných postupů. Zároveň je vhodné znát možnosti prevence trombofilních stavů a případně zajímat se o možnosti genetického poradenství s trombofilními stavy souvisejícím.

# 1. Hemostáza

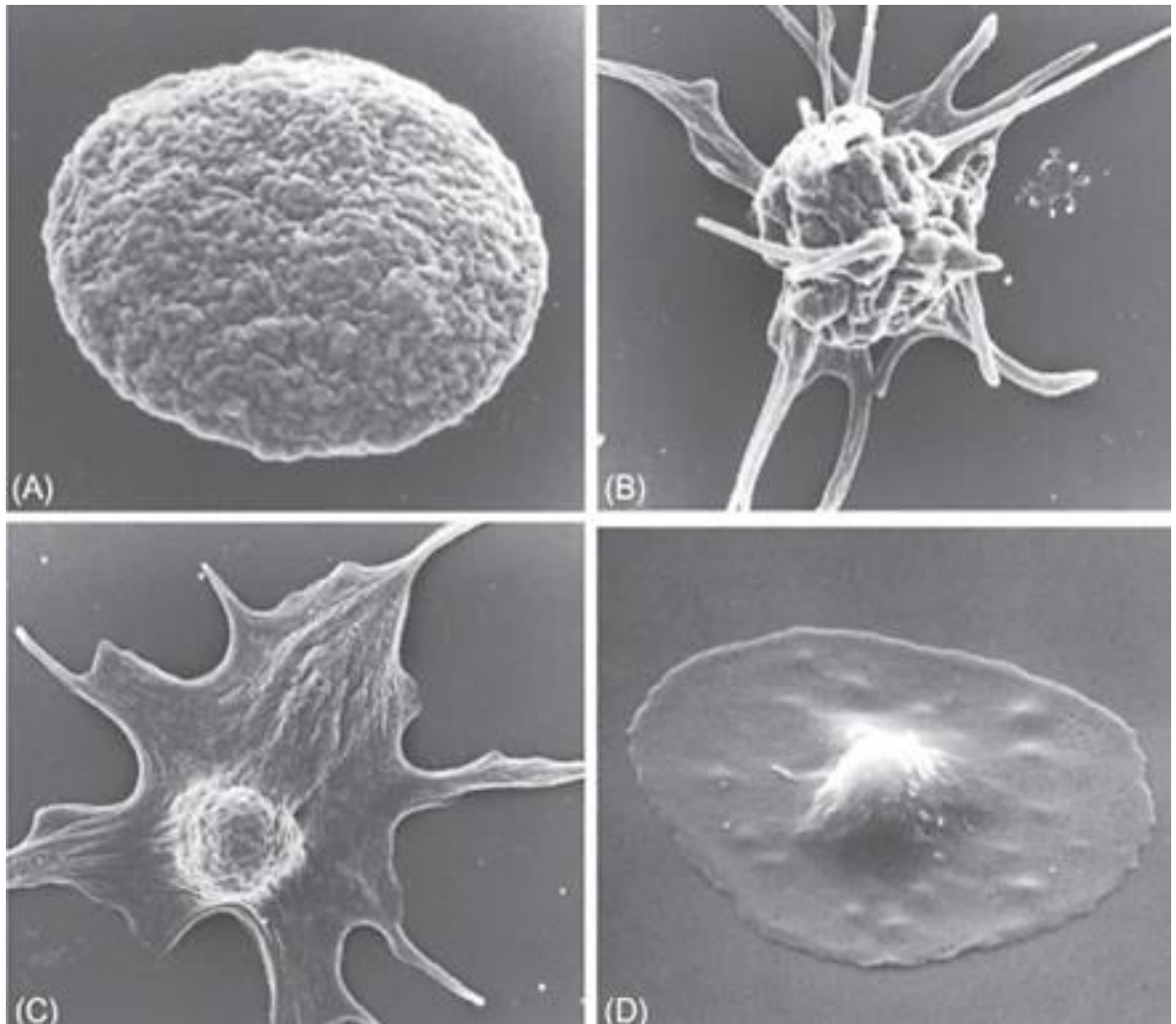
Slovo hemostáza má prameny v řečtině a skládá se ze slov *haeme*, což v překladu znamená krev a *stasis*, znamenající zastavit (Palta et al., 2014). Hemostáza je složitý fyziologický děj, který se v organismu podílí na zachování vnitřní rovnováhy tedy homeostázy a zároveň je definována jako komplexní proces, na kterém se podílí řada složek a mechanismů s rozdílnými vstupy a účinky, vedoucí k zástavě krvácení. Je to proces chránící organismus před velkou krevní ztrátou, popř. před možným vykrvácením. Jedná se o složitý mechanismus spojený s celou řadou pozitivních a negativních zpětných vazeb (Pecka, 2004). Hemostáza je čtyřkrokový proces zástavy krvácení (LaPelusa a Dave, 2021). Tento děj se zároveň významně účastní obnovy poškozené cévy, hojení ran nebo i růstu nádorů a jejich metastáz (Indrak et al., 2006). V případě poraněné cévy je v první řadě důležité zamezit krvácení vazokonstrikcí cévy a zároveň co nejrychleji zajistit zmobilizování trombocytů, aby došlo k vytvoření krevní sraženiny tzv. trombu. Koagulační kaskáda, která probíhá společně s dalšími ději, aktivuje srážecí faktory a výsledkem jejich činnosti je vytvoření fibrinové sítě. Tento proces se nazývá hemokoagulace. Nedílnou součástí hemostázy je i proces rozpouštění fibrinové zátky neboli fibrinolýza, ke které dochází až po zacelení daného poranění. Všechny tyto kroky jsou vzájemně propojeny (Indrak et al., 2006; Periyah et al., 2017).

V případě fyziologické hemostázy dochází k rovnováze mezi systémy prokoagulačními a antikoagulačními. Pokud dojde k narušení této rovnováhy, kdy jeden ze systémů nefunguje správně, výsledkem může být patologický projev, jako je například trombóza neboli vysoká srážlivost nebo naopak krvácení čili nedostatečná srážlivost (Gale, 2011).

## 1.1 Primární hemostáza

Primární hemostáza zahrnuje dva děje. Jedním z nich je vasokonstrikce cévy a pochody trombocytů při tvorbě primárního trombu, který uzavře poškozené místo. Prvním krokem primární hemostázy je zúžení cévy proto, aby se omezilo krvácení. Pochody trombocytů zahrnují jejich adhezi, aktivaci a agregaci. Při poškození cévní stěny se odkryje subendotelová vrstva kolagenu, na niž se pomocí glykoproteinových receptorů a adhezivních proteinů, jako jsou von Willebrandův faktor (vWf) a fibronektin, přichytí trombocyty a dochází k jejich tzv. adhezi (Rasche, 2001; Šlechtová, 2007). Takto aktivované krevní destičky pozmění svoje povrchové vlastnosti a podobu (Fields a Levine, 2005; Indrak et al., 2006). Z jejich původně oválného tvaru se stane tvar kulovitý, který má navíc na svém povrchu četné výběžky (Obr. 1). Aktivované krevní destičky poté agregují za účelem vytvoření primární rozpustné zátky. Tato část procesu je reverzibilní (Minors, 2007). Celý tento děj trvá v řádu několika

sekund až minut. Při agregaci dochází k uvolňování proagregačních působků, konkrétně adenosintrifosfátu (ADP), tromboxanu A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), fibrinogenu z granul trombocytů a v důsledku jejich působení k následnému zpevnění vytvořené primární zátky (Šlechtová, 2007).



Obr. 1: **Změny tvaru trombocytů v různé fázi procesu aktivace**

A) trombocyt v klidovém stavu (zvětšení 30.000x); B) aktivovaný trombocyt s filopodiemi (zvětšení 13.000x); C) aktivovaný trombocyt při formování lamelipodií (zvětšení 11.000x); D) plně rozvinutý trombocyt (zvětšení 9.000x) (upraveno dle Michelson, 2019)

Anomálie stěny cév a defekty trombocytů mohou zapříčinit poškození systému primární hemostázy. Odchytky cévní stěny jsou příčinou poruch krvácení, jedná se například o Ehlers-Danlosův syndrom nebo Henochova-Schönleinovu purpuru, ale i o onemocnění kurděje způsobené nedostatkem vitamínu C. Nefunkční trombocyty přispějí ke spuštění krvácení vyvolaném jejich sníženou funkcí nebo zmenšeným počtem v krvi. Trombocytopenie se tedy

vyznačuje omezenou funkčností trombocytů a jejím příkladem je Bernardův-Soulierův syndrom či Glanzmannova trombastenie. Snížená hladina trombocytů tzv. trombocytopenie, do níž řadíme třeba Idiopatickou trombocytopenickou purpuru a Heparinem indukovaná trombocytopenie (Palta et al., 2014).

## **1.2 Hemokoagulace**

Hemokoagulace též nazývaná jako sekundární hemostáza je důležitá pro udržení stálého vnitřního prostředí (Gale, 2011). Jedná se o skupinu na sebe navazujících, postupně se aktivujících dějů vedoucích k vytvoření nerozpustného fibrinu. Tento sled jednotlivých následných kroků je označován jako koagulační kaskáda. Výsledkem je vytvoření stabilní krevní sraženiny, tzv. definitivní zátky. Tato zátka je produktem přeměny protrombinu na trombin, který následně štěpí fibrinogen na nerozpustný fibrin (Palta et al., 2014). Vzniklá fibrinová vlákna jsou tedy výsledkem krevního srážení a tvoří fibrinovou síť, jež stabilizuje definitivní zátku (Chaudhry et al., 2022). Celý pochod pracuje na principu pozitivních a negativních zpětných vazeb ovlivňujících spuštění procesu (Khan a Dickerman, 2006). Hemokoagulace časově zabere až několik minut a jedná se o nevratný děj. Nehlídanému účinku koagulačních faktorů je bráněno běžně se vyskytujícími inhibitory hemokoagulace (Šlechtová, 2007).

Při špatném průběhu sekundární hemostázy může docházet k narušení rovnováhy a pak buď k trombotickým nebo krvácivým potížím. Nejznámější hemoragické poruchy jsou hemofilie, von Willebrandova choroba či nemoci spojené s játry. Mezi trombotické onemocnění řadíme nefunkčnost některých inhibičních faktorů koagulační kaskády, např. dědičnou trombofilii faktoru V Leiden a mutaci protrombinu nebo získaný antifosfolipidový syndrom (Palta et al., 2014).

### **1.2.1 Koagulační faktory**

Neopomenutelnou součástí hemokoagulace jsou koagulační faktory (Tabulka 1), které jsou tvořeny převážně v játrech a u některých závisí jejich syntéza na přítomnosti vitamínu K (Chaudhry et al., 2022). Jejich hlavní úlohou je zajistit hemokoagulaci. Koagulační faktory se zaznamenávají římskými čísly a celkem je jich 13, ale chybí faktor FVI, který byl později vyřazen. Důvodem bylo odhalení, že se nejedná o samostatný faktor, ale o aktivovanou formu faktoru V. Faktory obecně kolují v plazmě v neaktivní formě jako proenzymy až na tkáňový faktor (TF, FIII), který je součástí membrány buněk ve tkáni. Proteolytickým štěpením každého z proenzymu vzniká aktivní forma enzymu, která se označuje malým písmenem „a“ za číslem



faktoru. Faktory I–IV jsou v odborné literatuře častěji označovány skutečnými názvy než prostřednictvím zkratky FI–IV (Palta et al., 2014).

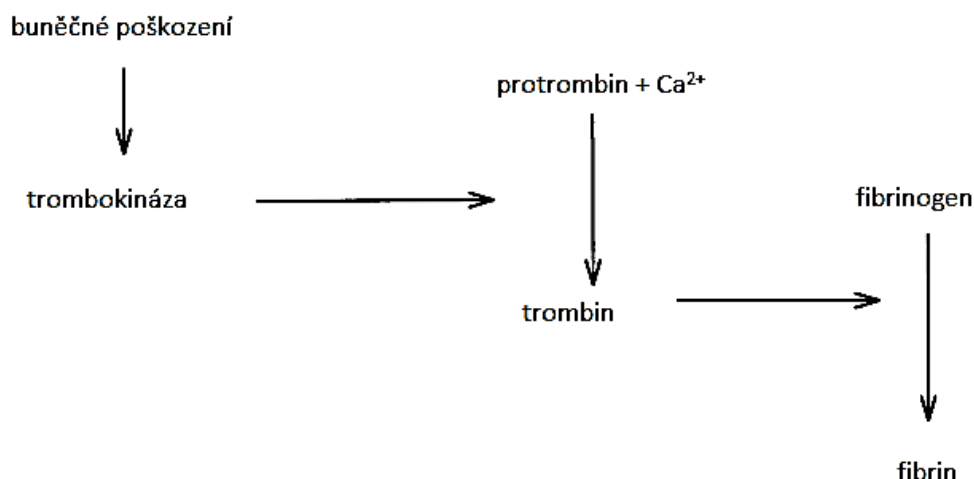
Tabulka 1: Koagulační faktory (upraveno dle Pecka, 2004)

Koagulační faktor	Název faktoru	Funkce faktoru
FI	Fibrinogen	tvorba fibrinového vlákna
FII	Protrombin	proenzym trombinu – štěpí fibrinogen na fibrin
FIII	Tkáňový faktor (dříve tromboplastin)	začátek vnějšího systému – aktivace FVII
FIV	Kalcium, Ca <sup>2+</sup>	aktivace koagulačních faktorů
FV	Proakcelerin	podílí se na štěpení protrombinu na trombin
FVII	Prokonvertin	komplex s faktorem III, přeměna FIX a FX
FVIII	Antihemofilický faktor A	aktivace FX – vnitřní
FIX	Christmasův faktor	aktivace FX – vnitřní
FX	Stuart-Prowerův faktor	aktivace trombinu
FXI	Rosenthalův faktor	aktivace faktoru IX
FXII	Hagemanův faktor	aktivace faktoru XI
FXIII	Fibrin-stabilizující faktor	stabilizátor fibrinové sítě

### 1.2.2 Koagulační kaskáda

V současné době existují dvě hlavní schémata koagulační kaskády, která vychází z podobného základu, ale v jisté míře se zároveň vzájemně liší. Základy první teorie koagulační kaskády a též první schéma srážecího systému vytvořil počátkem 20. století německý lékař Paul Morawitz, který popsal 4 koagulační faktory FI – FIV. Morawitzova představa byla, jak je patrné na obr. 2, že srážení krve se odehrává ve 2 etapách (Bächli, 2001). Nejprve se ze zraněné

tkáňe uvolní tromboplastin (FIII), který společně s  $\text{Ca}^{2+}$  (FIV) aktivuje protrombin (FII) a výsledkem je aktivní trombin. Následně dochází k přeměně fibrinogenu (FI) na fibrin (Morawitz, 1905, in Bächli, 2001). V roce 1964 Morawitzovo schéma rozšířil anglický hematolog MacFarlane o další aktivační postup. V současné době se v odborné literatuře setkáváme s oběma výše zmíněnými modely koagulace, jak s tzv. „starým“ (původním), tak i s „novým“ (revidovaným) (Pecka, 2004).



Obr. 2: Morawitzova teorie srážení  
 $\text{Ca}^{2+}$  – vápenaté ionty (Morawitz, 1905, in Bächli, 2001)

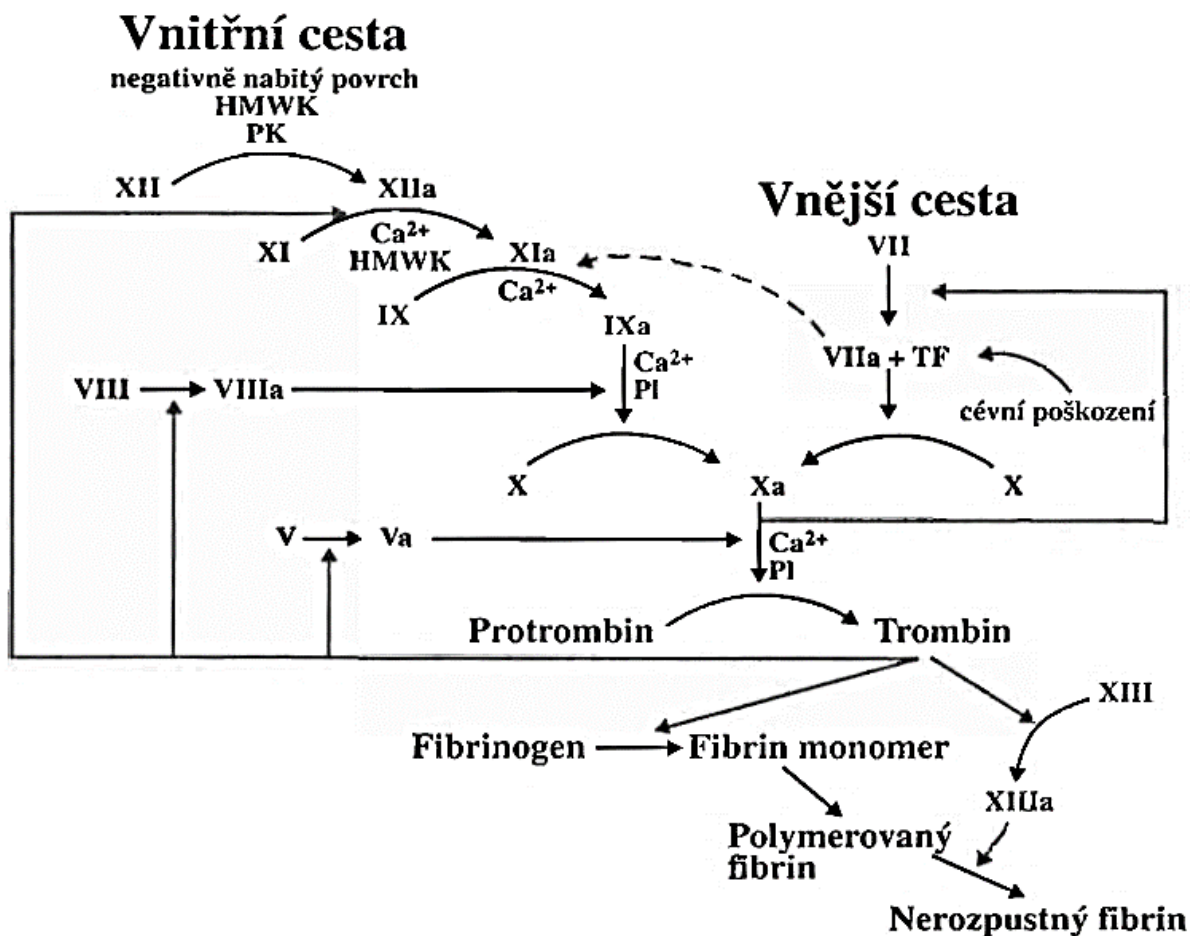
### 1.2.2.1 Původní model koagulační kaskády

Původní model je členěn na současně probíhající vnější a vnitřní cestu, které se v určitém bodě slučují a dále pokračují společně a vedou k vytvoření stabilního fibrinu (Obr. 3). Ke spojení obou drah dochází v místě spuštění FX. Původní model je přínosný pro laboratorní diagnostiku *in vitro*, která přispěla k rozvoji laboratorních testů založených na bázi plazmy. Určují se tak chyby v jednotlivých částech koagulační kaskády. Protrombinový čas slouží k identifikaci vnější dráhy, aktivovaný tromboplastinový čas k vnitřní a společná cesta pomocí trombinového času (Austin, 2017).

Vnější cesta začíná tak, že v okamžiku, kdy dojde ke spuštění krvácení do tkání poškozením cévy, spustí svou reakci na membránách buněk přítomný tkáňový faktor TF. Po styku TF s krví dochází k aktivaci FVII. Společně s  $\text{Ca}^{2+}$  ionty a fosfolipidy přítomnými na povrchu trombocytů vytvoří komplex, tzv. vnější tenázu přeměňující faktor X na jeho aktivní formu  $\text{Xa}$ , jež je už součástí společné cesty (Minors, 2007).

Vnitřní cesta srážecí kaskády je spuštěna po kontaktu s negativně nabitou subendotelovou vrstvou. FXII se stává aktivním po působení kalikreinu a komplexu vysokomolekulárního kininogenu (HMWK, *High Molecular Weight Kininogen*). FXIIa společně s  $\text{Ca}^{2+}$  ionty přetvoří FXI na jeho aktivní formu. Stejným způsobem se aktivuje faktor IX, na který navíc působí ještě FVIIa. Následuje přeměna FX za přítomnosti komplexu vnitřní tenázy složené z  $\text{Ca}^{2+}$  iontů, fosfolipidů, FXIa a FVIIIa na jeho aktivní formu (Pecka, 2004; Minors, 2007).

Následuje společná cesta pro vnitřní i vnější systém, kde za pomoci aktivovaného faktoru V, X, vápenatých iontů a fosfolipidy krevních destiček vzniká komplex protrombináza. Ten rozkládá protrombin na trombin (Palta et al., 2014). Posledním krokem je přeměna trombinem, který rozštěpí fibrinogen na fibrinové monomery. Polymerací monomerů dojde k pospojování fibrinových monomerů a výsledkem je vznik relativně stále ještě rozpustných fibrinových vláken spojených vodíkovými vazbami. Vlákna je nutné zpevnit, což má za úkol FXIIIa společně s  $\text{Ca}^{2+}$  ionty. Celkovým vyztužením fibrinových vláken se rozpustný fibrin mění na nerozpustný stabilní fibrin (Pecka, 2004; Minors, 2007).



Obr. 3: Původní model koagulační kaskády

Ca<sup>2+</sup> – vápenaté ionty; HMWK – vysokomolekulární kininogen; PI – fosfolipidová matrix; TF – tkáňový faktor; V-XIII – koagulační faktory (Pecka, 2004)

### 1.2.2.2 Revidovaný model koagulační kaskády

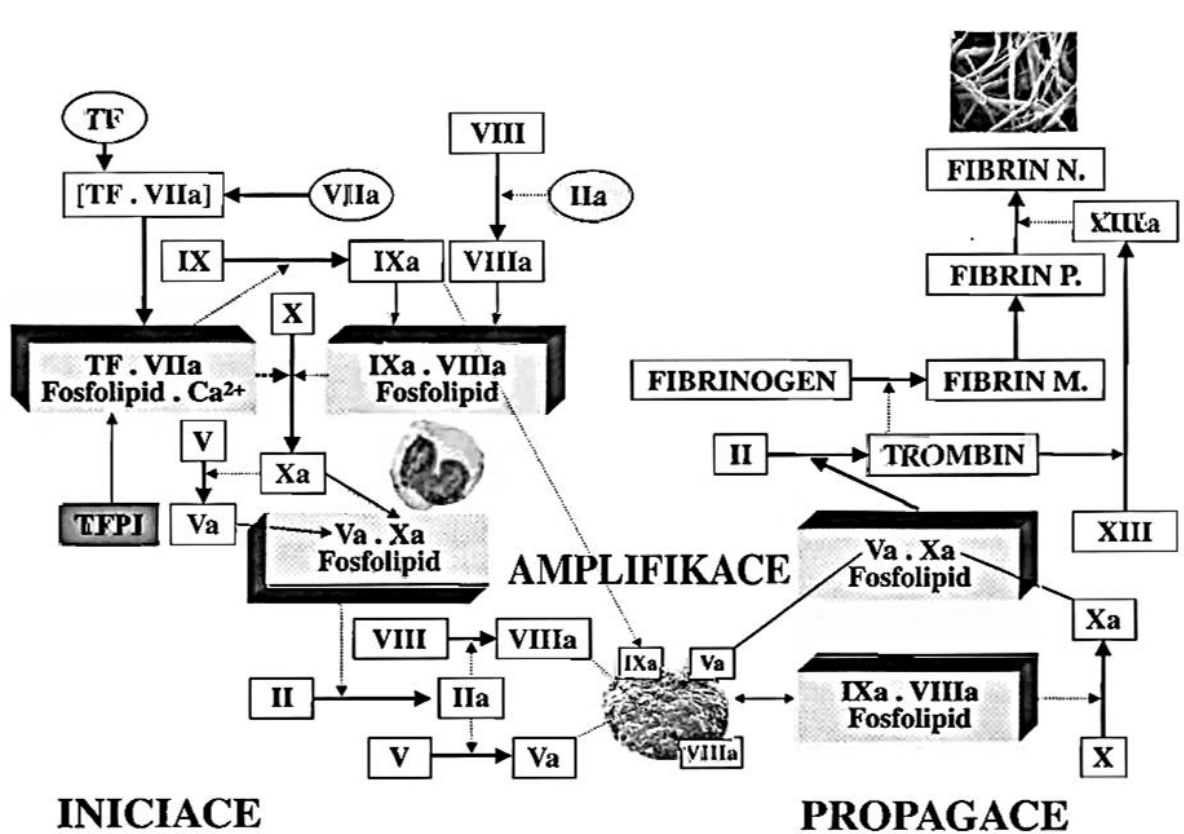
Nové pojetí koagulační kaskády je rozdílné. V rámci revidovaného modelu se předpokládá existence vnitřní a vnější cesty koagulačního systému, role tkáňového faktoru, ale i ostatních koagulačních faktorů, jako tomu je u modelu původního. V novém revidovaném modelu je hemokoagulace dělena na tři kroky, které probíhají v pořadí iniciaci, amplifikaci a propagaci (Obr. 4). Někdy je uváděn ještě čtvrtý krok stabilizace trombu (Palta et al., 2014).

Spouštěčem iniciační (počáteční) fáze je tkáňový faktor a celý děj se převážně odehrává na povrchu monocytů. TF je uvolněn poškozením cévy nebo z aktivovaných monocytů z důvodu sepse, metabolických rozpadů nebo třeba zánětu. Navázáním TF a FVIIa vzniká dimerní komplex [TF.VIIa]. Přenosem signálu vzniklého při vazbě se do komplexu zapojí Ca<sup>2+</sup> ionty a fosfolipidy (Pecka, 2004). Tento celek následně aktivuje faktory IX a X. Aktivní forma

FXa nestačí k vytvoření potřebného množství trombinu pro zhotovení fibrinového vlákna, proto následuje amplifikační a propagační fáze (Penka a Buliková, 2009).

Ve fázi amplifikace (zesílení) působí malé množství z iniciace vzniklého trombinu. Jeho vlivem a přítomností pozitivních zpětných vazeb dochází k aktivaci faktorů XI, IX a kofaktoru V a VIII a tím k urychlení aktivace trombocytů. Aktivované formy se využijí pro doplnění komplexu v dalším kroku (Pérez-Gómez a Bover, 2007).

V propagaci (fáze šíření) nastává uvolňování dostatečného množství faktoru X a jeho působením na nahromaděný protrombinázový komplex dochází k přeměně protrombinu na trombin. Trombin působí na fibrinogen a vzniká fibrin. V této části se tedy již vytvoří dostatečné množství trombinu potřebné k vybudování pevné fibrinové sítě spojením protrombinázy a vnitřní tenázy (Penka a Buliková, 2009, Pérez-Goméz a Bover, 2007).

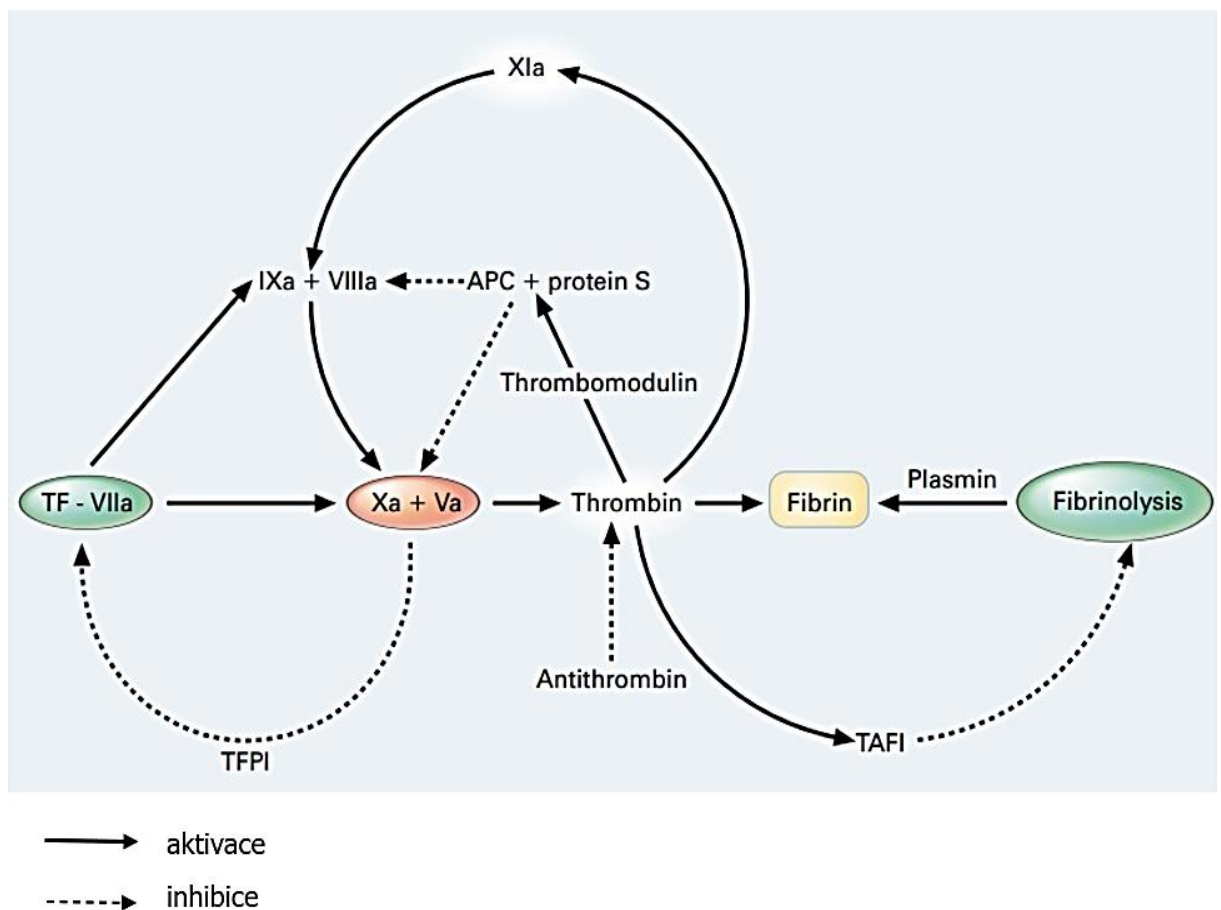


Obr. 4: Revidovaný model koagulační kaskády

Ca<sup>2+</sup> – vápenaté ionty; PI – fosfolipidová matrice; TF – tkáňový faktor; TFPI – inhibitor cesty tkáňového faktoru; II-XIII – koagulační faktory (Pecka, 2004)

### 1.2.3 Inhibitory hemokoagulace

Je nutné zabránit dalšímu šíření procesu krevního srážení po vytvoření definitivní zátky a ustálení sraženiny, jimiž došlo k zamezení krvácení v místě poranění. K tomuto slouží inhibitory hemokoagulace (Obr. 5). V těle musí být zachována rovnováha hemokoagulace a inhibitorů plazmatických koagulačních faktorů (Al-Ghumlas, 2016). Inhibitory koagulace jsou látky, které se přirozeně vyskytují v krvi a jejichž hlavním cílem je potlačení srážení způsobené plazmatickými koagulačními faktory. Znemožňují nechtěnou tvorbu sraženin v jiných místech mimo původní poranění nebo následnému roznesení do dalších částí těla. Hemokoagulace je korigována z velké části zpětnou vazbou. Pokud je blokátorů nedostatek anebo jde o jejich funkční abnormalitu, je možnost pro vytvoření trombózy je výrazná. Mezi inhibitory koagulace patří: antitrombin (AT), protein C (PC), protein S (PS), trombomodulin (TM), inhibitor cesty tkáňového faktoru (TFPI, *Tissue Factor Pathway Inhibitor*) a heparinový kofaktor II (HC II) (Pecka, 2004).



Obr. 5: Aktivace a regulace krevní koagulace a fibrinolýzy

Va, VIIa, VIIIa, IXa, Xa, XIa – aktivované koagulační faktory, TF – tkáňový faktor, TFPI – inhibitor kaskády tkáňového faktoru, TAFI – trombinem aktivovatelný inhibitor fibrinolýzy, APC – aktivovaný protein C (upraveno dle Vandenbroucke et al., 2001)

Antitrombin je povahou glykoprotein, který je tvořen v hepatocytech. Izolován byl v r. 1968 (Al-Ghumlas, 2016). AT zajišťuje utlumení serinový proteáz, což jsou hydrolytické enzymy štěpící peptidovou vazbu proteinů, s aminokyselinou serin v aktivním místě. Tyto inhibitory řadíme mezi tzv. serpiny (serpin, *Serine Protease Inhibitor*) (Pecka, 2004; Hsu a Moosovi, 2022). Sám o sobě AT snižuje krevní srážlivost a působí jako blokátor aktivovaných FIX, FX, FXI a volného trombinu. Další z jeho vlastností je, že má vliv na heparin jako koenzym. Heparin by bez něho v podstatě nebyl účinný (Kvasnička a Kvasnička, 2003; Hsu a Moosovi, 2022).

Heparinový kofaktor II je jednořetězcový glykoprotein blokuující serinové proteázy. Účinkuje pouze na endotelu cév. Má shodné působení jako AT na trombin, ale bez účinku na FX. Pokud klesne množství AT pod hodnotu 30 %, tak se začne prosazovat blokace trombinu HC II (Pecka, 2004). Na trombin má HC II vliv ve společnosti heparinu, dermatansulfátu a dalších (Austin, 2017). Jeho inhibice naroste 1000krát, a navíc může dojít ke zrychlení celého procesu (Tollefsen, 2002).

Protein C je K dependentní glykoprotein produkovaný játry. PC, PS a trombomodulin společně jsou systémem proteinu C. Hlavním úkolem systému je neutralizace některých koagulačních faktorů a následná kontrola tvorby definitivní zátky. Aby trombin mohl uvést v činnost aktivovaný protein C (APC), tak musí dojít k jeho napojení na trombomodulin. APC s fosfolipidy a  $Ca^{2+}$  rozkládá a zabraňuje působení aktivních koagulačních faktorů FVa a FVIIIa, čímž zamezuje procesu srážení krve (Mammen, 2002; Pecka, 2004).

Protein S stejně jako v předchozím případě je jednořetězcový glykoprotein vznikající v hepatocytech a identicky s PC je závislý na vitamínu K. Pojmenován je podle města Seattle, kde byl v r. 1977 izolován (Pecka, 2004). PS je koenzym APC a zjednodušuje mu ve spolupráci s  $Ca^{2+}$  jeho spojení s fosfolipidovými povrchy. Má dvě podoby, a to volnou a vázanou. Vázaná forma je v těle zastoupena z 60 % PS a spoutaná s komplementem C4-bBP (*C4 - bound Binding Protein*), jenž upozorňuje na probíhající zánět a řadí se mezi proteiny akutní fáze. Volná forma v plazmě tvoří pak zbylých 40 % PS (Mammen, 2002; Palta et al., 2014).

Trombomodulin je membránový receptor přítomný na endotelových buňkách (Palta et al., 2014). Blokuje trombin tak, že utvoří společný komplex trombomodulin-trombin, který následně zprostředkovává aktivaci PC navázaného na svém endotelovém receptoru (Minors, 2007). TM mění hlavní funkci trombinu z prokoagulační na antikoagulační. Plazmatický TM se může enzymaticky štěpit a do krve se uvolňují rozpustné fragmenty. Vyšší hladiny TM v plazmě jsou ukazatelem poškození endotelu a uplatňují se při zánětech (Boffa a Karmochkine, 1998).

Inhibitor cesty tkáňového faktoru je významným prvkem koagulace (Austin, 2017). TF je protein nacházející se na membráně buněk nebo v malé míře v monocytech. Při poškození cévy zahajuje pochody koagulační kaskády a aktivuje se FVII (Bode a Mackman, 2014; Palta et al., 2014). S fosfolipidy a  $\text{Ca}^{2+}$  vzniká vnější tenáza, která transformuje FX. Stejně jako AT i TFPI tlumí serinové proteázy. TFPI blokuje spuštění koagulace a spolu s TF je aktivován ve stejný čas (Pecka, 2004). Inhibice probíhá navázáním TFPI na FX za vzniku komplexu a následně se na něj napojuje FVIIa (Austin, 2017).

### 1.3 Fibrinolýza

Po úplném zacelení cévy je nutné vzniklé fibrinové koagulum rozpustit procesem fibrinolýzy. Touto reakcí se předchází uzavření cév a celkovému udržení vnitřní rovnováhy. (Gale, 2011). Systém fibrinolýzy funguje souběžně se zahájením hemokoagulace, aby redukoval rozměr sraženiny, ale zároveň je to samostatný regulační děj, který se odehrává o dost později. Účinkuje enzymaticky a hlavním složkou je plazmin, jehož neaktivní forma se nazývá plazminogen (Palta et al., 2014). Tento proenzym napojený na krevní sraženinu je aktivován urokinázou (u-PA) a tkáňovým aktivátorem plazminogenu (t-PA) (Khan a Dickerman, 2006). Vznikající plazmin pak rozkládá fibrinové koagulum, díky čemuž dochází k znovuobnovení průtoku krve. Celý proces fibrinolýzy trvá v řádu několika hodin (Šlechtová, 2007).

Činnost fibrinolytického systému je korigována látkami zastavující nebo zpomalující tento proces za účelem regulace nadměrné produkce plazminu a usměrnění neúměrné degradace fibrinu. Blokačním efektem působí inhibitory aktivátorů plazminogenu (PAI, *Plasminogen Activator Inhibitor*),  $\alpha$ 2-antiplazmin a trombinem aktivovaný inhibitor fibrinolýzy (TAFI, *Thrombin Activated Fibrinolysis Inhibitor*). První dva zmínění jsou rozhodujícími blokátory a totožně s inhibitory hemokoagulace je můžeme zařadit do skupiny serpinů. PAI potlačují t-PA a u-PA. Nejdůležitějším blokátorem plazminu je  $\alpha$ 2-antiplazmin. TAFI je spouštěn komplexem trombomodulin-trombin a ovlivňuje spojení plazminogenu s fibrinem tím, že C-terminální část fibrinu lysin je hydrolyzována (Palta et al., 2014; Longstaff a Kolev, 2015).



## 2. Trombofilie

Trombofilie neboli hyperkoagulace je porucha hemostatické rovnováhy, při které může docházet ke zvýšenému riziku vzniku krevních sraženin tzv. trombů. Vznik trombů může vést k závažným následkům jako je žilní trombóza, plicní embolie, infarkt myokardu nebo k náhlé cévní mozkové příhodě (Tabernero et al., in Pecka, 2004). Náchylnost k tvorbě trombů může být dána geneticky nebo získána během života, podle toho se tyto poruchy dělí na dědičné nebo získané. Trombofilie je jednou z nejčastějších hematologických poruch se sklonem ke vzniku žilní trombózy (Takhviji et al., 2021). V některých případech se mluví o smíšené neboli kombinované variantě, kdy daná trombofilie může být způsobena jednak genetickou mutací a jednak získaným stavem (Hirmerová, 2019). Příkladem je hyperhomocysteinémie, u které je zvýšená hladina homocysteinu buď ze získané příčiny nedostatku vitamínu B<sub>6</sub>, kyseliny listové, vitamínu B<sub>12</sub>, nebo genetickou formou, která je podmíněná mutací methylenetetrahydrofolát reduktázy (MTHFR) (Murin et al., 1998; Khan a Dickerman, 2006).

### 2.1 Žilní tromboembolismus

Žilní neboli venózní tromboembolismus (VTE) představuje závažné onemocnění, které může mít až fatální následky. Jedná se však o onemocnění, kterému lze předcházet. Mezi klinické projevy VTE se řadí žilní trombóza a plicní embolie (CDC, 2020). Dále lze pod VTE zařadit i pozdní komplikace, které se mohou projevit po akutním onemocnění i po několikaleté latenci a manifestují se jako posttrombotický syndrom nebo jako chronická tromboembolická plicní hypertenze (Hirmerová et al., 2014). U některých pacientů může onemocnění žilní trombózou či plicní embolizací přejít do chronicity. Přibližně u 30 % osob po proděláním zmíněného onemocnění hrozí riziko jeho opakování (CDC, 2020).

Činitele, které se podílejí na vzniku trombózy, popsal v 19. století německý lékař Rudolf Virchow. Ve své vědecké práci o žilní trombóze se pokusil objasnit mechanismus a konkrétní okolnosti vedoucí k zahájení děje, při kterém dojde k perifernímu srážení. Zároveň shrnul možnosti dalšího uvolnění trombu spojené s následným přesunem do plicnice, kde dochází k rozvoji plicní embolie. Tyto činitele jsou označovány jako Virchowova triáda. Jedná se o soubor tří nejdůležitějších faktorů, kam řadíme poškození cévní stěny, zpomalení průtoku krve a zvýšení srážlivosti krve (Kushner, 2021).

Další rizikové faktory pro vznik trombózy mohou být obezita, věk pacienta vyšší 45 let, těhotenství a šestinedělí, užívání hormonální antikoncepce u žen a obecně hormonální léčba jako taková. Dále do skupiny rizikových faktorů patří proděláním operací a zejména těch rozsáhlých, jako jsou operace ortopedické, výskyt tromboembolické nemoci v rodině, nádorová

onemocnění a další. Z hematologického hlediska se coby příčiny vzniku trombofilie stanovují porucha inhibitorů krevního srážení a koagulačních faktorů, faktory působící na cévní stěnu nebo poruchu v systému fibrinolýzy (Penka a Buliková, 2009).

### **2.1.1 Žilní trombóza**

V žebříčku úmrtí na kardiovaskulární chorobu se nachází venózní trombóza na třetím místě (Takhviji et al., 2021), zahrnuje zhruba dvě třetiny z celkového počtu VTE. Roční incidence žilní trombózy představuje okolo 400 případů onemocnění na 100 000 obyvatel a u hluboké žilní trombózy je o něco nižší, a to 160 případů na 100 000 obyvatel (Hirmerová et al., 2014). S vzrůstajícím věkem se zvyšuje její četnost, u dětí se objevuje vzácně (Khan a Dickerman, 2006).

Hluboká žilní trombóza je onemocnění, kdy dojde v hluboké žíle ke tvorbě krevní sraženiny, která žílu ucpe. Následně se objevují příznaky, jakými jsou zejména zarudnutí, otok a bolestivost. Nejčastěji to bývá v dolních končetinách, pánvi nebo též pažích (CDC, 2020).

### **2.1.2 Plicní embolie**

Jako nejzávažnější komplikaci akutní žilní trombózy lze označit plicní embolizaci. Plicní embolizace je děj, při kterém část sraženiny doputuje krevním řečištěm do plic a ucpe některou z plicních cév (CDC, 2020). Postihuje přibližně jednu třetinu pacientů postižených VTE, roční incidence se uvádí 100 případů na 100 000 obyvatel. Onemocnění plicní embolií bývá často s fatálním průběhem, který se významně zvyšuje u osob starších 50 let věku. Často je náhlá smrt prvním klinickým projevem tohoto onemocnění (Hirmerová et al., 2014).

## **2.2 Získané trombofilní stavy**

Získaná neboli sekundární trombofilie je hyperkoagulační stav vyvolaný získanými poruchami hemostázy (Campello et al., 2019). Může vznikat v průběhu života jako následek užívání léků např. hormonální antikoncepce nebo chemoterapie, v důsledku těhotenství a šestinedělí, operace, zánětu, nádorového onemocnění, imobilizace. Na vzniku se také podílí důležité rizikové faktory, jako je obezita, kouření nebo vyšší věk pacienta (Indrák et al., 2006; Stevens et al., 2016).

Mezi získané trombofilie se řadí rezistence na aktivovaný protein C bez přítomnosti mutace faktoru V Leiden, hypermocysteinemie, u které je zvýšená hladina homocysteinu zapříčiněna nedostatkem kyseliny listové, vitamínu B<sub>6</sub> a vitamínu B<sub>12</sub>, zvýšené nebo nedostačující hladiny koagulačních faktorů (↑FVIII, IX, XI a ↓FXII). Nejčastějším získaným stavem je antifosfolipidový syndrom (APS) (Indrák et al., 2006; Campello et al., 2019).

### 2.2.1 Antifosfolipidový syndrom

APS je autoimunitní onemocnění vyznačující se tvorbou protilátek namířených proti fosfolipidům, které jsou součástí každé živé buňky, a to i krevních buněk nebo cévní výstelky (NCATS, 2021a). Tyto antifosfolipidové protilátky jsou antikardiolipinové, *lupus antikoagulans* a protilátky namířené proti  $\beta$ -2-glykoproteinu I. Při diagnostice APS musí být nejméně jedna z těchto protilátek přítomná alespoň při dvou jejich stanoveních s nejkratším rozestupem 12. týdnů a zároveň s projevem klinického příznaku. Tato nemoc se manifestuje jako brzké recidivující potraty, preeklampsie, ale také arteriální nebo žilní trombózou (Simcox et al., 2015; Campello et al., 2019). Stanovení antikardiolipinových protilátek a protilátek namířených proti  $\beta$ -2-glykoproteinu I probíhá metodou ELISA (*Enzyme-linked Immuno Sorbent Assay*). Oproti tomu diagnostika *lupus antikoagulans* je založena na koagulačních testech z plazmy (Penka a Buliková, 2009). Dočasný nález antifosfolipidových protilátek bez výskytu symptomů je u 3–5 % nemocných zapříčiněných léky nebo infekcí (Simcox et al., 2015). Příkladem infekcí, u kterých se objevují tyto protilátky, jsou syfilis, HIV, hepatitida C nebo spalničky. Pacienti s APS jsou léčeni antikoagulačními preparáty jako warfarin s dosažením rozmezí mezinárodního normalizovaného poměru (INR, *International Normalised Ratio*) 2 až 3 s cílovou hodnotou INR 2,5 (Greaves, 2004).

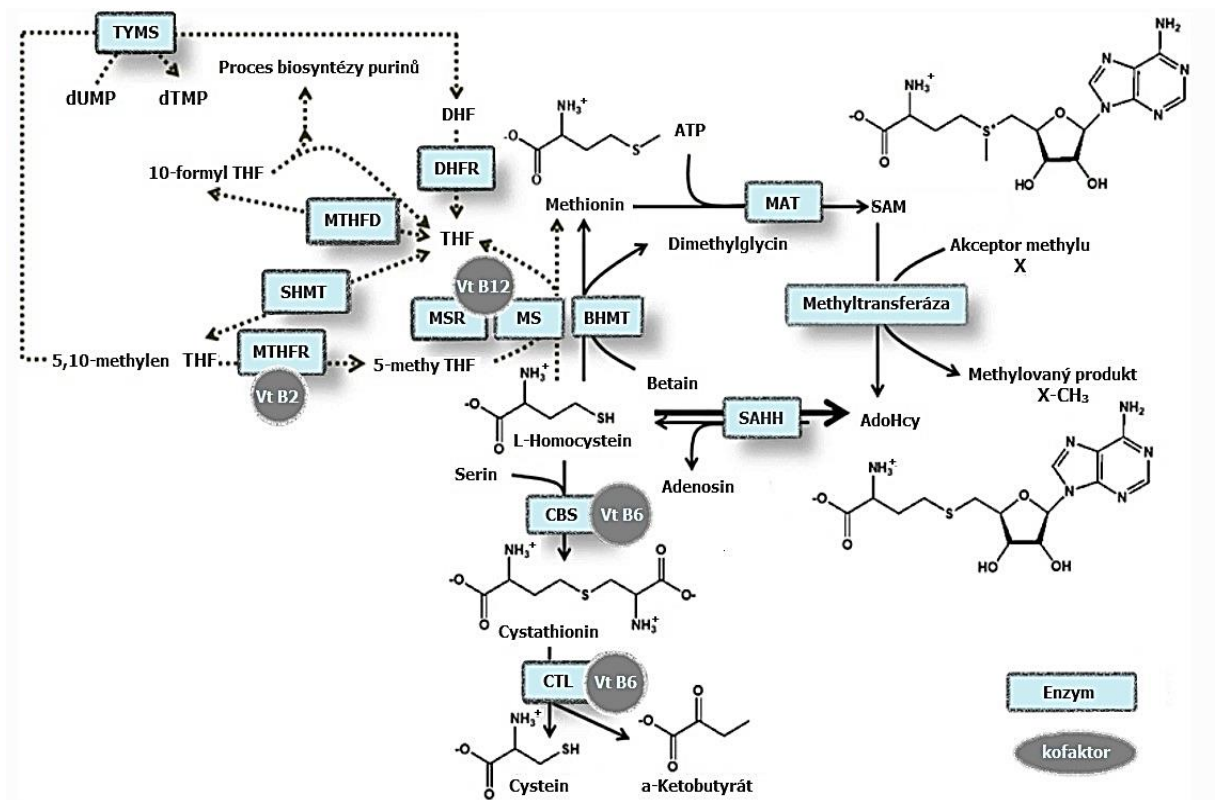
Vzácnou formou APS je katastrofický antifosfolipidový syndrom (CAPS, *Catastrophic Antiphospholipid Syndrome*), kdy dochází k vytvoření sraženin v celém organismu za velmi krátký časový úsek a bez okamžité lékařské pomoci nastává multiorgánové selhání. Původ vzniku CAPS není zcela objasněn, ale odborníci se nejčastěji shodují, že příčina je genetická v kombinaci s jiným spouštěčem, kterým může být chirurgický zákrok, trauma či infekce (NCATS, 2021b).

### 2.2.2 Hyperhomocysteinemie

Hyperhomocysteinemie se vyznačuje vyšší hladinou homocysteinu v krvi a to nad 15  $\mu\text{mol/l}$ . Běžná hodnota homocysteinu je v rozmezí 5–15  $\mu\text{mol/l}$  a pokud dojde k jeho zvýšení, tak se jedná o problém související s jeho metabolismem. Hyperhomocysteinemii můžeme dělit na lehkou, střední a těžkou v závislosti na koncentraci homocysteinu. Lehká forma má hladiny rozpětí 15–30  $\mu\text{mol/l}$ , střední 30–100  $\mu\text{mol/l}$  a těžká nad 100  $\mu\text{mol/l}$  (Penka a Buliková, 2009; Son a Lewis, 2022).

Aminokyselina homocystein má ve svém řetězci síru, a protože ho nelze přijímat z potravy, tak je v organismu syntetizován z esenciální aminokyseliny methionin, jenž je považován za jeho jediný zdroj v potravě. Metabolismus homocysteinu (Obr. 6) pokračuje

dvěma metabolickými drahami: transsulforací na cystein a remethylací zpět na methionin. Transsulforace homocysteinu na cystein je řízena enzymy cystathion  $\beta$ -syntázou (CBS) a cystathion  $\gamma$ -lyázou (CTL). CBS spojuje homocystein se serinem a výsledkem je cystathion. Ten je pomocí CTL hydrolyzován na samotný cystein a  $\alpha$ -ketobutyrát. Oba enzymy podléhají vlivu vitamínu B<sub>6</sub> (pyridoxal 5'-fosfát). Při remethylaci homocysteinu dochází k opětovnému vytvoření methioninu. Aby k tomuto ději mohlo dojít, tak musí být navázána na homocystein methylenová skupina, kterou získá ve folátovém cyklu od 5,10-methyltetrahydrofolátu. Ten je totiž redukován methylenetetrahydrofolátreduktázou (MTHFR) na N-5-methyltetrahydrofálát, jenž je poté transformován methioninsyntázou na methionin. Kofaktorem této přeměny je kobalamin (vitamin B<sub>12</sub>). Nebytný pro remethylaci je folát (kyselina listová neboli vitamin B<sub>9</sub>) (Eldibany a Caprini, 2007; Kim et al., 2018).



Obr. 6: Schéma biosyntézy homocysteinu

AdoHcy – S-adenosylhomocystein, ATP – adenosin trifosfát, BHMT – betain-homocystein methyltransferáza, CBS – cystathionin  $\beta$ -syntáza, CTL – cystathionin  $\gamma$ -lyáza, DHF – dihydrofolát, DHFR – dihydrofolát reduktáza, dTMP – deoxythymidinmonofosfát, dUMP – deoxyuridinmonofosfát, MAT – methioninadenosyltransferáza, MS – methionin syntáza, MSR – methionin syntáza reduktáza, MTHFD – methylen tetrahydrofolát dehydrogenáza, MTHFR – methylen tetrahydrofolát reduktáza, SAHH – S-adenosylhomocysteinhydroláza, SAM – S-adenosylmethionin, SHMT – serin-hydroxymethyltransferáza, THF – tetrahydrofolát, TYMS – thymidylázyntáza, Vt B<sub>2</sub> – vitamin B<sub>2</sub> (riboflavin), Vt B<sub>6</sub> – vitamin B<sub>6</sub> (pyridoxal-5'-fosfát), Vt B<sub>12</sub> – vitamin B<sub>12</sub> (kobalamin), 5-methyl THF – 5-methyltetrahydrofolát, 5, 10-methylen THF – 5, 10-methylen tetrahydrofolát, 10-formyl THF – 10-methyltetrahydrofolát (upraveno dle Kim et al., 2018)

Získaná hyperhomocystestéinémie je zpravidla u starších lidí způsobena nedostatkem vitamínu skupiny B (B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, kyseliny listové). Mezi další příčiny patří prolínání léků a metabolismu těchto vitamínů nebo chronická renální nedostatečnost (Penka a Buliková, 2009). Nízká hladina vitamínu z B řady může být způsobena jejich vylučováním v moči, protože se jedná o vitamíny rozpustné ve vodě (Kim et al., 2018). Léčba hyperhomocysteinémie je dle různých zdrojů kontroverzní. Pro snížení hladiny homocysteinu se využívá doplňování vitamínu skupiny B a tím může dojít ke snížení rizika např. aterosklerózy (Son a Lewis, 2022). V případě výskytu trombózy nastupuje léčba (Bick, 2006).

### **2.2.3 Zvýšené nebo nedostačující hladiny vybraných koagulačních faktorů**

Zvýšené nebo nedostačující hladiny koagulačních faktorů ( $\uparrow$ FVIII, IX, XI a  $\downarrow$ FXII) mohou být podmíněné i geneticky, a proto v několika zdrojích můžeme najít, že se řadí do dědičných trombofilních stavů (Kvasnička a Kvasnička, 2003). V jiných člancích uvádějí, že podstatnou roli má i věk pacienta a působení získaných faktorů na pozmeněné hladiny koagulačních faktorů. Získaným rizikem pro vznik trombózy jsou operace, záněty, maligní nádory, myeloproliferativní onemocnění, hormonální léčba, těhotenství a další, jejichž stav se projevuje právě zvýšenými nebo sníženými hodnotami koagulačních faktorů (Campello et al., 2019). Proto jsou také mnohdy uváděny jako sekundární příčiny pro vznik trombofilie zrovna záněty, těhotenství nebo maligní nádory (Kvasnička a Kvasnička, 2003).

Pacient s vyššími hodnotami faktoru VIII, a to až o 150 % oproti normální hladině má 4–5krát větší riziko VTE a současně je tu zvýšená pravděpodobnost recidivy. Podobně jsou na tom i ostatní faktory se zvýšenou hladinou a rizikem VTE. U faktoru IX a XI je hrozba dvojnásobná a u společného výskytu faktoru VIII a IX dokonce osminásobná (Kujovich, 2011).

Zvýšené množství faktoru VIII je zapříčiněno infekcemi, zánětem a dalšími reakcemi akutní fáze, u kterých jeho hladina vzroste, což by následně mělo mít vliv na antikoagulační a prokoagulační rovnováhu. Mechanismus, jakým by FVIII měl ovlivňovat nebezpečí trombózy, není zcela objasněn. Také se jeho nadbytek spojuje s von Willebrandovým faktorem a s osobami s krevní skupinou AB (Gajek et al., 2020). Obecně lidé s krevní skupinou, která není 0, mají riziko vzniku arteriální i venózní trombózy dvakrát větší než u jedinců s 0 skupinou. Mohlo by se nabízet, že jde o genetický sklon, ale zatím nebyl identifikován mutovaný gen, který by to způsoboval, a to i přestože je dokázán rodinný výskyt (Penka a Buliková, 2009; Campello et al., 2019).

Podobně se vedou spory i o nedostatku faktoru XII, který je rovněž hrozbou pro rozvoj trombofilie a také u abortu, ale má neobvyklé krvácivé projevy. Navzdory tomu, že prodlužuje aktivovaný parciální tromboplastinový čas, se ve většině případů neordinuje antikoagulační léčba, dokud nedoje k trombóze, plicní embolii nebo není určena u chirurgického výkonu preventivně (Penka a Buliková, 2009).

### **2.2.4 Získaná APC rezistence**

Nalézáme i získanou APC rezistence, která není podmíněná faktorem V Leiden nebo jeho jinými genetickými variantami. Původ vzniku získané APC rezistence není úplně objasněn. V organismu APC inaktivuje aktivovaný FV (Sedano-Balbás et al., 2011). Získaná forma závisí na nerovnováze prokoagulačních a antikoagulačních proteinů, které působí

na laboratorní vyšetření. Můžeme ji nalézt u gravidních žen, žen užívajících hormonální antikoncepci a vliv mohou mít i poškození proteinu C a S, *lupus antikoagulans* či zvýšené množství faktoru VIII. Diagnostikován je základními funkčními testy a genetickým vyšetřením (Pecka, 2004; Castoldi a Rosing, 2010).

## 2.3 Dědičné trombofilní stavy

Vrozené, primární, nebo též kongenitální trombofilní stavy jsou způsobeny geneticky přechodem z rodiče na potomka, a tak se objevují již v mládí. Při přenosu z jedné generace na druhou dochází k úplné nebo částečné dědičnosti genu charakteristického pro danou mutaci. V případě, že potomek zdědí alelu s mutací jenom od jednoho rodiče, jedná se o tzv. heterozygota (částečná). Naopak zdědí-li dítě alelu se stejnou mutací od obou svých rodičů, tak jde o homozygota (úplná). V prvním případě má pacient riziko pro vznik trombózy zvýšené a ve druhém je toho nebezpečí velmi vysoké.

Dědičné stavy jsou zapříčiněny defektem inhibitorů krevního srážení, poruchou koagulačních faktorů nebo metabolismu. Jedná se o nedostatek antitrombinu, proteinu C a S, ale nejčastějšími a zároveň nejvýznamnějšími hereditární poruchami jsou mutace protrombinu 20210A (PT20210A) nebo faktoru V Leiden (FVL). Mezi vzácné genetické stavy řadíme hyperhomocysteinémii nebo dysfibrinogenemii (Penka a Buliková, 2009; Connors, 2017).

### 2.3.1 Leidenská mutace a jiné dědičné APC rezistence

V koagulační kaskádě APC inaktivuje proteolytickým štěpením FVa a FVIIIa a tím reguluje proces krevního srážení. Ve chvíli, kdy k tomu nedochází vzniká APC rezistence, která je významným rizikem pro žilní trombózu. Leidenská mutace je nejvýznamnějším důvodem dědičné APC rezistence (Castoldi a Rosing, 2010).

APC rezistence může být způsobena i jinou mutací na genu pro FV, než je nejčastější faktor V Leiden. Lehkou rezistenci na APC mají i ojedinělé mutace v místě štěpení Arg306 FV Cambridge a FV Hong Kong (Van Cott, 2016). V případě, že dojde k náhradě guaninu za cytosin vzniká modifikace aminokyseliny na pozici 306 argininu za threonin a pak mluvíme o mutaci FV306T anebo Arg306Thr pojmenovanou jako Faktor V Cambridge. Na stejném místě může vznikat mutace Arg306Gly označovaná jako Faktor V Hong Kong, u které dochází k náhradě aminokyseliny arginin za glycin (Castoldi a Rosing, 2010). U mutace Ile359Thr nazvanou Faktor V Liverpool se také mohou objevit nízké hladiny FV spojené s rezistencí na APC (Van Cott, 2016). Způsobit to může nadměrná glykosylace na těžkém řetězci FV,

kdy dojde k substituci isoleucinu za threonin na místě 359 a následnému vzniku konsenzuální sekvence pro N-vázanou glykosylaci (Steen et al., 2004).

Podrobněji se budu zabývat Leidenskou mutací, její historií, mechanismy vzniku, genetikou, klinickými projevy a laboratorní diagnostikou v kapitole č. 3 Faktor V Leiden.

### **2.3.2 Mutace protrombinu G20210A**

Mutace protrombinu G20210A je druhou nejfrekventovanější hereditární poruchou způsobující vytvoření trombózy. Protrombin je koagulační faktor označovaný jako FII, který je součástí procesu hemokoagulaci a podílí se tak na vytvoření definitivní zátky. Komplex protrombináza mění protrombin na trombin. Za účasti vitamínu K vzniká protrombin v játrech (Pecka, 2004; Khan a Dickerman, 2006).

Mutace protrombinu G20210A způsobuje u pacientů zvýšenou hladinu protrombinu v plazmě, co zvyšuje riziko trombózy. Příčinou je bodová mutace, která vyvolá transformaci jednoho nukleotidu. Dochází k substituci guaninu za adenin na pozici 20210 v 3'-nepřepisované oblasti ribonukleové kyseliny (mRNA, *messenger Ribonucleic Acid*). Jedná se o autosomálně dominantní mutaci. Heterozygoti s alelou pro tuto mutaci mají v porovnání se zdravými jedinci zvýšené riziko trombózy 2–5krát a hladina protrombinu je o 30% vyšší (Murin et al., 1998; Khider et al., 2022).

Klinický obraz u pacientů s touto mutací je velmi proměnlivý a trombóza se u většiny heterozygotů i homozygotů za celý život neobjeví. V případech, kdy se vyskytne, se u převážné části heterozygotů do dospělosti neprojeví žádné příznaky, avšak u některých osob do 30 let manifestuje opakovaně. Mezi okolnosti usnadňující rozvinutí trombózy patří výskyt ještě jiné genetické, ale i získané trombofilie nebo zda potomek zdědí alelu pro toto onemocnění od obou rodičů nebo pouze od jednoho. Existuje i varianta, kdy jeden z rodičů je pro danou alelu homozygot, popřípadě oba rodiče jsou heterozygoti a následně má jejich potomek 50% riziko, že se u něj nemoc rozvine. Těhotné ženy s protrombinovou mutací jsou ve větší míře ohroženy potratem (Kujovich, 2006). Prevalence je závislá na typu populace, ale průměrná hodnota je okolo 2 % (Khider et al., 2022). V evropské populaci je to rozmezí cca od 1,7 % (severní Evropa) do 3 % (jižní Evropa). Ojedinelá je tato mutace pro asijskou, africkou nebo indickou populaci (Kujovich, 2006). Jedinci s žilní trombózou mají prevalenci přibližně 6,2 % (Murin et al., 1998).



### 2.3.3 Nedostatek antitrombinu

Nedostatek antitrombinu patří společně s nedostatkem proteinu C a S do dědičných trombofilií spojených s deficitem inhibitorů krevního srážení. Původně se značil antirombin III, kdy byl poprvé popsán trombofilní stav a byl použit jako souhrnný název pro látky působící proti trombinu (Pecka, 2004; Varga, 2007). Antitrombin je jednořetězcový glykoprotein syntetizovaný v játrech, jeho přítomnost byla zjištěna i u buněk endotelu. Jeho hlavní funkcí je inhibice serinových proteáz, a to především vyvázání trombinu a dalších aktivovaných koagulačních faktorů za současně vznikajícího komplexu. Tento komplex je následně odbouráván pomocí monocytomakrofágového systému. V přítomnosti heparinu je tvorba tohoto komplexu až 1000krát rychlejší (Lechner a Kyrle, 1995, in Pecka, 2004; Tagkalou, 2021).

Jedná se o autozomálně dominantní dědičnost a rozlišujeme dva typy deficitu antitrombinu. Deficit I. typu je kvantitativní nedostatek, u kterého je snížená funkce AT a stejně tak hladina jeho antigenu v plazmě. U deficitu II. typu je kvalitativní nedostatek, kdy je normální hladina antigenu a snížená pouze funkční aktivita. Druhý deficit lze klasifikován na tři podtypy: AT není schopen vázat v reaktivní místě (RS typ), nefunguje spojení mezi AT a heparinem (HBS typ) a dochází k tzv. pleotropnímu efektu, při kterém působí oba předchozí typy dohromady (Kvasnička a Kvasnička, 2003; Campello et al., 2019).

Ve srovnání deficitu AT s deficitem proteinu S nebo C je o 44–68 % vyšší výskyt u těhotných žen (Murin et al., 1998). Nebezpečí vzniku VTE je u pacientů s tímto onemocněním 5–50krát větší. Vyšetřit AT lze imunologickou metodou ELISA (Tagkalou, 2021).

### 2.3.4 Nedostatek proteinu C

Dalším ze skupiny vrozených trombofilních stavů vyvolaných nedostatkem inhibitorů krevního srážení je deficit proteinu C. Podobně jako AT je to jednořetězcový glykoprotein, který se tvoří v játrech za přítomnosti vitamínu K. PC je zymogen neboli se jedná o neaktivní bílkovinnou formu serinové proteázy. Aktivace probíhá navázáním trombomodulinu, speciální receptor pro trombin, na povrchu endotelu cév. Spojením trombinu a trombomodulinu vzniká stejnojmenný komplex, který zprostředkovává aktivaci PC. Tímto sjednocením v komplex je aktivace až 2000krát rychlejší než při aktivaci samotným trombinem a výsledek je aktivovaný protein C. PC, PS a trombomodulin společně vytvářejí systém proteinu C, který je jeden ze silných inhibitorů hemostázy a zamezuje aktivaci FVa a FVIIIa. Ty v dalším kroku korigují trombin (Pecka, 2004; Campello et al., 2019).

Z pohledu genetiky jde častěji o heterozygoty s autosomálně dominantním typem dědičnosti. Je objasněno asi 160 mutací genu ovlivňující PC a z celkového pohledu je lze klasifikovat na dvě skupiny nedostatku PC: snížená koncentrace proteinu C, nebo jeho dysfunkce. V prvním typu jde o jeho koncentraci v plazmě, která se zmenší až na polovinu původní hodnoty. Ve druhé skupině dochází k porušení funkce PC jako následek bodových mutací. V běžné populaci se vrozený deficit PC objevuje u 0,2–0,4 % lidí a u pacientů s žilní trombózou jsou to 3 %. Lidé s nedostatkem PC mají 10krát x větší riziko trombózy oproti osobám, které mají jeho hladinu v normálu. Hrozí jim i vznik kožní nekrózy při požití léků snižující krevní srážlivost. U těhotných žen může dojít k potratu. V případě homozygotních kojenců se může vytvořit *purpura fulminans*, která je ohrožuje na životě (Kvasnička a Kvasnička, 2003; Khan a Dickerman, 2006).

### 2.3.5 Nedostatek proteinu S

Nedostatek proteinu S (PS) je poslední vrozenou trombofilií deficitu inhibitorů krevního srážení. Protein S je glykoprotein tvořený v játrech a totožně s PC je dependentní na vitamínu K. PS je kofaktor APC a zásluhou  $\text{Ca}^{2+}$  usnadňuje propojení s fosfolipidovými povrchy. V těle může být ve vázaném nebo volném provedení (Pecka, 2004; Campello et al., 2019).

Nedostatek PS je dělen na tři druhy. V prvním případě je snížení hladiny volného i celkového antigenu PS. Za druhé jde o dysfunkci PS, ale hladiny volného i celkového antigenu jsou normální. Posledním typem je jeho deficit způsoben nízkou hladinou volného PS v plazmě a celkový je v pořádku. I v tomto příkladě jde o autozomálně dominantní onemocnění a pacienti jsou heterozygoty. Má přibližně stejné zastoupení v lidské populaci jako PC (Khan a Dickerman, 2006; Campello et al., 2019).

### 2.3.6 Vzácné dědičné trombofilní stavy

Hyperhomocysteinémie je charakteristická zvýšenou hladinou homocysteinu v krvi jako následek poruchy jeho metabolismu v lidském těle. Metabolismus homocysteinu je vysvětlen v kapitole 2.2 Získané trombofilní stavy. Příčinou je deficit enzymu MTHFR, který je součástí látkové přeměny homocysteinu na methionin. Genetické vada MTHFR poškodí syntézu N-5-methyltetrahydrofálát, který je jeden z kroků při přeměně na methionin (Eldibany a Caprini, 2007). Hyperhomocysteinémie má velké množství polymorfismů a mezi dva nejprozkoumanější patří A1298C a C677T. Z pohledu genetiky při této mutaci dochází k substituci nukleové báze za jinou. U A1298C dochází k zaměnění adeninu za cytosin v poloze 1298 a u C677T je nahrazen cytosin za thymin na pozici 677. Výsledkem je změna

aminokyseliny na řetězci deoxyribonukleové kyseliny (DNA, *Deoxyribonucleic Acid*). Je nebezpečným faktorem pro jiné nemoci např. ischemickou chorobu srdeční nebo žilní tromboembolismus, i když v posledních letech se tento názor vyvrací (Domagala et al., 2002; Lupi-Herrera et al., 2019).

Onemocnění dysfibrinogenemie se vyznačuje abnormální tvorbou fibrinogenu. Fibrin je nerozpustný protein, který se mění z rozpustného fibrinogenu v procesu hemostázy a vytváření fibrinové sítě při srážení krve (Kvasnička, 2014; NCATS, 2021c). Při jeho defektu dochází ke tvoření porušených sraženin a následně je odpovědný za sníženou nebo zvýšenou schopnost hemokoagulace. Tato nemoc se ve 40 % populace projevuje bezpříznakově, u dalších 50 % krvácením zejména z nosu, dásní či krvácením v trávicím traktu a z 10 % je to náchylnost k trombóze. Ve většině případů je vrozená dysfibrinogenemie vyvolána bodovými mutacemi (Khan a Dickerman, 2006; NCATS, 2021c; Tangella, 2018).

### **3. Faktor V Leiden**

Vůbec nejzávažnější a nejčastější hereditární mutací ovlivňující srážlivost krve je APC rezistence genu pro faktor V, se kterou je spojeno vyšší riziko žilního tromboembolismu (Kujovich, 2011).

#### **3.1 Historie onemocnění**

První zmínka o faktoru V se váže ke klinice v Oslu, kde byla v roce 1943 hospitalizovaná žena trpící často se opakujícími krvácivými projevy různé intenzity. V té době na klinice pracoval jako odborný asistent Paul Owren, který u pacientky diagnostikoval nedostatek, tehdy ještě neznámého, srážecího faktoru. Ke svému výzkumu používal koagulační metodu Quickův protrombinový test a zjistil, že pouze nedostatek protrombinu nemůže způsobovat její onemocnění, protože netrpěla ani nedostatkem vitamínu K ani vážným onemocněním jater, které se projevují právě nízkou koncentrací protrombinu. Dalším zkoumáním objevil nový srážecí faktor, který nazval FV. Jak už bylo zmíněno výše koagulační faktory FI – FIV popsal ve své teorii P. Morawitz (Stormorkent, 2003).

Možnost, že se jedná o dědičné onemocnění, byla vyslovena v 60. letech minulého století, kdy byla laboratorními testy prokázána u členů jedné rodiny s častou recidivou trombózy snížená hladina AT. V roce 1993 byla provedena týmem profesora Björna Dahlbacka studie další rodiny, která měla v anamnéze více prodělaných VTE. V souvislosti s tímto výzkumem došlo k popisu rezistence APC, což přineslo změny v diagnostice a léčbě žilních trombotických stavů. U zkoumané rodiny v plazmě nebylo prokázáno zásadní prodloužení aktivovaný tromboplastinový čas (APTT) oproti plazmě zdravých jedinců. Tým tedy dospěl k závěru, že jde o anomálii v regulačním systému proteinu C. Až z 90 % případů se jedná o jednobodovou mutaci koagulačního faktoru V, pojmenovanou Faktor V Leiden, která nese název nizozemského města, kde byla objevena (Khan a Dickerman, 2006; Indrák et al., 2006).

#### **3.2 Mechanismus vzniku**

Komplex trombomodulin-trombin aktivuje protein C na endotelovém povrchu. Při tomto pochodu se z N-konce proteinu C oddělí peptidový řetězec. Aktivovaný protein C zajišťuje blokaci aktivních koagulačních faktorů V a VIII, tak že je proteolyticky štěpí na peptidy, následně na jednotlivé aminokyseliny, a to má dopad na jejich spuštění, které se neuskuteční. Nutnou součástí jsou fosfolipidy a vápenaté ionty. Za normálních okolností jsou oba faktory za pomoci APC štěpeny v lokalitě, kde je na molekule aminokyselina arginin (Kvasnička a Kvasnička, 2003; Pecka, 2004; Khan a Dickerman, 2006).

FV neboli proakcelerin je protein, jehož aktivovaná forma se účastní transformace protrombinu na trombin. V případě, že je FV modifikovaný, tak nevzniká spojení s APC, není štěpen a následkem může být hyperkoagulační stav, tzv. APC rezistence neboli rezistence na aktivovaný protein C (Pecka, 2004; Varga, 2007).

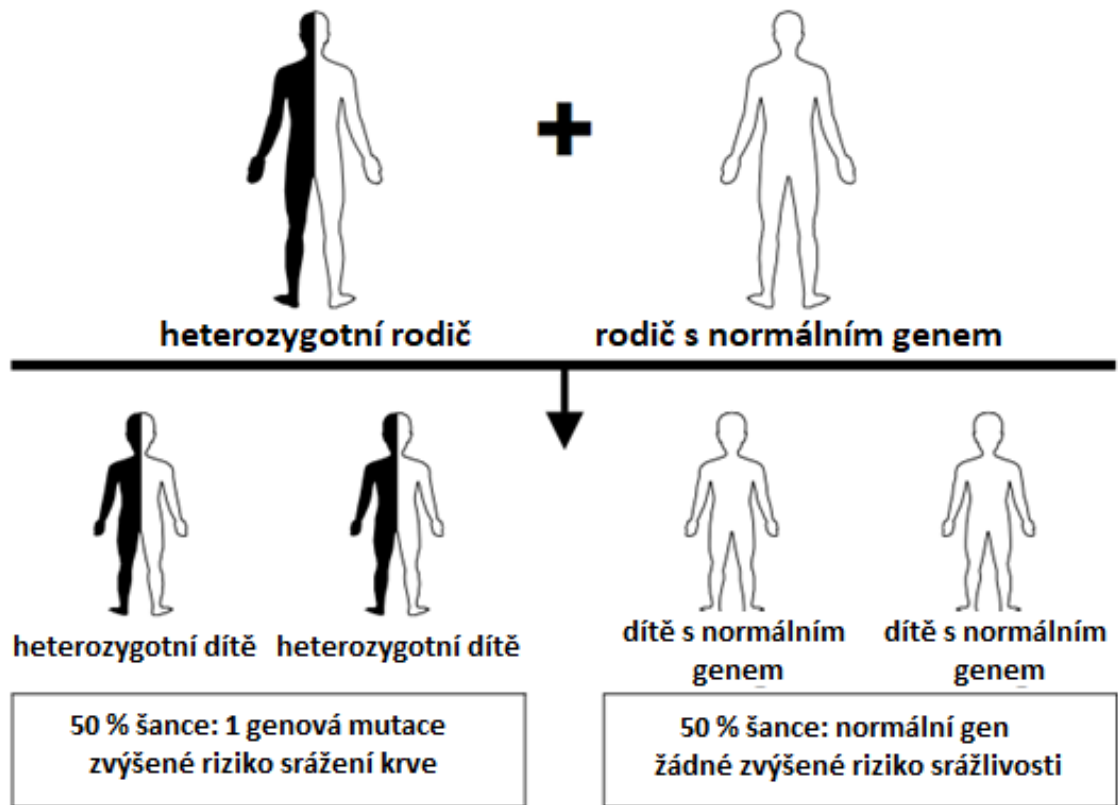
Za normálních okolností tvoří FV společně s FX, Ca<sup>2+</sup> a fosfolipidy komplex protrombináza, který přeměňuje protrombin na trombin ve společné cestě koagulační kaskády. Tvoří tak nedílnou součást tohoto procesu a o přísnou regulaci FV se stará APC. Jednořetězcový FVa je tvořen z lehkého a těžkého řetězce, který prostřednictvím APC ztrácí svoji aktivitu. Ten proteolytické štěpí jeho těžký řetězec na Arg306, Arg506 a Arg679, čímž nedojde k navázání FXa a aktivaci protrombinu na trombin. Upřednostněné místo na rozklad je Arg506, ale štěpení na Arg306 je nezbytné pro kompletní potlačení aktivity FVa. Dělení na Arg679 je zdlouhavé a skoro nedochází k inaktivaci FVa (Castoldi a Rosing, 2010).

Je to autosomálně dominantní onemocnění s bodovou mutací, u které dojde k substituci jednoho nukleotidu v genu FV na pozici 1691. Záměna guaninu za adenin, takže na pozici 506 pro FV místo kodonu pro aminokyselinu arginin (CGA) je při translaci přenesen triplet kódující aminokyselinu glutamin (CAA). Výsledkem je bodová mutace FV506Q či Arf506Gln nazvaná, Faktor V Leiden. Nebo může dojít k náhradě guaninu za cytosin způsobující modifikaci aminokyseliny na pozici 306 argininu za threonin a pak mluvíme o mutaci FV306T anebo Arg306Thr pojmenovanou jako Faktor V Cambridge (Bertina et al., 1994; Kvasnička a Kvasnička, 2003; Khan a Dickerman, 2006).

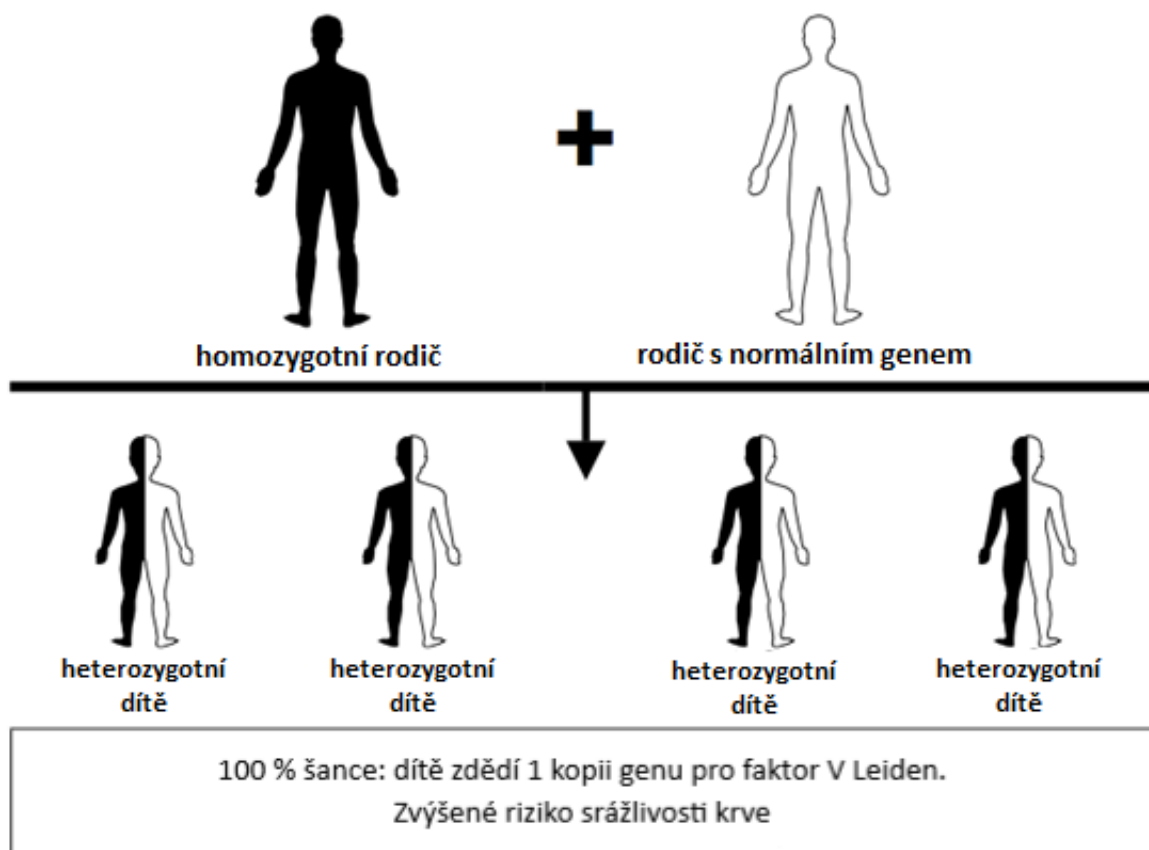
### 3.3 Genetická predispozice

Vrozené mutace se dle zákonů genetiky dědí z generace na generaci. Genetická informace se předává v párech. Jeden gen má vždy dvě kopie, jednu od otce a druhou od matky. V dědičnosti se trombofilie označují jako dominantní znak. V případě, že jedinec zdědí jen jednu genovou kopii mutace od jednoho z rodičů, označuje se jako heterozygotní. Pokud zdědí dvě kopie genu od každého z rodičů, je homozygotní. Dále může dojít i k dědičnosti trombofilní mutace ve více genech a tím nastává větší riziko ke vzniku trombózy, například mutace protrombinu G20210A a faktoru V Leiden. Pravděpodobnost na zdědění trombofilie ukazují následující obrázky (Obr. 7 a 8). U jednoho heterozygotního a jednoho zdravého rodiče existuje poloviční šance přenosu genové kopie s mutací na dítě (Obr. 7). Pokud je jeden rodič homozygotní a druhý zdravý, každé jejich dítě zdědí mutaci (Obr. 8) (Varga, 2022).

Gen, který v lidském těle nese informaci o FV, má rozměr asi 80 kilobází. Gen FV je tvořen z 25 exonů a 24 intronů. Na prvním chromozomu je situován na jeho dlouhém raménku 1q23 (Segers et al., 2007).



Obr. 7: Pravděpodobnost dědičnosti Leidenské mutace – heterozygotní typ (Varga, 2022)



Obr. 8: Pravděpodobnost dědičnosti Leidenské mutace – homozygotní typ (Varga, 2022)

### 3.4 Klinické projevy

Největší riziko Leidenské mutace je, že se ve většině případů nijak neprojevuje. Pokud se mutace rozvine, tak prvním klinickým příznakem je nejčastěji přítomnost krevní sraženiny, tedy VTE. Sraženiny pak mohou způsobit závažné komplikace, jako je hluboká žilní trombóza nebo plicní embolie (Kujovich, 2011).

### 3.5 Laboratorní diagnostika

Laboratorní diagnostika mutace rezistence na APC a faktor V Leiden spočívá v použití funkčních a molekulárně genetických testů. Testování APC rezistence je prováděno funkční zkouškou APTT, kdy dochází k jeho prodloužení, jenž je zapříčiněno degradací FVa a FVIIIa pomocí dodaného APC. Stanovuje se poměr APTT v plazmě původní a po přidání APC. U jedinců s FVL se prodloužení APTT snižuje. Hodnoty tohoto poměru jsou u zdravých osob 2,0, u FVL s heterozygotní variantou 1,5–2,0 a u homozygotů FVL 1,5. Data jsou pouze přibližná, protože záleží na tom, jaké hodnoty si určí samotná laboratoř. Poměr APTT může být

chybně nízký v důsledku zvýšeného FVIII, nízkého PS a u pacientů užívající antikoagulační léčbu jako heparin nebo warfarin, při dysfunkci jater, s *lupus antikoagulans*, které prodlužují APTT (Nakashima a Rogers, 2014). Taktéž na to může mít vliv stav vyvolaný reakcí akutní fáze zánětu, těhotenstvím, užíváním hormonální antikoncepce a substituční léčba (Kadauke et al., 2014).

Snaha to vše eliminovat měla za následek upravení testu APC rezistence. Byl tak vytvořen „modifikovaný“ test druhé generace, který zahrnoval naředění pacientovi plazmy s normální plazmou ochuzenou o FV a test byl navíc doplněn o látku neutralizující heparin. Diagnostika se tak stala skoro 100%, protože se zvýšila citlivost a specifita FVL (Kadauke et al., 2014).

Molekulárně genetické testy určují FVL analýzou genomové DNA, umí rozlišit případnou heterozygotnost nebo homozygotnost pacienta a na přesnost nemá vliv užívání heparinu nebo warfarinu jako antikoagulačních přípravků. Zároveň slouží pro určení případné abnormality fenotypu. Oproti funkčním testům jsou molekulárně genetické testy finančně nákladnější (Murin et al., 1998).

### **3.6 Léčba a prevence**

Vzhledem k tomu, že Leidenská mutace je vrozená genetická vada, neexistuje léčba, která by takto postiženou osobu trvale vyléčila. Pacient s Leidenskou mutací, který neměl žádnou trombotickou příhodu a nemá žádný z rizikových faktorů dříve popsanych, se neléčí. Takovýto pacient je poučen o dodržování obecných preventivních doporučení, jakými jsou například správná životospráva, životní styl a další. V případě pacientů s proběhlou hlubokou žilní trombózou nebo plicní embolií dochází k léčbě antikoagulačními léky po různě dlouhou dobu na základě vyhodnocení jejich zdravotního stavu (Ornstein a Cushman, 2003).

### **3.7 Prevalence**

Jak již bylo uvedeno, Leidenská mutace se řadí mezi nejčastější formu dědičné trombofilie, celosvětově tvoří 40–50 % případů onemocnění trombózou. V populaci se vyskytuje nerovnoměrně, například mezi bělochy je její výskyt především u kavkazské populace, vzácná je u populace asijského či afrického původu (Jadaon, 2011). Dále je dán rozdíl výskytu podle toho, zda se jedná o heterozygota nebo homozygota. U homozygotů je riziko trombózy mnohonásobně vyšší než u heterozygotů, relativní riziko u heterozygotů je 3–8krát vyšší než u zdravých jedinců, zatímco u homozygotů toto činí 10–80násobek (Kujovich, 2011). Výskyt v populaci ve vybraných státech ukazuje následující tabulka (Tabulka 2).



Tabulka 2: Prevalence Leidenské mutace (upraveno dle Kujovich, 2011)

<b>Stát</b>	<b>Prevalence (%)</b>
Španělsko	3,3
Francie	3,8
Německo	4
Island	5,2
Velká Británie	8,8
Řecko	15
Švédsko	11
Austrálie	0
státy Afriky	0
Japonsko	0
USA	0,45-5,2 (dle etnického složení)
státy Asie	0

## 4. Genetické poradenství

Genetické poradenství může mít podstatný význam při prevenci trombofilii a napomáhá časné diagnóze. Hodnotí se rodinná anamnéza, která určuje parametry přínosné pro vyhodnocení rizika a také odhalení dědičné genové vady. V případě určení hereditární predispozice se prostřednictvím preventivní antikoagulační léčby může předejít život ohrožujícím stavům a celkově lze vylepšit zdravotní stav pacienta. Tímto může být zabráněno vzniku tromboembolické příhody, která je zásadní pro míru rizika mortality (úmrtnosti) a morbiditu (nemocnosti) (Yapjakis et al., 2012).

Genetičtí poradci jsou specializovaní zdravotničtí pracovníci, kteří umožňují lidem porozumět danému onemocnění a sžít se s lékařskými, psychologickými i rodinnými dopady této nemoci. Navíc napomáhají lékařům při určení jedince a rodinných příslušníků se zvýšenou hrozbou trombofilie. Doporučí a vysvětlí pacientům možnost testování, usnadní navržení dalších postupů pro pacienta, vyhodnotí výsledky testů, objasní dědičné vzorce, proberou následky trombofilie pro členy rodiny a poskytnou znalosti a zdroj pomoci. Poradci podají pacientovi srozumitelné, souhrnné informace o jeho zdravotním stavu, jenž je založen na genetickém základu. Při genetickém poradenství se získá rodinná anamnéza, zhotoví se rodokmen o 3–4 generacích, určí se možná rizika, překontroluje se genetická podstata a objasní se genetické testování, možnost dědičnosti a vysvětlí se následky testování ve spojení s jeho klady a zápory. Při další návštěvě se interpretují výsledky testů a jejich vliv na pacienta nebo rodinu a dojde k předání pacienta do poradny k dalšímu sledování (Varga, 2008).

Dispenzarizovaní pacienti dostanou průvodní dokument (Příloha A), kde jim jsou vysvětleny základní pojmy jako je hemostáza, trombofilní stav a jeho dědičná varianta, možná nebezpečí žilního tromboembolismu, rizikové faktory pro vznik žilní trombózy a také význam zjištění trombofilního stavu pacienta. V případě zahájení léčby či preventivní léčby pak obdrží dokument (Příloha B), kde je vysvětlen krok za krokem postup podkožní aplikace nízkomolekulárního heparinu v přeplněných injekčních stříkačkách. Dále je pacientovi vystaven průkaz (Příloha C), který musí nosit při sobě, sloužící k informování především zdravotnického personálu, že majitel průkazky je pacient s trombofilii a má poruchu hemostázy se zvýšeným rizikem VTE. V průkazu jsou údaje o pacientovi (jméno, příjmení, datum narození, krevní skupina, diagnóza atd.), informace o typu mutace a variantě (heterozygot/homozygot) a také případné datum tromboembolické příhody.

## 5. Diagnostika trombofilie

Velkou otázkou současné doby je, kdo by měl být testován na možnou přítomnost trombofilního stavu, ale obecně se názory odborníků liší. Nejsou ani jasně dané parametry, které by určily, koho vyšetřit. Vyšetřením chceme především předejít zbytečné antikoagulační léčbě osob, u kterých nedošlo k žilní trombóze a při jejím nízkém riziku ve spojení s užíváním antikoagulancií by mohlo dojít k nechtěnému krvácení. U pacientů nesoucích v genetickém kódu mutaci zvyšující riziko trombózy ale k rozvinutí tohoto onemocnění vůbec dojít nemusí. Screening se provádí za účelem získání informací o léčbě, její regulaci, zlepšení a stanovení doby, po kterou bude nemocný užívat antikoagulancia. Současně jde o profylaxi u členů rodiny, ve které byla odhalena vrozená trombofilie (Murin et al., 1998; Stevens et al., 2016). Jedinci s tzv. nevyprovokovaným venózním tromboembolismem, u kterého není objasněno, proč došlo k jeho vytvoření, by měli být testováni, aby se stanovil původ vzniku. Zároveň však hrozí nebezpečí, že dojde k recidivě. Riziko opakující trombózy je po 1 roce 10 %, po 5 letech 30 % a po 10 letech až 50 %. Tito lidé jsou většinou dlouhodobě léčeni antikoagulačními přípravky (Moll, 2011).

Nejčastějších důvodů pro diagnostiku a následnou léčbu v případě, že se u pacientů objeví žilní trombóza, je hned několik a můžou poukazovat na hereditární trombofilní stav. Doporučení se provádí ve chvílích, kdy se venózní tromboembolismus objeví poprvé u mladé osoby do věku 45 let. Jde o opakující se VTE, nové rozvinutí VTE bez známé etiologie nebo se jedná o netypické vytvoření trombu např. v mozku, játrech nebo v břiše. Dále v případě, kdy VTE prodělal některý rodinný příslušník anebo je stanovená diagnóza dědičné trombofilie v nejbližší generaci. Také pokud se jedná o stav spojený s žilní trombózou, který ohrožuje život, v průběhu těhotenství a následně v období po porodu. Vyšetření se také vykonává u žen při opětovných potratech a to převážně, když k nim dojde v 2. anebo 3. trimestru těhotenství. Eventuálně při užívání hormonální antikoncepce a také je u většiny žen indikováno gynekologem před začátkem jejího užívání (Reich et al., 2003).

Základní vyšetření, která se provádí je protrombinový čas, APTT, trombinový čas, hladina fibrinogenu, D-dimery, počet trombocytů. Dle výsledků těchto zjištění se následně přistupuje ke speciálním vyšetřením, které nám charakterizují danou hyperkoagulaci. Stanovují se antifosfolipidové protilátky (antikardiolipinové, *lupus antikoagulans*), inhibitory krevního srážení (AT, PC, PS, APC-R, plazminogen, t-PA, PAI-1), homocystein a molekulárně genetické testy metodou PCR pro určení mutace (Indrák et al., 2006).

## 6. Léčba a prevence trombofilních stavů

U tohoto onemocnění není důležitá pouze léčba, ale daleko důležitější je včasné předcházení jejímu vzniku čili prevence. Jako důvod je uváděna skutečnost, že se u jedince trombofilie vůbec nemusí projevit a bohužel první její manifestací může být i plicní embolismus s fatálním následkem (Kvasnička a Kvasnička, 2003).

### 6.1 Léčba

Podstatnou součástí trombu jsou krevní destičky a fibrin. Trombocyty se shlukují, a tak zvětší hmotnost trombu. Fibrin vytváří fibrinovou síť a společně s trombocyty stabilizují vzniklý trombus, čímž zabrání jeho rozpadu. Oba tak tvoří důležitou složku krevních sraženin (ASH, 2008).

Trombózu lze léčit a předcházet jí několika způsoby. Podle zaměření rozlišujeme antitrombotickou léčbu na antikoagulační, antiagregační a trombolytickou. Trombolytická léčba má vliv na rozpuštění sraženiny. Oproti antikoagulační léčbě je u té trombolytické léčby větší nebezpečí krvácení, a proto se využívá spíše pro vážné případy (Pecka, 2004; CDC, 2022). Antikoagulační léčba snižuje krevní srážlivost a tím redukuje vytvoření fibrinu s následkem omezení tvorby a růstu sraženin. Podobná omezení pro tvorbu a růst má i antiagregační léčba, jež účinkuje proti shlukování trombocytů (Pecka, 2004; ASH, 2008).

Antikoagulační léčba je nejpoužívanějším typem léčby trombózy. Léčba se vyznačuje blokováním tvorby trombinu a působením proti srážení krve a následnému vzniku trombu. Dále dochází k přeměně fibrinogenu na fibrin. Léky tedy snižují schopnost vzniku sraženin. Antikoagulační léky se buď aplikují parenterálně, nebo se podávají perorálně. Při podávání těchto léků existuje riziko krvácení, proto je nutné léčené jedince pravidelně kontrolovat a upravovat medikaci na základě provedeného laboratorní vyšetření (CDC, 2022).

U pacientů s onemocněním žilní trombózou by měla být nastavena antikoagulační léčba alespoň na 3 měsíce a u těch, u kterých existuje prognóza k recidivě onemocnění z důvodů přítomnosti rizikových faktorů, by měla být léčba dlouhodobá (Yokus et al., 2010).

Antikoagulancia se taky mohou označovat jako léky na ředění krve, ale ve skutečnosti krev neředí. Pouze sniží schopnost srážení krve, zvětšení sraženiny a zároveň sniží hrozbu vzniku dalších sraženin. Jednotlivá antikoagulancia lze rozdělit na parenterální a perorální. Parenterální se tedy používají injekčně a patří mezi ně nefrakcionovaný heparin, nízkomolekulární heparin a fondaparinux. Perorální antikoagulancia se polykají a řadíme k nim warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban a edoxaban (CDC, 2022).

### 6.1.1 Nefrakcionovaný heparin

Nefrakcionovaný heparin (UFH, *Unfraktioned Heparin*) aktivuje antitrombin k tomu, aby neutralizoval serpiny. UFH se mnohdy může zjednodušit na heparin a prvně byl pro nemocniční účely užit v roce 1935. UFH je tvořen směsí polysacharidů o molekulové hmotnosti 3000–30000 Daltonů. Plazmatický antitrombin je vázán pentasacharidovou sekvencí, jež je součástí asi jedné třetiny řetězců UFH (Fritsma, 2020).

Nepřímé působení UFH katalyzuje a opírá se o antitrombin. AT je navázán na pentasacharid a dochází ke sterické změně, jehož následkem se odkryje antikoagulační místo. To se kovalentně váže a současně způsobí potlačení aktivity koagulační cesty serpínů. Z toho je nejdůležitější inhibování trombinu a FXa, který sám o sobě není schopen se navázat na UFH. Antitrombinové utlumení trombinu je urychleno až 1000krát navázáním UFH a trombinu (Fritsma, 2020).

UFH se podává pacientovi nitrožilně, případně subkutánní injekcí a má schopnost zesílit účinek fyziologicky přítomného antikoagulantu antitrombinu až 10krát. Je aplikován jako prevence trombózy při hemodialýze, u periferních katetru a současně i jako léčba hluboké žilní trombózy, plicní embolie, srdeční ischemie a při kritické ischemii dolních končetin, angioplastice koronárních či periferních tepen a operací bypassu. Nežádoucím účinkem je rozvinutí heparinem indukované trombocytopenie, alergie a při dlouhodobém užívání osteopenie. Pacienty je nutné kontrolovat, protože UFH má zkrácený poločas eliminace a nepředvídatelnou farmakokinetiku. V laboratořích se sledování provádí za pomoci APTT, které je při podávání UFH 2 až 3krát větší oproti normálnímu APTT. Výsledné hodnoty umožňují i případnou úpravu léčby (Breen, 2021).

### 6.1.2 Nízkomolekulární heparin

Nízkomolekulární heparin (LMWH, *Low Molecular Weight Heparin*) je vyroben z UFH depolymerizací jeho řetězců (Breen, 2021). Vzniklý LMWH má kratší polysacharidový řetězec o molekulové hmotnosti 4500–5000 Daltonů, a to tvoří asi jednu třetinu hmotnosti UFH. Stejně jako UFH se váže na AT a inhibice FXa zůstává zachována. K jeho vývoji vedlo hlavně nebezpečí heparinem indukované trombocytopenie a také pochybnosti týkající se odezvy na podání UFH. Schválen jako antikoagulancium byl v roce 1993. Poločas u UFH činí asi 60 až 90 minut. Oproti tomu je poločas LMWH 3 až 5 hodin, což je výhoda pro domácí terapie. Mezi některé zástupce může zařadit například enoxaparin, tinzaparin nebo dalteparin (Fritsma, 2020). U LMWH je farmakokinetika předvídatelná, mají další poločas a lehčí způsob podání oproti UFH (Breen, 2021).

LMWH se váže stejně jako UFH na antitrombin, ale jeho inhibiční vliv na FXa je větší. S ohledem na delší poločas je LMWH vhodnější pro ambulantní využití a zároveň je nebezpečí heparinem indukované trombocytopenie a osteoporózy nižší než při použití UFH. Při jeho využití je brán zřetel na subtyp LMWH a současně také na způsob uplatnění pro léčbu a prevenci u hluboké žilní trombózy, plicní embolie a léčby závažné nestabilní anginy pectoris. Monitorování léčby je nutné pouze u jedinců s nadměrnou tělesnou hmotností nebo s renálním selháním a stanovuje se za pomoci koncentrace anti- Xa (Breen, 2021).

### **6.1.3 Warfarin**

Warfarin patří mezi perorálně podávaná antikoagulancia a řadí se do skupiny antagonistů vitamínu K (Smith et al., 2018). Současně se jedná o kumarinový lék, který katalyzuje  $\gamma$ -karboxylaci zprostředkovanou enzymem vitamín K epoxid reduktázy. Warfarin ovlivňuje K dependentní koagulační faktory protrombin, VII, IX, X a proteiny C, S (Fritsma, 2020). Snižuje jejich koncentraci, ale závisí to na poločasu jednotlivých faktorů. Protrombin má nejkratší poločas oproti FVII, FIX, FX, které mají poločas 8–72 hodin. Antikoagulační účinek warfarinu může trvat i několik dní (Breen, 2021).

Warfarin má nevypočitatelnou farmakokinetiku a je nutné ho laboratorně monitorovat. Sledování se provádí pomocí protrombinového času (PT) a hodnocen je prostřednictvím INR. U warfarinu je doporučené INR 2 až 3 a cílem je udržet odchylku  $\pm 0,5$ . Cílové INR je ovlivněno příčinou, kvůli které byl warfarin předepsán. Ve většině případech je hodnota cílového INR 2,5. Obvykle je v akutních případech nasazován pacientům UFH nebo LMWH, protože působí rychleji, ale při dlouhodobějším užívání se přechází právě na warfarin. U těhotných žen užívajících warfarin se v prvním trimestru vysazuje a alternativní náhradou, která by neměla ovlivňovat plod, je LMWH (Breen, 2021). Při předávkování warfarinem dochází ke krvácení a jeho terapeutické možnosti nejsou velké (Fritsma, 2020).

### **6.1.4 Nová perorální antikoagulancia**

Nová perorální antikoagulancia jsou namířena na konkrétní cíl v koagulační kaskádě a jejich farmakokinetiku je možné předurčit. Laboratorní monitorování u nich není potřebné. Do skupiny nových perorálních antikoagulancií řadíme dabigatran, rivaroxaban, apixaban a edoxaban. Dabigatran přímo inhibuje trombin a jeho poločas je 14–17 hodin. Podáván je jako prevence cévní mozkové příhody u pacientů s fibrilací síní a při operacích kolen nebo kyčlí. Rivaroxaban, apixaban a edoxaban inhibují FXa, ale liší se v poločasu, kdy nejkratší riboxaban

má poločas 4–9 hodin a nejdelší edoxaban 10–14 hodin. Jejich užívání jako profylaxe trombózy je stejná jako u dabigatranu (Breen, 2021).

## **6.2 Prevence**

Trombofilní vrozené stavy nelze vyléčit, a proto je v případě potvrzení tohoto onemocnění nutné dodržovat preventivní opatření. Preventivními opatřeními před onemocněním trombózou a dalšími komplikacemi je zmírnění rizikových faktorů, které zvyšují nebezpečí jejich vzniku, či jejich eliminace na minimum. Pacient s prokázanou trombofilií by proto měl upravit svůj životní styl a životosprávu. Měl by se snažit udržet si svoji optimální tělesnou hmotnost, mít pravidelný a dostatečný pohyb, jako je např. chůze, jízda na kole či plavání, dodržovat dostatečný přísun tekutin, vyhnout se nadměrné konzumaci alkoholu a kouření. Při dlouhotrvajících cestách si dělat přestávky, při kterých se pacient projde a protáhne se. V případě těhotenství či velkých ortopedických nebo chirurgických operací se dočasně preventivně podávají antikoagulační léky a dále se doporučuje používání kompresních punčoch. K zabránění početí u žen s trombofilií se hledá alternativní řešení vzhledem ke skutečnosti, že užívání perorální hormonální antikoncepce není vhodné, protože zvyšuje riziko vzniku trombózy (Ornstein a Cushman, 2003; Campello et al., 2019).

## ZÁVĚR

Cílem této bakalářské práce bylo formou literární rešerše popsat a porovnat dědičné trombofilní stavy a zejména se zaměřit na Leidenskou mutaci jako nejrozšířenější mutaci v bělošské populaci. Úvodní část práce je věnována hemostáze, jejím kroků a fungování. Následně jsou vysvětleny obecně trombofilní stavy a možné komplikace s nimi spojené. Dále jsou popsány jednotlivé získané a dědičné trombofilní stavy.

Trombofilní stavy jsou vrozené nebo získané poruchy hemostázy vedoucí k vyššímu riziku tvorby trombů, vzniku trombózy a následných komplikací. Především se jedná o komplikace jako jsou tromboembolické příhody, které ve spojení s rizikovými faktory mají často závažné následky a bohužel stojí v žebříčku úmrtí na předním místě.

Dědičné trombofilní stavy vznikají kombinací alel rodičů. V případě heterozygotů není nebezpečí trombózy tak velké a ve většině případů není nutné takovému jedince léčit. Závažnější je, když jedinec zdědí obě alely zmutované. Riziko vzniku trombózy je pak velké a pacienti jsou proto hlídáni a užívají antikoagulantia. Pacienti homozygoti jsou v populaci zastoupeni v menší míře než heterozygoti. Popsané dědičné trombofilní stavy jsou v současné době odhalovány pouze u nízkého procenta osob, a to většinou v případě jejich onemocnění trombózou. Obecně se názory odborníků na testování a léčbu liší. Nejsou stanovena závazná pravidla, koho testovat, ale jsou situace, u kterých je testování doporučeno, například při vzniklé trombotické příhodě před 45 rokem života nebo v průběhu těhotenství. Vzniku trombofilních stavů a jejich komplikací lze alespoň částečně předcházet informovaností o jejich existenci a cílenou prevencí. Prevence je vždy lepším medicinským, ale i ekonomickým nástrojem, než léčba trombózy a jejich následků.



## POUŽITÁ LITERATURA

- 1) AL-GHUMLAS, A. K. Natural coagulation inhibitors in liver diseases. *Journal of Applied Hematology*. 2016, 7(1), 1-9. ISSN 2454-6976, doi: 10.4103/1658-5127.181114.
- 2) ASH (AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY). Antithrombotic Therapy. 2008 [cit. 2022-06-24]. Dostupné z: <https://www.hematology.org/about/history/50-years/antithrombotic-therapy>.
- 3) AUSTIN, S. K. Haemostasis. *Medicine*. 2017, 45(4), 204-208. ISSN 1357-3039, doi: 10.1016/j.mpmed.2017.01.013.
- 4) BÄCHLI, E. Historical review. *British Journal of Haematology*. 2001, 110(2), 248-255. ISSN 1365-2141, doi: 10.1046/j.1365-2141.2000.02055.x.
- 5) BERTINA, R. M., KOELEMAN, B. P. C., KOSTER, T., et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*. 1994, 369, 64-67. ISSN 1476-4687, doi: 10.1038/369064a0.
- 6) BICK, R. L. Hereditary and Acquired Thrombophilic Disorders. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2006, 12(2), 125-135. ISSN 1938-2723, doi: 10.1177/107602960601200201.
- 7) BODE, M., MACKMAN, N. Regulation of tissue factor gene expression in monocytes and endothelial cells: Thromboxane A2 as a new player. *Vascular Pharmacology*. 2014, 62(2), 57-62. ISSN 1537-1891, doi: 10.1016/j.vph.2014.05.005.
- 8) BOFFA, M. C., KARMOCHKINE, M. Thrombomodulin: An overview and potential implications in vascular disorders. *Lupus*. 1998, 7(2), 120-125. ISSN 1477-0962, doi: 10.1177/096120339800700227.
- 9) BREEN, K. A. Anticoagulation treatment. *Medicine*. Elsevier, 2021, 49(4), 234-237. ISSN 1357-3039, doi: 10.1016/j.mpmed.2017.01.010.
- 10) CAMPELLO, E., SPIEZIA, L., ADAMO, A., et al. Thrombophilia, risk factors and prevention. *Expert Review of Hematolog*. 2019, 12(3), 147-158. ISSN 1747-4094, doi: 10.1080/17474086.2019.1583555.

- 11) CASTOLDI, E., ROSING, J. APC resistance: biological basis and acquired influences. *Journal of Thrombosis and Hemostasis*. 2010, 8(3), 445-453. ISSN 1538-7836, doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.037.
- 12) CDC (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION). Diagnosis and Treatment of Venous Tromboembolism. 2022 [cit. 2022-06-19]. Dostupné z: <https://www.cdc.gov/ncbddd/dvt/diagnosis-treatment.html>.
- 13) CDC (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION). What is Venous Tromboembolism? 2020 [cit. 2022-05-19]. Dostupné z: <https://www.cdc.gov/ncbddd/dvt/facts.html>.
- 14) CONNORS, J. M. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *The New England journal of medicine*. 2017, 377(12), 1177-1187. ISSN 1533-4406, doi: 10.1056/NEJMra1700365.
- 15) DOMAGALA, T. B., ADAMEK, L., NIZANKOWSKA, E., et al. Mutations C677T and A1298C of the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene and fasting plasma homocysteine levels are not associated with the increased risk of venous thromboembolic disease. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2002, 13(5), 423-431. ISSN 1473-5733, doi: 10.1097/00001721-200207000-00007.
- 16) ELDIBANY, M. M., CAPRINI, J., A. Hyperhomocysteinemia and Thrombosis: An Overview. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2007, 131(6), 872–884. ISSN 1543-2165, doi: 10.5858/2007-131-872-HATAO.
- 17) FIELDS, M. C., LEVINE, S. R. Thrombophilias and stroke: Diagnosis, treatment, and prognosis. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2005, 20(2), 113-126. ISSN 1573-742X, doi: 10.1007/s11239-005-3205-5.
- 18) FRITSMA, G. A. Antithrombotic therapies and their laboratory assessment. In Rodak's Hematology (Sixth Edition), Elsevier. 2020, 746-764. ISBN 9780323530453, doi:10.1016/B978-0-323-53045-3.00049-0.
- 19) GALE, A. J. Current understanding of hemostasis. *Toxicologic Pathology*. 2011, 39(1), 273-280. ISSN 1533-1601, doi: 10.1177/0192623310389474.

- 20) GAJEK, A., NATORSKA, J., WYPASEK, E., et al. Determinants of elevated factor VIII in patients screened for thrombophilia. *Thrombosis Research*. 2020, 188, 28-30. ISSN 0049-3848, doi: 10.1016/j.thromres.2020.01.027.
- 21) GREAVES, M. Masterclass series in peripheral arterial disease: Acquired thrombophilia. *Vascular Medicine*. 2004, 9(3), 215-218. ISSN 1477-0377, doi: 10.1191/1358863x04vm533xx
- 22) HIRMEROVÁ, H. Trombofilní stavy – testovat či netestovat? *Interní medicína pro praxi*. 2019, 21(3), 187-191. ISSN 1212-7299, doi: 10.36290/int.2019.030.
- 23) HIRMEROVÁ, J., KARETOVÁ, D., MALÝ, R., et al. Akutní žilní trombóza 2014: současný stav prevence, diagnostiky a léčby: doporučený postup České angiologické společnosti ČLS JEP. *Česká společnost pro trombózu a homeostázu*. 2014 [cit. 2022-05-20]. Dostupné z: [https://csth.cz/soubory/Zilni\\_tromboza\\_doporuceni.pdf](https://csth.cz/soubory/Zilni_tromboza_doporuceni.pdf).
- 24) HSU, E., MOOSAVI, L. *Biochemistry, Antithrombin III*. In: StatPearls [on-line]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022 [cit. 2022-06-02]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545295/>.
- 25) CHAUDHRY, R., USAMA, S. M., BABIKER, H. M. Physiology, Coagulation Pathways. In: StatPearls [on-line]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022 [cit. 2022-05-26]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482253/>.
- 26) JADAON, M. M. Epidemiology of activated protein C resistance and factor v leiden mutation in the mediterranean region. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. 2011, 3(1), e2011037. ISSN 2035-3006, doi: 10.4084/MJHID.2011.037.
- 27) KADAUKE, S., KHOR, B., VAN COTT, E. M. (2014), Activated protein C resistance testing for factor V Leiden. *American Journal of Hematology*. 2014, 89, 1147-1150. ISSN 1096-8652, doi: 10.1002/ajh.23867.
- 28) INDRÁK, K., et al. *Hematologie*. Vyd. 1. Praha: Triton, 2006. 278 s., [9] s. barev. obr. příl. Postgraduální klinický projekt; 7. Vnitřní lékařství; 2006/2007. ISBN 80-7254-868-9.
- 29) KHAN, S., DICKERMAN, J. D., Hereditary thrombophilia. *Thrombosis Journal*. 2006, 4, 15., ISSN 1477-9560, doi: 10.1186/1477-9560-4-15.

- 30) KHIDER, L., GENDRON, N., MAUGE, L. Inherited Thrombophilia in the Era of Direct Oral Anticoagulants. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022, 23(3), 1821. ISSN 1422-0067, doi: 10.3390/ijms23031821.
- 31) KIM, J., KIM, H., ROH, H. et al. Causes of hyperhomocysteinemia and its pathological significance. *Archives of Pharmacal Research*. 2018, 41, 372–383. ISSN 1976-3786, doi: 10.1007/s12272-018-1016-4.
- 32) KUJOVICH, J. L. Factor V Leiden thrombophilia. *Genetics in Medicine*. 2011, 13, 1-16. ISSN 1098-3600, doi: 10.1097/GIM.0b013e3181faa0f2.
- 33) KUJOVICH, J. L. Prothrombin Thrombophilia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2006 [cit. 2022-06-02]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1148/?report=reader>.
- 34) KUSHNER, A., WEST, W. P., PILLARISSETTY L. S. Virchow Triad, In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022 [cit. 2022-05-04]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539697/>.
- 35) KVASNIČKA, J., KVASNIČKA, J. *Trombofilie a trombotické stavy v klinické praxi*. Vyd. 1. Praha: Grada, 2003. 299 s. ISBN 80-7169-993-4.
- 36) KVASNIČKA, T., HÁJKOVÁ, J., BOBČÍKOVÁ, P., et al. The frequencies of six important thrombophilic mutations in a population of the Czech Republic. *Physiological Research*. 2014, 63(2), 245-253. ISSN 1802-9973, doi: 10.33549/physiolres.932618.
- 37) LAPELUSA, A., DAVE, H. D. Physiology, Hemostasis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022 [cit. 2022-04-02]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545263/>.
- 38) LONGSTAFF, C., KOLEV, K. Basic mechanisms and regulation of fibrinolysis. *The Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015, 13(Suppl.1), S98–S105. ISSN 1538-7836, doi: 10.1111/jth.12935. PMID: 26149056.
- 39) LUPI-HERRERA, E., SOTO-LÓPEZ, M., E., LUGO-DIMAS, A., J., et al. Polymorphisms C677T and A1298C of MTHFR Gene: Homocysteine Levels and Prothrombotic Biomarkers in Coronary and Pulmonary Thromboembolic Disease. *Clinical and Applied*

- Thrombosis/Hemostasis*. 2019, 25, 1-18. ISSN 1938-2723, doi: 10.1177/1076029618780344.
- 40) MAMMEN, E. F. Natural Coagulation Inhibitors and Inflammation. *Turkish Journal of Haematology*. 2002, 19(2), 97-102. ISSN 1308-5263.
- 41) MICHELSON, A. D. *Platelets*. 4th edition. Waltham: Elsevier, 2019. ISBN 978-0-12-813456-6.
- 42) MINORS, D. S. Haemostasis, blood platelets and coagulation. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2007, 8(5), 214-216. ISSN 1472-0299, doi: 10.1016/j.mpaic.2007.02.008.
- 43) MOLL, S. Who Should Be Tested For Thrombophilia? *Genetics in Medicine*. 2011, 13(1), 19-20. ISSN 1098-3600, doi: 10.1097/GIM.0b013e3182088189.
- 44) MURIN, S., MARELICH, G. P., ARROLIGA, A. C., et al. Hereditary thrombophilia and venous thromboembolism. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998, 158(5 pt 1), 1369-1373. ISSN 1535-4970, doi: 10.1164/ajrccm.158.5.9712022.
- 45) NAKASHIMA, M. O., ROGERS, H. J. Hypercoagulable states: an algorithmic approach to laboratory testing and update on monitoring of direct oral anticoagulants. *Blood Research*. 2014, 49(2), 85-94. ISSN 2288-0011, doi: 10.5045/br.2014.49.2.85.
- 46) NCATS (NATIONAL CENTER FOR ADVANCING TRANSLATIONAL SCIENCES). Antiphospholipid syndrome. 2021a [cit. 2022-06-04]. Dostupné z: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/5824/antiphospholipid-syndrome>.
- 47) NCATS (NATIONAL CENTER FOR ADVANCING TRANSLATIONAL SCIENCES). Catastrophic antiphospholipid syndrome. 2021b [cit. 2022-06-04]. Dostupné z: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/9820/catastrophic-antiphospholipid-syndrome>.
- 48) NCATS (NATIONAL CENTER FOR ADVANCING TRANSLATIONAL SCIENCES). Dysfibrinogenemia. 2021c [cit. 2022-05-28]. Dostupné z: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/2004/dysfibrinogenemia>.
- 49) ORNSTEIN, D. L., CUSHMAN, M. Factor V Leiden. *Circulation*. 2003, 107(15), 94-97. ISSN 1524-4539, doi: 10.1161/01.cir.0000068167.08920.f1.

- 50) PALTA, S., SAROA, R.; PALTA, A. Overview Of The Coagulation System. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2014, 58(5), 515-523. ISSN 0019-5049, doi: 10.4103/0019-5049.144643.
- 51) PECKA, M. *Laboratorní hematologie v přehledu. [3. díl], Fyziologie a patologie hemostázy*. Český Těšín: FINIDR, 2004. 237 s. ISBN 80-86682-00-5.
- 52) PENKA, M., BULIKOVÁ, A. *Neonkologická hematologie*. 2., dopl. a zcela přeprac. vyd. Praha: Grada, 2009. ISBN 9788024722993.
- 53) PÉREZ-GÓMEZ, F., BOVER, R. The New Coagulation Cascade and Its Possible Influence on the Delicate Balance Between Thrombosis and Hemorrhage. *Revista Espanola de Cardiologia*. 2007, 60(12), 1217-1219. ISSN 1579-2242, doi: 10.1157/13113924.
- 54) PERIAYAH, M. H., HALIM, A. S., MAT SAAD, A. Z. Mechanism Action of Platelets and Crucial Blood Coagulation Pathways in Hemostasis. *International journal of hematology-oncology and stem cell research*. 2017, 11(4), 319–327. ISSN 2008-2207.
- 55) RASCHE, H. Haemostasis and thrombosis: An overview. *European Heart Journal Supplements*. 2001, 3 (Supplement Q), Q3–Q7. ISSN 1520-765X, doi:10.1016/S1520-765X(01)90034-3.
- 56) REICH, L. M., BOWER, M., KEY, N. S. Role of the geneticist in testing and counseling for inherited thrombophilia. *Genetics in Medicine*. 2003, 5(3), 133-143. ISSN 1098-3600, doi: 10.1097/01.GIM.0000067987.77803.
- 57) SEDANO-BALBÁS, S., et al. Acquired activated protein C resistance, thrombophilia and adverse pregnancy outcomes: a study performed in an Irish cohort of pregnant women. *Journal of Pregnancy*. 2011. ISSN 2090-2735, doi: 10.1155/2011/232840.
- 58) SEGERS, K., DAHLBÄCK, B., NICOLAES, G. A. Coagulation factor V and thrombophilia: Background and mechanisms. *Trombosis and Haemostasis*. 2007, 98(3), 530-542. ISSN 0340-6245, doi: 10.1160/TH07-02-0150.
- 59) SIMCOX, L. E., et al. Thrombophilia and Pregnancy Complications. *International journal of molecular sciences*. 2015, 16(12), 28418-28. ISSN 1422-0067, doi: 10.3390/ijms161226104.

- 60) SMITH, J., HUMPHREY, H., RAO, S. V. Thrombus Pharmacotherapy. In Cardiovascular Thrombus, Academic Press. 2018, 587-603. ISBN 9780128126158, doi: 10.1016/B978-0-12-812615-8.00042-9.
- 61) SON, P., LEWIS, L. Hyperhomocysteinemia. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022 [cit. 2022-06-05]. Dostupné z: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554408/#\\_NBK554408\\_pubdet\\_](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554408/#_NBK554408_pubdet_).
- 62) STEEN, M., NORSTRØM, E. A., THOLANDER, A-L., et al. Functional characterization of factor V-Ile359Thr: a novel mutation associated with thrombosis. *Blood*. 2004; 103(9), 3381–3387. ISSN 0006-4971, doi: 10.1182/blood-2003-06-2092.
- 63) STEVENS, S., M., et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2016, 41(1), 154-164. ISSN 1573-742X, doi: 10.1007/s11239-015-1316-1.
- 64) STORMORKENT, H. The discovery of factor V: a tricky clotting factor. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2003, 1(2), 206-213. ISSN 1573-742X, doi: 10.1046/j.1538-7836.2003.00043.x.
- 65) ŠLECHOTVÁ, J. Hemostáza – jak ji možná neznáme. *Klinická biochemie a metabolismus*. 2007, 15(36), No.2, 97–101. ISSN 1210-7921.
- 66) TAGKALOU, O. Antitrombin. *Internetmedicin.se*. 2021 [cit. 2022-05-25]. Dostupné z: <https://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/koagulation/antitrombin/>.
- 67) TAKHVIJI, V., et al. A case-control study on factor V Leiden: an independent, gender-dependent risk factor for venous thromboembolism. *Thrombosis Journal*, 2021, 19(1), 74. ISSN 1477-9560, doi: 10.1186/s12959-021-00328-0.
- 68) TANGELLA, K. Dysfibrinogenemia. *DoveMed*. 2018 [cit. 2022-05-28]. Dostupné z: <https://www.dovemed.com/diseases-conditions/dysfibrinogenemia>.
- 69) TOLLEFSEN, D. M. Heparin Cofactor II Deficiency. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2002, 126(11), 1394–1400. ISSN 1543-2165, doi: 10.5858/2002-126-1394-HCID.
- 70) VAN COTT, E. M., KHOR, B., ZEHNDER, J. L. Faktor V Leiden. *American Journal of Hematology*. 2016, 91(1), 46-49. ISSN 1096-8652, doi:10.1002/ajh.24222.

- 71) VANDENBROUCKE, J. P., ROSING, J., BLOEMENKAMP, K. W. M., et al. Oral Contraceptives and the Risk of Venous Thrombosis. *The New England journal of medicine*. 2001, 344, 1527-1535. ISSN 1533-4406, doi: 10.1056/NEJM200105173442007.
- 72) VARGA, E. Genetic counseling for inherited thrombophilias. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2008, 25, 6–9. ISSN 1573-742X, doi: 10.1007/s11239-007-0056-2.
- 73) VARGA, E. Inherited thrombophilia: Key points for genetic counseling. *Journal of Genetic Counseling*. 2007, 16(3), 261-277. ISSN 1573-3599, doi: 10.1007/s10897-006-9069-9.
- 74) VARGA, E. The Genetics of Trombophilia. *National Blood Clot Alliance*. 2022 [cit. 2022-05-25]. Dostupné z: <https://www.stoptheclot.org/news/the-genetics-of-thrombophilia/>.
- 75) YAPIJAKIS, Ch., ANTONIADI, T., SALAVOURA, K., et al. Potential Prevention of Thromboembolism by Genetic Counseling and Testing for Two Common Thrombophilia Mutations. *In Vivo*. 2012, 26(1), 165-172, ISSN 1791-7549.
- 76) YOKUS, O., BALCIK, S. Ö., ALBAYRAK, M. Diagnosis and treatment strategies of thrombophilic risk factors. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 2010, 1(2), 125-133. ISSN 1309-6621, doi: 10.5799/ahinjs.01.2010.02.0027.



## Příloha A: Průvodní dokument předávaný pacientům s trombofilií

### Informace pro nemocného s trombofilním stavem

#### Co je hemostáza – systém krevního srážení?

Hemostáza je komplexní systém mechanismů sloužící k zástavě krvácení po poranění a na druhé straně bránící spontánní tvorbě trombů – krevních sraženin. Poruchy této velmi dobře vyvážené rovnováhy se tedy projevují buď větší pohotovostí ke krvácení nebo naopak větší pohotovostí k tvorbě krevních sraženin – trombů.

#### Co je trombofilní stav?

Trombofilní stav je takový stav, kdy mechanismus krevního srážení je díky vrozeným či získaným faktorům vychýlen směrem k trombóze a pacienti mají větší pohotovost k tvorbě trombů. Krevní sraženiny se mohou tvořit spontánně nebo v rizikové situaci spojené s větším rizikem trombózy. Tyto rizikové situace jsou uvedeny v bodě č. 4.

#### V čem je žilní tromboembolizmus nebezpečný?

Žilní trombóza (ŽT) způsobuje zhoršení odtoku krve z postižené oblasti. Nejčastěji je postižena dolní končetina, která následkem trombózy oteče a bolí. Nebezpečí trombózy je jednak bezprostřední, které spočívá v možnosti utrnutí sraženiny a zanesení do plicní tepny. Dojde tak k plicní embolii, která může vést i ke smrti. Pokud nedojde k plicní embolii, může dojít k další (následné) komplikaci po prodělané trombóze – chronické žilní nedostatečnosti. Dolní končetina pak oteká, bolí a dochází i ke kožním změnám – hyperpigmentaci až k tvorbě bérčového vředu. Tyto potíže pak značně zhoršují kvalitu života nemocného, limitují v běžném životě a někdy ovlivňují i pracovní schopnost. Pro snížení výskytu ŽT a následných komplikací jsou důležité následující kroky:

- Primární prevence žilního tromboembolizmu – zajištění rizikových situací tak, aby k trombóze vůbec nedošlo.
- Včasná a správná diagnostika trombózy, aby léčba byla zahájena co nejdříve od začátku prvních příznaků.
- Sekundární prevence žilního tromboembolizmu – volba správné délky antikoagulační terapie po prodělané příhodě a po jejím vysazení pak poučení o zajištění všech rizikových situací.

#### Jaké jsou rizikové situace pro vznik žilní trombózy?

Mezi rizikové faktory patří věk (se stoupajícím věkem riziko stoupá), operace (zejména ortopedické výkony s náhradou nosných kloubů či břišní operace pro nádorové onemocnění), obezita, imobilizace na lůžku, imobilizace dolní končetiny, dlouhé cesty (např. přes noc autobusem nebo letadlem déle než 6 hodin), rozsáhlé křečové žíly na dolních končetinách, užívání některých léků (u žen užívání kombinované hormonální antikoncepce či hormonální substituční terapie). I fyziologické těhotenství je spojeno s větším rizikem ŽT.

#### Co jsou vrozené (kongenitální) trombofilní stavy?

Jsou to stavy, kdy je riziko vzniku žilní trombózy větší, a to kvůli vrozeným změnám hemostázy. Dnes je dobře známo, že 5–8 % naší populace má nějaký vrozený trombofilní stav. Vrozených trombofilních stavů je celá řada a lze je zhruba rozdělit do 2 skupin.

- deficit proteinu C, proteinu S, antitrombinu, které jsou méně časté, ale více trombofilní.
- mutace F V Leiden a protrombinová mutace – G20210A. Ty jsou naopak velmi časté v populaci, ale přece jen méně rizikové pro vznik žilní trombózy.

Jsou i další trombofilní stavy – vyšší hladina homocysteinu v krvi, vysoká aktivita některých koagulačních faktorů – např. F VIII, antifosfolipidový syndrom aj. Mezi trombofilní stavy nepatří mutace MTHFR C677T.

Podrobněji se zmíníme o nejčastějším dosud identifikovaném vrozeném trombofilním stavu – o mutaci F V Leiden. Frekvence výskytu je v naší populaci 2–5 % a jedinci s heterozygotní formou mutace mají 3–5x větší riziko žilní trombózy, u homozygotní formy je toto riziko dokonce ještě 10x větší. Tato mutace není riziková jen pro žilní trombózu, ale i pro některé těhotenské komplikace (opakovaná potrácení aj.).

#### Proč je důležité stanovení trombofilního stavu u pacienta?

Správná diagnostika vrozeného trombofilního stavu je velice důležitá nejen pro jedince s již prodělanou trombózou, ale i pro všechny jeho první pokrevní příbuzné. Pro jedince s již prodělanou trombózou je správné stanovení diagnózy jedním z faktorů, který určuje délku antikoagulační terapie. Pacienti jsou zajišťováni proti trombóze ve výše uvedených rizikových situacích. U ženy v graviditě jsou hematologem zhodnoceny všechny rizikové faktory pro žilní trombózu – typ trombofilního stavu, body mass index (BMI), věk aj. Dle tohoto zhodnocení se rozhoduje lékař o typu preventivních opatření.

U žen se také hematolog vyjadřuje k možnosti užívání hormonální antikoncepce (HA). Kombinovaná HA je kontraindikována u všech žen s již prodělanou hlubokou žilní trombózou. Všichni jedinci mají dostat od lékaře, který stanovil diagnózu, i kartičku s potvrzením o trombofilním stavu – to je velmi důležité v akutních situacích.

Z výše uvedeného vyplývá význam nejen správné diagnostiky, ale hlavně interpretace (klinické významnosti) trombofilního stavu. Správnými opatřeními jak v primární, tak v sekundární prevenci můžeme zabránit výskytu a důsledkům tohoto onemocnění.

Doc. MUDr. Petr Dulíček, Ph. D.,  
II. interní klinika – Oddělení klinické hematologie  
FN a LF v Hradci Králové



Berlin-Chemie/A. Menarini Česka republika s.r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4 – Michle  
tel.: 267 199 333, fax: 272 199 336, email: office@berlin-chemie.cz

## Příloha B: Dokument předávaný pacientům před aplikací heparinu

### Průvodce samostatné podkožní aplikace nízkomolekulárního heparinu v předplněných injekčních stříkačkách



**1**  
Injekce musí být aplikována do podkožní tkáně v oblasti pasu, střídavě na levou a pravou stranu. Místo pro vpich desinfikujte a před aplikací injekce se jej nedotýkejte.



**2**  
Odstraňte ochranný pryžový kryt jehly. Nevytlačujte ze stříkačky vzduchové bublinky, aby nedošlo ke ztrátě léčivé látky.



**3**  
Palcem a ukazováčkem vytvořte okolo desinfikované oblasti kůže silný kožní záhyb. Celou jehlu vpíchněte kolmo do kožního záhybu.



**4**  
Vytlačujte pomalu pístem roztok z injekční stříkačky. Kožní záhyb držte po celou dobu aplikace. Po vytáhnutí jehly místo vpichu nemasírujte.

Tento materiál nenahrazuje příbalovou informaci.

## Příloha C: Průkaz pacienta s trombofilií

<p><b>V případě ohrožení volejte In case of emergency call</b></p> <p><b>☎ 155</b></p> <p>☎ .....</p> <p><b>Předejte zprávu Hand over information to</b></p> <p>.....</p>	 <p><b>PRO.MED.CS Praha a.s.</b></p> <p>PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 377/1 Michle, 140 00 Praha 4</p> <p><a href="http://www.promedcs.com">www.promedcs.com</a> <a href="http://www.lecba-warfarinem.cz">www.lecba-warfarinem.cz</a></p>	 <p><b>PACIENT S TROMBOFILIÍ</b></p> <p><b>PATIENT WITH THROMBOPHILIA</b></p> <p>Průkaz noste stále při sobě! Carry this certificate permantly with you!</p>														
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="2" style="padding: 5px;"><b>Jméno a příjmení, datum narození: Name and Surname, Date of Birth:</b></td> </tr> <tr> <td style="width: 80%;"></td> <td style="width: 20%; padding: 5px;"><b>Krevní skupina: Blood Group</b></td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 5px;"><b>Diagnóza: Diagnosis:</b></td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 5px;"><b>Zdravotní pojišťovna: Health Insurance Company:</b></td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 5px;"><b>Poznámky: Notes:</b></td> </tr> </table>	<b>Jméno a příjmení, datum narození: Name and Surname, Date of Birth:</b>			<b>Krevní skupina: Blood Group</b>	<b>Diagnóza: Diagnosis:</b>		<b>Zdravotní pojišťovna: Health Insurance Company:</b>		<b>Poznámky: Notes:</b>		<p>Držitel průkazky má defekt hemostázy se zvýšenou dispozicí k projevům žilního tromboembolizmu. V rizikových situacích (operace, úraz, aktivní nádorové onemocnění, fixace končetin dlahou, dlouhodobá imobilizace, dehydratace...) je nutná adekvátní preventivní antikoagulační profylaxe, např. LMWH (nízkomolekulárním heparinem), pokud není kontraindikace.</p> <p>V případě těhotenství a šestinedělí se u žen doporučuje dispenzarizace u příslušného specialisty. Kombinovaná hormonální antikoncepce, resp. hormonální substituční léčba, u žen zvyšuje riziko žilního tromboembolizmu.</p> <p>The card holder has a haemostasis defect with an increased predisposition to the manifestations of venous thromboembolism. Adequate preventive anticoagulation prophylaxis such as LMWH (low-molecular-weight heparin) is needed in risky situations (surgery, trauma, active cancer, limb fixation using a splint, long-term immobilization, dehydration...) unless contraindicated.</p> <p>In women, follow-up by an appropriate medical specialist is recommended during pregnancy and in the puerperium. Combined hormonal contraception or hormone replacement therapy increases the risk of venous thromboembolism in women.</p>	<p><b>Trombofilní stav / Thrombophilic status</b></p> <p><input type="checkbox"/> Mutace FV Leiden FV Leiden mutation</p> <p><input type="checkbox"/> Mutace FII protrombinu FII prothrombin mutation</p> <p><input type="checkbox"/> Jiné / Other.....</p> <p><input type="checkbox"/> homozygotní homozygous</p> <p><input type="checkbox"/> heterozygotní heterozygous</p> <p><input type="checkbox"/> homozygotní homozygous</p> <p><input type="checkbox"/> heterozygotní heterozygous</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%; padding: 5px;">Datum Date</th> <th style="width: 50%; padding: 5px;">TE příhoda Thromboembolic event</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="height: 40px;"></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Datum Date	TE příhoda Thromboembolic event		
<b>Jméno a příjmení, datum narození: Name and Surname, Date of Birth:</b>																
	<b>Krevní skupina: Blood Group</b>															
<b>Diagnóza: Diagnosis:</b>																
<b>Zdravotní pojišťovna: Health Insurance Company:</b>																
<b>Poznámky: Notes:</b>																
Datum Date	TE příhoda Thromboembolic event															