

## Hemokoagulace



---

Hemokoagulace je jedním z dějů vedoucích k zástavě krvácení (**hemostáza**). Základním principem je vytvoření fibrinové sítě, která zachytává erytrocyty, leukocyty a trombocyty z krevního řečiště a tvoří definitivní **trombus**, nahrazující primární (bílý) trombus. Tento proces je řízen řadou koagulačních faktorů. Přesný sled dějů vedoucích k hemokoagulaci se nazývá koagulační kaskáda.

### Fáze hemokoagulace

---

Hemokoagulace se skládá z následujících fází:

1. Tvorba aktivátoru protrombinu z faktoru X a V,
2. přeměna protrombinu na trombin,
3. přeměna fibrinogenu na fibrin.

#### Tvorba aktivátoru protrombinu

Pro přeměnu fibrinogenu na fibrin je klíčová přítomnost enzymu trombinu, který vzniká z protrombinu. Proto je tvorba aktivátoru protrombinu limitujícím faktorem celého děje. Aktivátor protrombinu vzniká vnější nebo vnitřní hemokoagulační kaskádou.

### The three pathways that make up the classical blood coagulation pathway

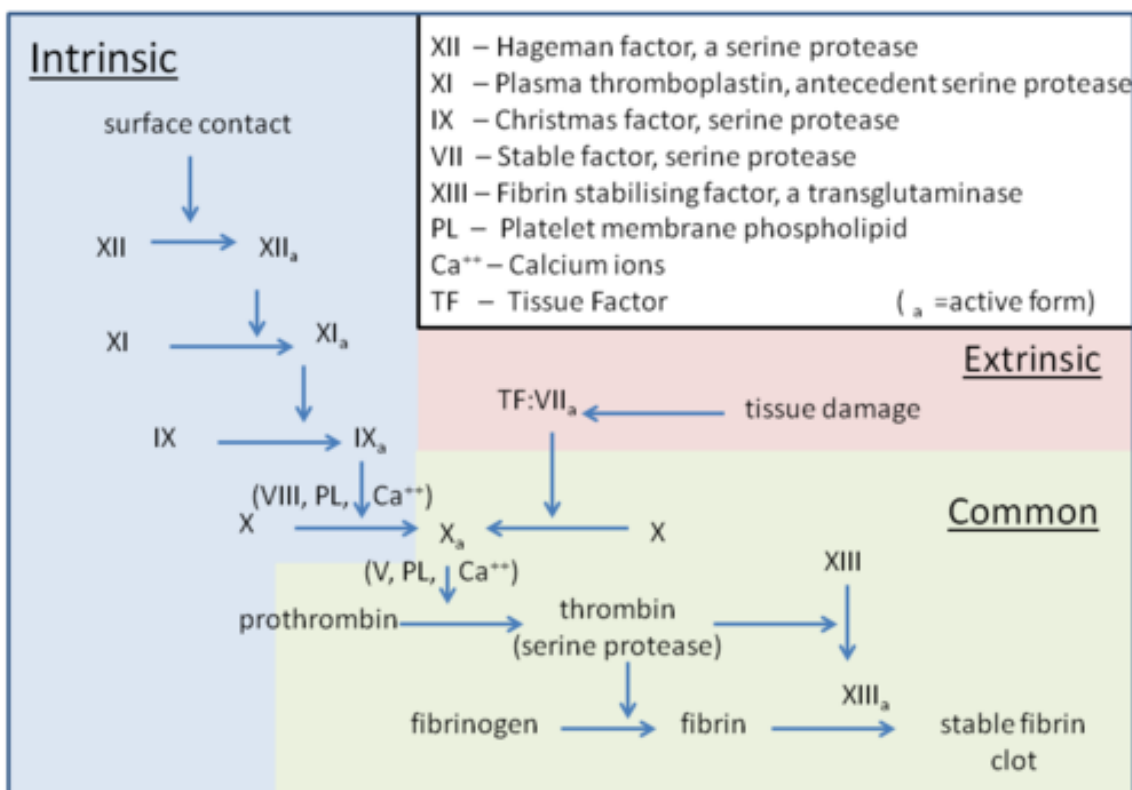


Schéma koagulační kaskády

### Vnější hemokoagulační kaskáda

Poškozením cévní stěny dojde k uvolnění tkáňového tromboplastinu (faktor III) do krve. Kontaktem s tkáňovými faktory dojde k aktivaci koagulačního faktoru VII<sub>a</sub>, který následně v přítomnosti Ca<sup>2+</sup> iontů aktivuje faktor X. Ten se váže na fosfolipidy tkáňového faktoru a s pomocí faktoru V vytváří aktivátor protrombinu. V přítomnosti Ca<sup>2+</sup> a destičkových fosfolipidů přeměňuje protrombin na trombin. Trombin aktivuje další molekuly faktoru V (jde o příklad pozitivní zpětné vazby).

### Vnitřní hemokoagulační kaskáda

Pokud dojde ke kontaktu mezi krví a negativně nabitým nebo smáčivým povrchem, nastává aktivace faktoru XII. Jeho následnou reakcí s prekalikerinem a vysokomolekulárním kininogenem dochází k přeměně faktoru XI na aktivní formu. V přítomnosti Ca<sup>2+</sup> pak dojde k aktivaci faktoru IX. Za přítomnosti faktorů VIII<sub>a</sub> a IX<sub>a</sub>, destičkových fosfolipidů a vápenatých iontů dochází k aktivaci faktoru X. Ten spolu s faktorem V<sub>a</sub> vytváří aktivátor protrombinu, který se podílí na přeměně protrombinu na trombin. Faktory V a VIII jsou aktivovány trombinem v rámci pozitivní zpětné vazby.

### Společná cesta

Vnější a vnitřní hemokoagulační kaskáda se stýkají v bodě, kdy je aktivovaný faktor X.

### Přeměna protrombinu na trombin

Protrombin (faktor II) je plazmatický protein produkovaný v játrech. Jeho tvorba je silně závislá na vitamínu K. Je neustále vyplavován do krevního řečiště, není skladován (koncentrace v plazmě je 150 mg/l). Úprava probíhá pomocí aktivátoru protrombinu za přítomnosti  $\text{Ca}^{2+}$  iontů (viz výše).

### Přeměna fibrinogenu na fibrin

Fibrinogen (faktor I) je plazmatická bílkovina tvořená v játrech, která patří mezi  $\beta$ -2-globuliny. Katalytickým působením trombinu dochází k odštěpení několika peptidů a vzniká monomerní fibrin, který polymerizuje za vzniku fibrinové sítě. Ta je zpočátku volná a musí být stabilizována. To zajišťuje aktivovaný fibrin stabilizující faktor (faktor XIII) za účasti  $\text{Ca}^{2+}$  kovalentním provázáním jednotlivých řetězců.

V živém organismu se vše odehrává poněkud odlišně. Klíčovou roli v zahájení koagulace hrají tkáňový faktor a faktor VIIa. Ten je v krvi stále přítomen v malém množství. Během patologických stavů (poranění, zánět, ...) dojde ke kontaktu s tkáňovým faktorem. Společně aktivují malé množství trombinu, který přebírá vedení koagulace. Dochází k aktivaci dalších koagulačních faktorů, které umožní přeměnu dalšího protrombinu na trombin. Výsledkem je tzv. trombin burst.

## Koagulační faktory

---

Koagulační faktory jsou proteiny, které cirkulují v plazmě v neaktivním stavu. Jejich hlavní funkcí je umožnění hemokoagulace (krevní srážlivosti). Většina z nich jsou produkovány játry.

Faktor	Název Alternativní název	Funkce
I	fibrinogen	odštěpením několika peptidů vzniká monomerní fibrin, který dále tvoří fibrinovou síť
II*	protrombin	jeho aktivní forma (IIa) aktivuje faktory I, V, VII, VIII, XI, XIII, protein C a destičky
III	tkáňový tromboplastin	kofaktor faktoru VIIa

	tkáňový faktor	
IV	Ca <sup>2+</sup>	vazba koagulačních faktorů na fosfolipidy
V	proakcelerin, labilní faktor, akcelerační globulin	kofaktor faktoru X – zajišťují přeměnu protrombinu na aktivní trombin
VI	starší název faktoru Va	–
VII*	prokonvertin	aktivuje faktory IX, X
VIII	antihemofilický faktor (AHF)	kofaktor faktoru IX
	antihemofilický faktor A – antihemofilický globulin (AHG)	
IX*	Christmasův faktor	aktivuje faktor X
	plazmatická tromboplastická komponenta (PTC) - antihemofilický faktor B	
X*	Stuartův-Prowerové faktor**	aktivuje faktor II
XI	plazmatický předchůdce tromboplastinu	aktivuje faktor IX
	plasma thromboplastin antecedent (PTA) - antihemofilický faktor C	
XII	Hagemanův faktor	aktivuje faktor XI, VII a prekallikrein
	glass faktor	
XIII	fibrin stabilizující faktor	
	Lakiho-Lorandův faktor	
	von Willebrandův faktor	váže se na faktor VIII, umožňuje adhezi destiček
	vysokomolekulární kininogen (HMWK)	podporuje vzájemnou aktivaci XII, XI a prekallikreinu
	Fitzgeraldův faktor	
	prekalikrein (PKK)	aktivuje faktor XII a prekallikrein, štěpí HMWK
	Fletcherův faktor	
	kalikrein	
	destičkové fosfolipidy	

\* vitamin K dependentní

### Protisrážlivé mechanismy

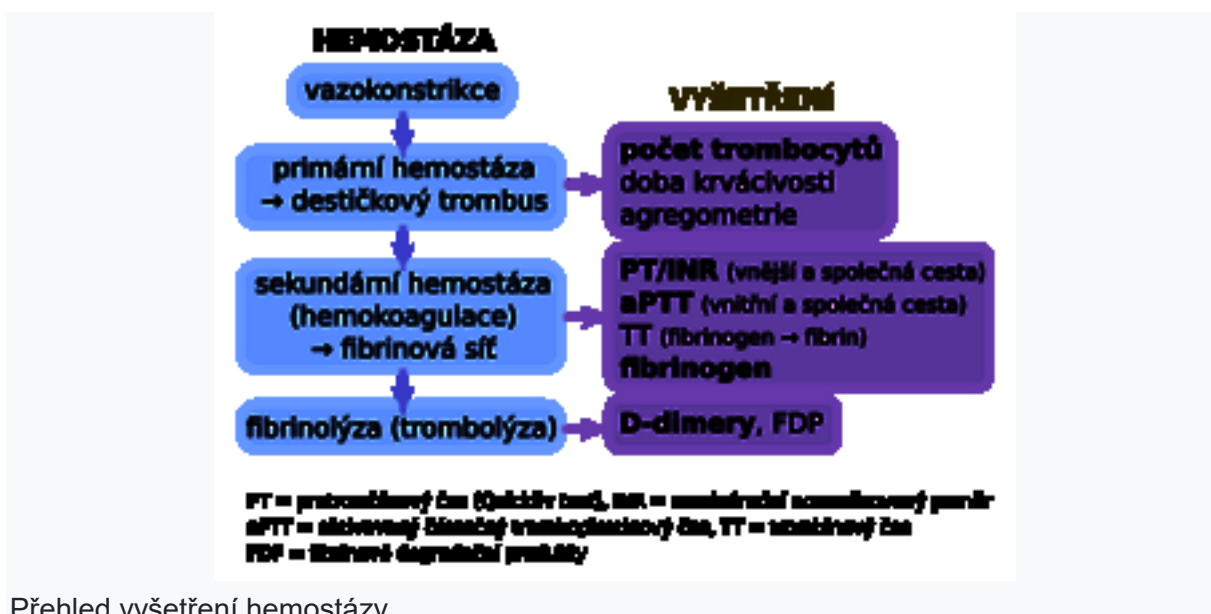
Modulace odpovědi zachovávající plynulý tok krve v cévách se nazývá **fluido-koagulační rovnováha**. Inhibiční systém se skládá ze tří částí:

1. Proudění krve, které odplavuje a ředí koagulační faktory
2. Neporušený cévní endothel zajišťuje nesmáčivý povrch a brání kontaktu s intersticiálním, záporně nabitým pojivem
3. Humorální inhibice je nejdůležitější a nejpřesnější systém regulace a zahrnuje [antitrombin III](#), [heparin](#) a [protein C](#)

- Antitrombin (též antitrombin III, ATIII) se váže na trombin a další koagulační faktory a inhibuje je (tento účinek podstatně zesiluje heparin).
- Trombomodulin společně s trombinem (negativní zpětná vazba) aktivuje protein C a protein S, které naštěpí koagulační faktory.

Protein C a protein S jsou též vitamin K dependentní.

### Vyšetření hemokoagulace



Přehled vyšetření hemostázy.

### Odstraňování krevního trombu

Když krevní trombus splní svoji funkci, musí být odstraněn. To probíhá ve dvou krocích. Nejdříve dochází k retrakci trombu stahem aktinových a myozinových filament trombocytů. Ty tak zmenší svůj objem a umožní regeneraci poškozené tkáně. Dalším krokem je [fibrinolýza](#). Jedná se o děj, při kterém pomocí enzymu plazminogenu dojde k rozpuštění fibrinové sítě. Tkáňový aktivátor plazminogenu konvertuje plazminogen na plazmin, který následně rozpouští fibrinová vlákna a faktory V, VIII, XII. Plazminogenový systém udržuje mikrocirkulaci rozpouštěním sraženin v kapilárách.

### Cílené ovlivnění hemokoagulace

## Snižování koagulace

### Snížení koagulace se záměrně navozuje:

- při chorobách koagulačního systému (např. některé genetické poruchy);
- při snížení rychlosti proudu krve některými částmi těla (např. prevence tromboembolické nemoci dolních končetin před chirurgickými výkony, fibrilace síní);
- při kontaktu krve s umělými materiály (např. hemodialýza, mimotělní oběh).

Využívají se **antikoagulanty**, nejčastěji **heparin a jeho deriváty** (parenterálně) – podporuje protisrážlivé mechanismy a **warfarin** (p.o.) – inhibuje vitamin K.

In vitro se používají prosrážlivá činidla, nechceme-li, aby se krev ve zkumavce srazila. Většinou fungují na principu vyvázání  $\text{Ca}^{2+}$  iontů (srážlivost lze proto obnovit opětovným dodáním vápenatých iontů).

### Zvyšování koagulace

Zvýšení koagulace je žádoucí při deficitech koagulačních faktorů (např. při hemofilii), kdy se podávají chybějící faktory nebo plazma.

## Patologie

---

- Fibrinogen patří mezi nespecifické markery zánětu.
- Jelikož jsou koagulační faktory syntetizovány v játrech, jsou parametry koagulace citlivým ukazatelem jaterního poškození.
- **Zvýšená tendence ke srážení krve může být příčinou trombóz a embolií.**
- **Nedostatek některých koagulačních faktorů může vést ke krvácivým projevům (např. dědičné hemofilie).**
- Některé stavy mohou vést ke kombinovaným poruchám, tvoří se tromby a v důsledku spotřebování koagulačních faktorů dochází i k těžkému krvácení. Takovou obávanou komplikací je **diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC)**.



---

**Diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC, lat. *dis-sēmināta* – roze-setá)** je získaný stav vyznačující se patologicky zvýšenou koagulační aktivitou s tvorbou trombů v periferní

cirkulaci a postupným **vyčerpáním koagulačních faktorů**, který následně vede k **zvýšení krvácivosti**. Vyskytuje se jak v akutní tak i v chronické formě.

DIC vzniká vždy sekundárně jako odpověď na určitý **tkáňový inzult**.

### Rizikové faktory zapříčiňující vznik DIC

- seps,
- trauma, především neurotrauma,
- nádorové onemocnění,
- těžká potransfusní reakce,
- revmatologické onemocnění,
- **gynekologicko-porodnické komplikace: embolie plodové vody, abrupce placenty, HELLP syndrom, eklampsie, syndrom mrtvého plodu;**
- těžké selhání jater,
- poruchy mikrocirkulace (šokové stavy),
- vystavení cirkulující krve cizorodým materiálům (mimotělní oběh).

**Pravidlo čtyř P (orgány nejčastěji se podílející na vzniku DIC). Orgány, které jsou bohaté na trombokinázu.**

- **P**líce.
- **P**rostate.
- **P**ankreas.
- **P**lacenta.

**Za těchto patologických stavů se mohou dostat do cévního systému**

- buňky z jiných tkání (např. během porodu (aspirace plodové tekutiny), těžkého poranění, operace nebo při proniknutí metastatických buněk do oběhu),
- patologické myelo/lymfoproliferační buňky,
- endotelie a monocyty aktivované cytokiny (hlavně TNF a IL-1) a endotoxinem (systémové záněty (hlavně septický šok způsobený gram-negativními bakteriemi, které ve své buněčné stěně nesou endotoxin)),
- cytoplazmatický tkáňový faktor uvolněný z lyzovaných erytrocytů.

### Patofyziologie

---

Fyziologická koagulace je lokální záležitost, avšak DIC (jak už z názvu vyplývá) je koagulace nekontrolovaně „rozšířena“ na mnohých místech cévního řečiště.

## Zásadní faktory v patofyziologii DIC

- zvýšená produkce trombinu,
- suprese antikoagulačních mechanismů,
- porucha fibrinolýzy,
- aktivace zánětu.

Celý proces je nastartován aktivací "**vnějšího (extravaskulárního) systému**" koagulace – aktivací plazmatického koagulačního **faktoru VII**, navázáním na **tkáňový faktor III**. Tkáňový faktor je látka obsažená ve fosfolipidové membráně buněk a v cirkulaci se za normálních okolností nevyskytuje. Je však přítomna extravazálně nebo v některých krvinkách, které ho ale neexprimují na svůj povrch. Kromě aktivace **faktoru IX** (aktivace vnitřního systému vnějším) a **X** je faktor VII schopen aktivovat i sám sebe. Aktivace faktoru IX vede dále ke zvýšené produkci aktivovaného faktoru X. Aktivovaný faktor X pak vede k přeměně **protrombinu** na **trombin** a následnému štěpení **fibrinogenu** na fibrin monomer, který vytváří vlákna – fibrin polymer – a vede k tvorbě intravaskulární "fibrinové sítě". Trombin také aktivuje krevní destičky. Aktivace zahrnuje změny tvaru destiček, zvýšený pohyb, uvolnění obsahu jejich granul a agregaci. Tato diseminovaná koagulační aktivita způsobuje mikroembolizace do periferie, čímž výrazně narušuje orgánovou perfuzi a napomáhá rozvoji **ischemie** v postižených oblastech.

Koagulační a antikoagulační systém je za normální situace v rovnováze. Koagulace je regulována jednak zpětnou vazbou mezi jednotlivými stupni koagulační kaskády a dále pak cirkulujícími inhibitory koagulace. Nejúčinnější je **antitrombin III**, který svou vazbou na trombin a další faktory koagulační kaskády (IXa, Xa, XIa, XIIa) inhibuje jejich činnost. Účinek antitrombinu III představuje asi 75 % antitrombinové aktivity. Zbylých 25 % představují faktory jako  **$\alpha_2$ -makroglobulin**, **heparin kofaktor II** a  **$\alpha_1$ -antitrypsin**. Aktivitu antitrombinu III zvyšuje přítomnost kyselých proteoglykanů jako je **heparin**. Heparin navázaný na antitrombin mění jeho konformaci a umožňuje vazbu na další substráty. Trombin se dále váže s **trombomodulinem** a přeměňuje **protein C** na aktivní **protein C**, který ve spojení s jeho kofaktorem **proteinem S**, degraduje aktivované koagulační faktory V a VIII<sup>[3]</sup>.

Vytvořené fibrinové řetězce jsou štěpeny aktivovaným

produktem plasminogenu, **plasminem**, který je aktivován působením **tkáňového aktivátoru plasminogenu tPA**, na degradační produkty fibrinu.

Koagulační a antikoagulační děje jsou úzce spjaty se zánětlivou reakcí a mnohé proteiny zúčastněné v koagulačním řetězci jsou zároveň **proteiny akutní fáze** zánětlivé reakce. Při rozvoji DIC se uplatňuje jednak koagulační a antikoagulační aktivita, ale také zánětlivá reakce, která dále prohlubuje DIC. Antitrombin je během DIC spotřebováván na inhibici koagulace a zároveň je štěpen elastázou produkovanou neutrofily aktivovanými zánětlivou reakcí. Navíc může být narušena i produkce antitrombinu v játrech jako následek poškození jater nedostatečnou perfuzí a ischemií, způsobenou mikroembolizacemi v jaterních cévách. Antikoagulační aktivitu narušuje i spotřeba dalších faktorů koagulace a antikoagulace. Zánětlivé cytokiny snižují expresi trombomodulinu na buněčných membránách. Fibrinolýza a antikoagulace proto nemohou udržet krok s přibývajícím aktivitou koagulace, což vede k další mikroembolizaci do tkání, rozvoji ischemie, orgánovému poškození, rozvoji zánětu a **SIRS** a vzniku **MODS**, vyčerpání koagulačních a antikoagulačních faktorů a následnému krvácení s rozvojem šoku, ke kterému přispívá i zánětlivá aktivita zvýšenou permeabilitou cévních stěn a únikem tekutin z intravazálního prostoru.

## Klinický průběh

---

### Akutní forma

- etiologie: infekce, sepse, polytraumata, popáleniny, hemolytické transfuzní reakce, těžká jaterní onemocnění;
- rozvíjí se během několika minut až hodin;
- může převládat krvácivá nebo trombotická složka (dle charakteru základního onemocnění a výchozího stavu koagulace);
- krvácení může být mírné (z čerstvých vpichů a ran) i dramatické, život ohrožující – *purpura fulminans* – rozsáhlé krvácení do kůže spojené s horečkou a hypotenzí;
- trombózy v mikrocirkulaci → postižení ledvin, jater, plic a CNS → až multiorganové selhání;
- okluze větších cév končetin → gangréna.<sup>[5]</sup>

Akutní DIC probíhá ve čtyřech fázích:

#### 1. Iniciální stádium (triggerstadium):

- začátek aktivace koagulačního stavu při jednom z rizikových onemocnění, stádium hyperkoagulace zatím beze změn ve výsledcích laboratorních vyšetření,
2. **Kompenzovaná DIC (hyperkoagulační fáze):**
    - počínající změny laboratorních vyšetření, počínající fibrinolýza a zvýšená spotřeba koagulačních faktorů,
  3. **Manifestní subakutní DIC (hyperfibrinolytická fáze):**
    - snížení koagulace, hemoragické diatézy, zvýšená spotřeba koagulačních faktorů a zvýšená fibrinolýza, typické změny laboratorních vyšetření,
  4. **Dekompenzovaná DIC:**
    - masivně snížená koagulace, hemoragické diatézy, masivní fibrinolýza, typické změny laboratorních vyšetření.

#### Chronická forma

- etiologie: nádorová onemocnění, rozsáhlé cévní malformace, autoimunitní choroby;
- rozvíjí se během dní až týdnů;
- klinicky bývá asymptomatická;
- diagnostika laboratorní vyšetření koagulace;
- může za určitých okolností přejít do akutní formy.

#### Klinický obraz

---

Kombinace defektu koagulace (snížená koncentrace prokoagulačních faktorů) s defektem primární hemostázy (trombocytopenie) vede k poruchám v následujících orgánových systémech:

- **Cirkulace:** spontánní, těžce stavitelné krvácení, petechie a podkožní krvácení, difúzně lokalizované trombózy.
- **Kardiovaskulární systém:** hypotenze, tachykardie, rozvoj šoku.
- **Nervový systém:** ložiskové změny (následky mikroembolizace), poruchy vědomí.
- **GIT:** meléna, hemateméze.
- **Urogenitální systém:** hematurie, metroragie, oligurie.

#### Komplikace

---

Tento stav může být komplikovaný embolizacemi do různých orgánových systémů. Hlavně: ledviny (akutní renální selhání), plíce (ARDS), CNS (cévní mozkové příhody), cirkulace (rozvoj šoku).

## Diagnóza



Přehled vyšetření hemostázy.

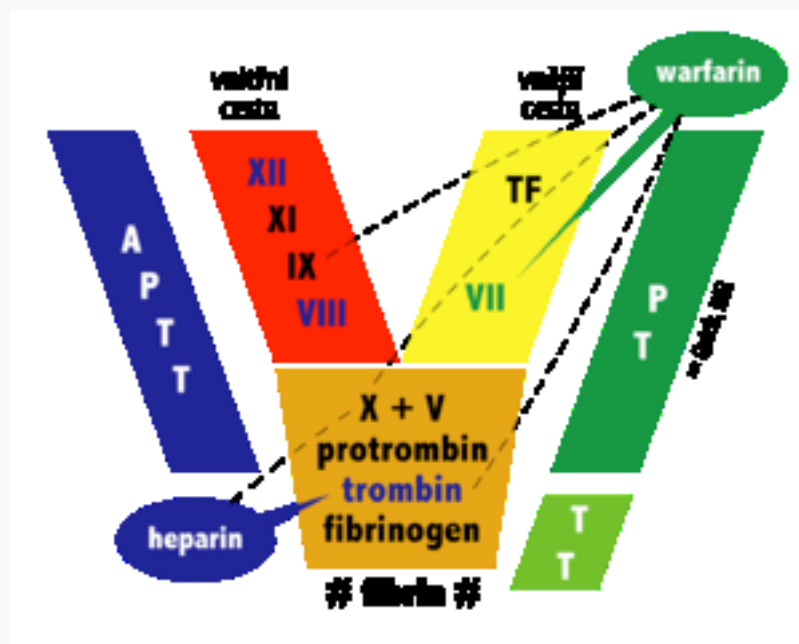


Schéma koagulace.

Pro diagnózu DIC neexistuje žádný přímý laboratorní test. Diagnózu je proto nutné určit dle anamnézy, klinického stavu pacienta a pomocných laboratorních vyšetření.

- vyšetření koagulace aPTT a PT je prodloužené resp. zvýšené

- hladina antitrombinu III a faktorů V a VII je snižena
- zvýšená koncentrace FDP (fibrin degradation products, FDP) a D-dimerů, specificita těchto testů je však limitována tím, že oba markery jsou zvýšené u stavů jako trauma, operace, tromboembolismus
- snížená koncentrace fibrinogenu
- trombocytopenie

#### Scoring pro diagnostiku DIC

Rizikové faktory	Sepse, trauma, gynekologicko-porodnické komplikace spojené s možným výskytem DIC
Laboratoř	Stanovení trombocytů, FDP's, fibrinogenu, AT III, aPTT, PT
Scoring	<p><b>Trombocyty</b> &gt; 100 0 bodů, &lt; 100 1 bod, &lt; 50 2 body</p> <p><b>Markery degradace fibrinu (FDP)</b> bez elevace 0 bodů, mírná elevace 2 body, masivní elevace 3 body</p> <p><b>Prodloužené PT</b> &lt; 3 s 0 bodů, 3–6 s 1 bod, &gt; 6 s 2 body</p> <p><b>Fibrinogen</b> &gt; 1g/l 0 bodů, &lt; 1g/l 1bod</p>

Skóre 5 a více spolu s rizikovými faktory svědčí pro DIC – skóring opakujeme denně

#### Diferenciální diagnóza

- jiné konsumpční koagulopatie
- trauma, velké krevní ztráty, operace a následná náhrada ztrát (volumoterapie) spolu se zředěním koagulačních faktorů
- trombocytopenie
- hemolyticko uremický syndrom (HUS)
- idiopatická trombocytopenická purpura
- heparinem navozená trombocytopenie

#### Léčba

- Terapie primárního onemocnění – odstranění příčiny DIC
- Stabilizace oběhu, adekvátní ventilační podpora, zajištění diurézy

- Léčba koagulační poruchy – přerušení aktivace (antitrombin, heparin – u chronické formy) a doplnění chybějících složek s cílem dosáhnout účinných hladin koagulačních faktorů, fibrinogenu a trombocytů:
  - trombokonzentrát – k udržení počtu trombocytů optimálně  $> 50 \times 10^9/l$
  - čerstvá mražená plazma – při krvácivých projevech a prodloužení PT
  - fibrinogen – při poklesu pod 1 g/l
  - antitrombin – u chronické formy DIC, s cílem dosáhnout 100-120% hladiny antitrombinu III
  - heparin – kontroverzní, používá se u chronické formy DIC
  - aktivovaný protein C
  - rekombinantní aktivovaný faktor VII

Čerstvá mražená plazma obsahuje všechny pro- a anti-koagulační faktory (závisí ale na koncentracích těchto faktorů v plasmě dárce). FFP ale také obsahuje značné množství vody, albuminu a ostatních plazmatických bílkovin, proto může transfuze velkého množství plasmy vyvolat dekompenzaci především u kardiálně nestabilních pacientů. Někteří autoři však považují podání heparinu za sporné. **Cave! Heparin nepodáváme krvácejícím pacientům.** Heparin účinkuje pouze pokud je dostatečná plasmatická koncentrace AT III (více než 70 % normy). Proto je nutné znát jeho koncentraci a případně je doplnit infuzí. Speciální koncentráty koagulačních faktorů (PPSB) atd. – mohou znovu nastartovat koagulaci. Nepodáváme nikdy pokud je nedostatečná koncentrace AT III.