

JIHOČESKÁ UNIVERZITA V ČESKÝCH BUDĚJOVICÍCH
Přírodovědecká fakulta

**Antikoagulační léčba se zaměřením
na pacienty s fibrilací síní**

Bakalářská práce

Martina Vaníčková

Školitel: MUDr. Ivan Vonke

České Budějovice 2015

Vaničková M., (2015): Antikoagulační léčba se zaměřením na pacienty s fibrilací síní [Anticoagulant therapy focusing on patients with atrial fibrillation. Bc. Thesis, in Czech] - 48 p., Faculty of Science, University of South Bohemia, České Budějovice, Czech Republic.

Annotation:

Thrombosis has recently become a widely discussed issue due to an increasing number of cases and problematic treatment. Once developed, thrombosis cannot be cured completely. Currently used anticoagulant treatment is limited to avoid complications such a hemorrhage or stroke. INR value checks (Quick tests) and monitoring covering at least 70% of the treatment period within the therapeutic range are necessary (2-3), but could be rather difficult to maintain in some patients. So-called new anticoagulants could prove themselves as an appropriate solution.

Prohlašuji, že svoji bakalářskou práci jsem vypracovala samostatně pouze s použitím pramenů a literatury uvedených v seznamu citované literatury.

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své bakalářské práce, a to v nezkrácené podobě elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejích internetových stránkách, a to se zachováním mého autorského práva k odevzdanému textu této kvalifikační práce. Souhlasím dále s tím, aby toutéž elektronickou cestou byly v souladu s uvedeným ustanovením zákona č. 111/1998 Sb. zveřejněny posudky školitele a oponentů práce i záznam o průběhu a výsledku obhajoby kvalifikační práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé kvalifikační práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

V Českých Budějovicích dne

.....

Martina Vaníčková

Poděkování

Především bych ráda poděkovala panu MUDr. Ivanu Vonkemu, a to nejen za odborný dohled při psaní mé bakalářské práce a za poskytnutí mnoha cenných informací, ale i za ochotu a trpělivost.

Obsah

1	Úvod	1
2	Hemostáza.....	2
2.1	Co je to hemostáza.....	2
2.2	Složky hemostázy	2
2.2.1	Cévní stěna.....	2
2.2.2	Tkáňová složka	3
2.2.3	Trombocyty.....	3
2.3	Proces hemostázy	3
2.3.1	Primární hemostáza.....	4
2.3.2	Plazmatický koagulační systém	5
2.3.3	Fibrinolytický systém	7
2.3.4	Inhibitory hemostázy	7
3	Trombóza a její patologie	9
3.1	Porucha cévní stěny	9
3.2	Hyperkoagulace	10
3.3	Zpomalený tok krve.....	10
4	Poruchy srdečního rytmu	12
4.1	Mechanismus vzniku srdečních arytmíí	12
4.1.1	Porucha tvorby impulzu.....	12
4.1.2	Porucha šíření impulzu	12
4.1.3	Porucha tvorby impulzu a vedení vzruchu	13
4.2	Klasifikace srdečních arytmíí	13
4.2.1	Poruchy funkce sinuatriálního uzlu	13
4.2.2	Supraventrikulární arytmie	14
4.3	Fibrilace síní	15
5	Prevence a léčba trombóz	18
5.1	Jednotlivé skupiny léků	19
5.1.1	Antiagregační léčba	19
5.1.2	Antikoagulační léčba	20
5.1.3	Nepřímé inhibitory trombinu	21
5.1.4	Přímé inhibitory trombinu	23
5.1.5	Kumarinové preparáty	23

5.1.6	Nová antikoagulancia (NOAC)	26
5.1.7	Fibrinolytika.....	27
6	Laboratorní testy využívané v monitorování antikoagulační léčby.....	28
6.1	Aktivovaný parciální tromboplastinový test (APTT).....	28
6.2	Protrombinový test (PT, Quick test).....	28
6.3	Aktivovaný koagulační čas (ACT).....	28
6.4	Ecarinový test (ECT).....	29
7	Cíl práce a předpokládané hypotézy.....	30
7.1	Cíl práce.....	30
7.2	Předpokládané hypotézy.....	30
8	Metodika.....	31
9	Výsledky.....	32
10	Diskuse.....	39
11	Závěr.....	41
12	Seznam použité literatury.....	43
13	Seznam tabulek a obrázků.....	46
	Seznam zkratk.....	47

1 Úvod

Fibrilace síní patří mezi nejčastější poruchu srdečního rytmu. V České republice touto nemocí trpí stále více pacientů. Riziko vzniku fibrilace síní je přímo úměrné s věkem, nejvíce tak bývá postižena populace ve věku nad 65 let (Lukl, 2009).

Velké riziko pro pacienta s diagnostikovanou fibrilací síní představuje možný vznik cévní mozkové příhody, tedy kdy se vzniklý trombus dostane cévní cestou až do mozku, kde jeho přítomnost může následně vést až k mozkovému selhání. Trpí – li pacient fibrilací síní, nejčastějším místem vzniku trombu bývá ouško levé srdeční síně. Cévní mozková příhoda je považována za druhou nejčastější příčinu úmrtí ve vyspělých zemích (Štejfa, 2007).

Jedním ze způsobů jak snížit riziko vzniku trombózy je antikoagulační léčba, jejímž cílem je zamezit nežádoucí aktivaci krevního srážení a tak i vzniku samotného trombu. Nejvyužívanějším antikoagulačním přípravkem je dnes komerčně připravovaný warfarin. Výhodou warfarinu je jeho možné perorální podávání. Ovšem warfarinová léčba vyžaduje velice individuální přístup k pacientovi s ohledem na věk, stravovací návyky, přidružené chorobné stavy (diabetes) i genetickou predispozici. Nutností takové léčby je samozřejmě nutná i častá monitorace. V nejbližší minulosti byly vyvinuty léky, u nichž se nevyskytuje tolik úskalí jako u warfarinu, a tudíž u nich není nutná tak častá monitorace ani tak úzkostlivý individuální přístup. Stálým problémem tzv. nových antikoagulancií zůstává doposud neznámé účinné antidotum (Malá, 2008).

Cílem bakalářské práce bylo zjistit efektivitu antikoagulační léčby u pacientů léčených v Nemocnici České Budějovice, a.s., kterým byla diagnostikována fibrilace síní a jako antikoagulant jim byl podáván warfarin. Efektivnost léčby pak byla posuzována dle naměřené hodnoty INR, která je dána výsledným poměrem protrombinového času pacienta ku mezinárodnímu normalizovanému poměru. Terapeutické rozmezí INR hodnoty se pohybuje mezi hodnotami 2 - 3, přičemž ideální naměřená hodnota je 2,5 (ústní sdělení).

2 Hemostáza

2.1 Co je to hemostáza

Hemostáza neboli krevní srážení je kaskádovitý proces, který je v organismu aktivován při narušení cévní výstelky. Je to mechanismus, jehož hlavním úkolem je udržovat integritu vnitřního prostředí. Za fyziologických podmínek zajišťuje fluiditu krve v krevním řečišti. Dojde-li k poškození cévní stěny, je krvácení pomocí hemostatických procesů zastaveno (Bureš a Horáček, 2003). Během hemostázy je v oblasti narušení cévního systému utvořena drobná sraženina, která zabrání úniku krve do tkání a umožní tak zacelení cévní stěny. Po dostatečném odhojení je sraženina rozpuštěna a cirkulace znovu obnovena. Hemostáza tedy představuje vlastnost organismu obnovit vlastní integritu. Způsob průběhu samotné hemostázy je závislý i na tom, ve které části cévního řečiště probíhá. Jedná-li se o narušení v oblasti cév, kde je přítomen silný krevní tlak, je při utváření krevní zátky nutná okamžitá interakce koagulačních faktorů s krevními destičkami, zatímco při poruše stěny žilní je nezbytné zabránit nárůstu krevní sraženiny směrem do krevního řečiště. A právě proto je v tomto případě nutná přítomnost plazmatických koagulačních faktorů, tzv. hemokoagulace (Pecka, 2004).

2.2 Složky hemostázy

Hemostázy se účastní především tyto složky:

- endoteliální bariéry (endotel a subendotelové struktury cévní stěny) a tkáňová složka (uvolněna z dané tkáně při její poruše)
- trombocyty
- aktivační a inhibiční faktory koagulační kaskády a fibrinolytického systému

2.2.1 Cévní stěna

Endotel uvnitř cévní stěny, jakožto nejdůležitější složka, má hned několik funkcí. Slouží jako kontrola protrombotických dějů nebo udržuje fluiditu krve za fyziologických podmínek – udržuje trombocyt v intaktním stavu a zabraňuje tak v jeho usednutí na cévní stěnu. Dále díky své vlastnosti vazokonstrikce je endotel schopný zúžit průtok krve postiženou oblastí a tímto snížit riziko krvácení, i když jen na krátkou dobu. Během této chvíle dojde k aktivaci ostatních systémů, k lokálnímu zvýšení koncentrace protrombotických činitelů a k postupnému utvoření primární hemostatické zátky

v oblasti obnažené subendotelové pojivové tkáni cévní stěny. Vazokonstrikce se účastní elastická vlákna a hladká svalovina cévy. Cévní stěna slouží jako zdroj některých inhibitorů a dalších látek, které jsou důležité pro zástavu krvácení (Pecka, 2004).

Mechanismů, kterými je endoteliálními buňkami kontrolována aktivace destiček, je hned několik. Endoteliální buňky mohou vytvářet bariéru mezi krví a tkáněmi, čímž dojde k oddělení subendoteliální vrstvy, především struktur na bázi kolagenu. Dále endoteliální buňky syntetizují prostacyklin, ten pomocí cAMP destičku stabilizuje. Uvolňují NO, který za pomoci cyklického guanosinmonofosfátu tlumí aktivaci trombocytů. Nadále produkují endonukleázy, které jsou zodpovědné za přeměnu ADP na neaktivní AMP a utvářejí záporný elektrostatický náboj, který díky své negativitě nedovolí záporně nabitým krevním destičkám přilnout k endotelu (Pecka, 2004).

2.2.2 Tkáňová složka

V případě, že dojde k poranění tkáně, poraněná tkáň začne vylučovat adenosindifosfát (ADP), který způsobí agregaci trombocytů, a tzv. tkáňový faktor, díky kterému dojde k přeměně protrombinu na trombin (Pecka, 2004).

2.2.3 Trombocyty

Při hemostáze hrají trombocyty hlavní roli především v primární hemostáze, navíc zprostředkovávají řadu interakcí mezi krví a cévní stěnou. Krevní destičky také poskytují fosfolipidový povrch, díky němuž na ně mohou být navázány koagulační faktory závislé na vitaminu K, a to přes vápenaté můstky. Další důležitou vlastností krevních destiček, která se uplatňuje při hemostáze, je schopnost destiček specificky na sebe vázat faktory V a VIII a přímo aktivovat faktory XII a XI (Pecka, 2004).

2.3 Proces hemostázy

Hemostázy se účastní čtyři základní procesy:

- primární hemostáza
- plazmatický koagulační systém
- fibrinolytický systém
- inhibitory krevního srážení a fibrinolýzy (Pecka, 2004)

Po poškození povrchu cévy dojde nejprve k její vazokonstrikci následovanou kombinovanou adhezivní reakcí. Té se účastní nejen trombocyty, ale také ostatní buňky či látky, které se na hemostáze podílí. Následuje proces primární hemostázy, kdy dojde

za pomoci především trombocytů k vytvoření primární zátky. Hlavním účelem sekundární hemostázy je vytvoření trombinu a následná polymerace fibrinogenu. Polymerizovaný fibrinogen vytvoří fibrinovou síť, která trombus stabilizuje, tím je zajištěna nejen integrita cévní stěny, ale i cirkulace krve. Konečnou fází celého procesu je fibrinolýza, během které dojde k rozpuštění trombu a obnově plně funkčního dříve poškozeného úseku. Jednotlivé kroky hemostázy běžně netrvají déle než několik minut, výjimkou je však fibrinolýza. Rozpuštění trombu trvá několik hodin (Pecka, 2004).

Aktivované hemostatické procesy jsou tlumeny inhibitory krevního srážení. V lidském těle je současně udržována rovnováha mezi koagulačním a fibrinolytickým systémem (Pecka, 2004).

2.3.1 Primární hemostáza

Cílem primární hemostázy je vytvoření primární hemostatické zátky pomocí cévních složek a trombocytů. Zátka uzavře cévní stěnu a umožní tak zástavu krvácení (Pecka, 2004).

Krevní destičky, které se běžně vyskytují v cirkulaci, mají oválný diskoidní tvar a za normálních okolností nereagují s cévní stěnou. K adhezi krevních destiček na endotel cévní stěny dochází v případě jeho narušení (poranění, zánět, degenerativní proces). Tehdy je obnažena pojivová tkáň a s ní i kolagenní vlákna v subendoteliálním prostoru, na která se mohou krevní destičky postupně vázat pomocí svých glykoproteinových receptorů (GP Ia/IIa/IIb a GP Ib/V/IX). Vazba trombocytu na subendoteliální struktury je zprostředkována bivalentními proteiny (Von Willebrandův faktor - vWF nebo fibronectin – Fb). Po vytvoření vazby je zahájena celá řada biochemických a metabolických reakcí, které vedou k aktivaci krevní destičky. Během tohoto procesu dochází ke změně tvaru krevní destičky a k centralizaci granul. Zároveň jsou i uvolněny proagregační a chemické látky a jsou aktivovány receptory GP Ib/IIIa (Colman a spol., 2001).

Aktivované destičky mají schopnost ze svých granul uvolňovat ADP a TXA_2 (vzniklý metabolismem kyseliny arachidonové), a tak jsou schopné stimulovat okolní krevní destičky k agregaci tím, že se váží na vlastní receptory okolních destiček a aktivují je. Ty následně změni svůj tvar (kulovitý s výběžky), dochází ke změně struktury a jsou aktivována a obnažena další vazebná místa receptorů GP IIb/IIa. Tímto způsobem jsou aktivovány další a další krevní destičky. Vzájemná vazba krevních destiček je umožněna po aktivaci a změně struktury glykoproteinových receptorů (Colman a spol., 2001).

Primární agregaci vyvolává ADP (+ kolagenová vlákna a trombin), který je uvolňován z porušených buněk a tkání. Sekundární agregací poté nazýváme tu část, kdy proagregační látky (ADP, TXA₂) a trombospondin uvolňované z granulí krevních destiček utvářejí stabilizující můstky a učiní tak agregaci nevratnou. Proagregační látky dále aktivují další destičky, čímž se můstky zesílí a postupně se utvoří tzv. bílý trombus neboli destičková zátka (Pecka, 2004).

V poslední fázi dochází k přesunu fosfolipidů (fosfatidylserin a fosfatidylethanolamin) z vnitřní membránové dvojvrstvy do vnějších membránových struktur trombocytu. Tento přesun výrazně podněcuje polymeraci rozpustného fibrinogenu na nerozpustný fibrin a tím další fázi hemostázy (Colman a spol., 2001).

Při tvorbě bílého trombu je mimo jiné z okolní poškozené tkáně uvolňován tkáňový faktor (TF). Poté, co je krevní destička aktivována, se na jejím povrchu utváří koagulačně aktivní komplexy, díky kterým je destička připravena interagovat s koagulačními faktory. V konečné fázi dochází ke vzniku fibrinové zátky. Fibrinová vlákna tedy vznikají později (Colman a spol., 2011).

V momentě, kdy je fibrinová síť vytvořena, vychytává z krevního oběhu červené i bílé krvinky a z tzv. bílého trombu se stává trombus „červený“. Vzniká tak krevní sraženina tzv. stabilní fibrinová zátka, která je později pomocí trombocytů stažena a rána se tak může lépe hojit (Pecka, 2004).

2.3.2 Plazmatický koagulační systém

Cílem aktivovaných plazmatických koagulačních komplexů je vytvoření stabilního nerozpustného fibrinu. Fibrin vzniká na základě vzájemného působení koagulačních plazmatických proteinů. Jedná se o kaskádovitou reakci, při níž dochází k aktivaci neaktivního proenzymu na aktivní enzym, ten poté aktivuje další proenzym. Fibrinogen je postupně přeměňován na fibrin, dále na fibrinové monomery, které záhy polymerizují. Polymery jsou pak pomocí aktivovaného faktoru XIII (XIIIa) propojovány kovalentními vazbami a vzniká krevní sraženina (Bureš, Horáček a spol., 2003; Pecka, 2004).

Koagulační kaskáda je zahájena poté, co je aktivován koagulační faktor X. Na aktivaci F X se podílí dva na sobě téměř nezávislé systémy, a to vnější koagulační systém, který je zahájen uvolněním tkáňového faktoru, a vnitřní koagulační systém, který je aktivován po kontaktu se smáčivou plochou. Aktivací faktoru X je zahájena tvorba fibrinu. Přestože jsou vnitřní a vnější koagulační systémy považovány za téměř nezávislé,

bylo prokázáno, že ku příkladu aktivovaný faktor VII ze zevního systému přímo aktivuje faktor IX ze systému vnitřního (Pecka, 2004).

Koagulační faktory

Koagulační faktory jsou proteiny vznikající většinou v játrech. Pro syntézu některých faktorů je nezbytný vitamin K. Koncentrace většiny faktorů v plazmě je velmi nízká, s výjimkou fibrinogenu a protrombinu (F I, II). Téměř všechny faktory (kromě TF) se v plazmě vyskytují v podobě proenzymu, poté jsou následně proteolytickým štěpením přeměňovány na koagulačně aktivní enzym. F VIIa jako jediný z faktorů koluje v krvi v aktivní formě ve velmi nízkých koncentracích. Velká část F VII je totiž přítomna v plazmě v neaktivní formě, tedy ve formě neaktivního proenzymu. V případě absence, funkční nedostatečnosti nebo poklesu koncentrace koagulačních faktorů v organismu vznikají u většiny faktorů (výjimkou faktor XII) krvácivé projevy (Pecka, 2004).

Koagulační faktory jsou převážně proenzymy a kofaktory, které v průběhu krevního srážení projdou strukturálními změnami. Dle typu změny jsou dále rozděleny dle chemické struktury na serinové proteázy, kofaktory a substráty (fibrinogen) (Bureš, Horáček a spol., 2003).

Serinové proteázy mají po vlastním rozštěpení enzymatickou aktivitu. Jsou to hydrolytické enzymy, které katalyzují štěpení peptidické vazby (C-N). Serinové proteázy obsahují v aktivním místě aminokyselinu serin. Mají tzv. katalytickou triádu: Serin-Histidin-Kyselina aspartamová. Mezi serinové proteázy jsou řazeny F II, F VII, F IX, F X, F XI, F XII a prekalikrein (Pecka, 2004).

Kofaktory se mohou vyskytovat v plazmatické formě. Mezi takové jsou řazeny F V, F III a protein S. Takovéto kofaktory musí projít aktivací. Během aktivace jsou faktory spojovány kovalentními vazbami vazbou přes vápenatý iont (Ca^{2+}). Jiné kofaktory se vyskytují jako vázané do buněčné membrány. Mezi takové je řazen tkáňový faktor, ten nepotřebuje být aktivován (Pecka, 2004).

Fibrinogen slouží v enzymové reakci jako substrát, kdy je fibrinogen pomocí trombinu štěpen na fibrin (Bureš, Horáček a spol. 2003).

Přirozené inhibitory koagulace

Inhibitory koagulace hrají důležitou roli při její regulaci. Slouží k zpomalení či zastavení koagulačního procesu, k určení místa poškození cévy a zároveň slouží i jako ochrana nenarušených cév proti trombóze. Mezi přirozené inhibitory je řazen například Antitrombin III, který inhibuje aktivitu trombinu a aktivních faktorů IX, X a XI tím, že

s proteázami utváří stabilní irreverzibilní komplex. Léky podávané na podporu proti srážení krve obsahují proteoglykany, které přímo inhibují prokoagulační aktivitu trombinu a urychlují aktivaci dalšího inhibitoru (Bureš, Horáček a spol., 2003).

2.3.3 Fibrinolytický systém

Hlavním úkolem fibrinolytického systému je degradovat vzniklou krevní fibrinovou sraženinu a zabránit tak případnému uzavření průchodnosti cévy. Fibrin je štěpen proteolytickým enzymem plazminem, ten vzniká jako následek aktivace plazminogenu. Endogenně je plazminogen aktivován vlastním tkáňovým aktivátorem (t-PA), exogenně pak urokinázou či streptokinázou (Pecka, 2004). Pomocí fibrinolytického systému jsou v rovnováze udržovány inhibitory plazminu. Je tak snižováno riziko degradace systémového fibrinogenu. Inhibitorem plazminu mohou být například α_2 -antiplazmin, inhibitor tkáňového aktivátoru plazminu či fibrindegradační produkty (FDP), které vznikají při fibrinolýze (Bureš, Horáček a spol., 2003).

Fibrinolytický systém je aktivován v momentě, jakmile se začnou objevovat první fibrinová vlákna. Plazminogen je navázán na krevní sraženinu a zaktivován. Aktivace plazminogenu probíhá za účasti aktivátorů uvolněných z endotelu porušené tkáně. Aktivovaný plazminogen je přeměněn na plazmin. Plazmin zajistí postupné rozpuštění krevní sraženiny a následně je inaktivován díky přítomnosti antiplazminů cirkulujících v krevním řečišti. Plazmin je utvářen pouze na povrchu vzniklé krevní sraženiny. Fibrinolýza je tedy vázána pouze na narušený povrch cévy (Marek, 2005).

Společně s plazminogenem jsou aktivovány i krevní destičky a koagulace. Časový průběh fibrinolýzy je 48-72 hodin. Tento několikahodinový proces se může za chorobných stavů měnit (až na několik minut). Chorobnými stavy jsou myšleny hyperfibrinolýza (způsobena nadměrnou produkcí plazminu) či hypofibrinolýza (následek poškození či nedostatečnosti některé složky fibrinolýzy) (Marek, 2005).

2.3.4 Inhibitory hemostázy

Je-li hemostáza u konce, je nutné inhibovat její aktivní složky a zabránit tak masivnímu srážení krve, které by mohlo vést k ucpaní cév a k smrti. Inhibitory hemostázy jsou složky přirozeně se vyskytující v krvi, které jsou součástí systému zodpovědného za udržování dynamické hemokoagulační rovnováhy. Krevní srážení je tlumeno pomocí antikoagulačních mechanismů, kdy jsou inhibovány hlavně proteolytické enzymy (Vojáček, 2004).

Mezi nejvíce uplatňované inhibitory plazmatického koagulačního systému jsou považovány Antitrombin, systém proteinu C a inhibitor tkáňového faktoru. Antitrombin inhibuje proteolytický enzym trombin a tím zabrání dalšímu srážení krve. Systém proteinu C je tvořen proteinem C, proteinem S a trombomodulinem. Systém proteinu C představuje hlavní složku přirozené antikoagulační cesty. Ta je aktivována za přítomnosti trombinu navázaného na trombomodulin na povrchu endotelových buněk. Kompletní systém je schopen inaktivovat určité faktory krevního srážení (VIIIa, Va) a tím tak regulovat vznik trombinu. Inhibitor tkáňového faktoru je hlavním inhibítoem vnější cesty koagulace. Je schopen přímo inhibovat aktivní faktor X nebo utvářet koagulačně neaktivní komplex. Jeho hlavní úlohou je inhibovat i malá množství tkáňového faktoru (Vojáček, 2004).

Funkcí inhibitoru fibrinolytického systému je utlumit fibrinolytické děje a zabránit tak rozšíření fibrinolýzy do okolí. Mezi takové inhibitory patří antiplazminy a inhibitory aktivátorů plazminogenu. Antiplazminy vyvazují z plazmy veškerý přebytečný plazmin. Inhibitorů aktivátorů plazminogenu jsou dosud popsány 3 typy, kdy nejvýznamnějším inhibítoem je PAI-1. Ten utváří komplex s tkáňovým aktivátorem plazminogenu a tím ho inaktivuje (Vojáček, 2004).

3 Trombóza a její patologie

Trombóza je onemocnění, které vzniká jako následek vzniku trombu v krevním řečišti. Ke vzniku trombu dochází tehdy, zvýší-li se v krevním řečišti koncentrace jednoho nebo více členů fibrinolytického systému, tedy dojde-li k narušení rovnováhy mezi hemokoagulačním a fibrinolytickým systémem. Následkem vzniklého trombu v cévách bývá zúžení průtoku dané cévy až úplné uzavření (Vojáček, 2004). Vzniklý trombus představuje velkou hrozbu, je-li z cévní stěny uvolněn do krevního oběhu, kde může způsobit ucpaní některé z důležitých cév a zapříčinit tak vznik infarktu myokardu, plicní embolie či náhlé cévní mozkové příhody (Pecka, 2004). Následky jsou fatální.

Hlavní příčiny vzniku trombózy byly popsány již v roce 1856 německým patologem Rudolfem Virchowem. (Pecka, 2004). Tak zvaná Virchowova trias představují tři základní faktory, jimiž je vznik trombózy podmíněn. Nejvyšší pravděpodobnost vzniku trombózy bývá tehdy, zkombinují-li se všechny tři faktory. Mezi Virchowova trias je řazena porucha cévní stěny, zpomalený tok krve a hyperkoagulace (Malá, 2008).

3.1 Porucha cévní stěny

Mezi hlavní příčiny narušení cévního endotelu patří výskyt aterosklerózy, přítomnost zánětlivého působení či mechanického poškození (kanylace, úraz, popálení) cévní stěny. Samozřejmě i v tomto případě existuje několik rizikových faktorů, mezi které patří například kouření cigaret, hyperlipoproteinemie, arteriální hypertenze či diabetes mellitus (Vojáček, 2004).

V okamžiku, kdy je cévní stěna narušena, jsou stimulovány krevní destičky. Dojde k jejich aktivaci a adhezi k cévní stěně postižené oblasti a následně je aktivován zevní systém koagulační kaskády díky uvolněnému tkáňovému faktoru. Aktivované trombocyty produkují mimo jiné i adhezivní proteiny, díky kterým se mohou utvářet agregáty krevních destiček. Následně na základě mezideštičkových interakcí jsou z krevního řečiště vychytávány další a další trombocyty. Tímto způsobem trombus postupně narůstá. Stabilita daného trombu je přímo úměrná vlastnímu obsahu fibrinu. Obsah fibrinu je závislý na intenzitě aktivace koagulačního systému (Pecka, 2004).

3.2 Hyperkoagulace

Hlavní příčinou vzniku hyperkoagulace, nebo - li zvýšené srážlivosti krve, je narušení rovnováhy mezi koagulačními faktory a jejich inhibitory. Hyperkoagulace označované také jako trombofilie mohou být vrozeného nebo získaného typu (Pecka, 2004).

Vrozené trombofilie jsou dědičné. Z klinického hlediska jsou způsobeny sníženou aktivitou jednoho nebo více faktorů s antitrombotickým účinkem (antitrombin III, protein S a protein C). Dalšími možnými příčinami vzniku vrozené trombofilie mohou být rezistence faktoru FV na aktivovaný protein C a rezistence protrombinu na AT III. Vrozené trombofilie dnes lze poměrně dobře určit ať už laboratorními, hematologickými, či genetickými testy (Malá, 2008).

Příčinou vzniku získané trombofilie bývá přítomnost maligních nádorů, obezita, těhotenství, léčba kortikoidy či stavy po operačních výkonech. Trombofilní stavy mohou být dále aktivovány i při hormonální léčbě (Malá, 2008).

Mezi další příčiny vzniku hyperkoagulace jsou řazeny také reologické faktory, různé patologie cévní stěny či defekty inhibitorů krevního srážení, jako jsou koagulační faktory (zvýšená hladina faktorů FVII, FVIII, fibrinogenu, von Willebrandova faktoru, mutace protrombinu, dysproteinemie faktoru FV a fibrinogenu), patologické protilátky (heparinem indukovaná trombocytopenie a patologické funkce krevních destiček). Zevně jsou schopny zvyšovat krevní srážlivost i některé bakteriální toxiny (Vojáček, 2004).

3.3 Zpomalený tok krve

V případě stagnovaného krevního proudu jsou utvářeny tromby následkem hyperkoagulace. Vzniklé tromby jsou bohaté na fibrin a erytrocyty. Hlavním místem vzniku stagnačních trombů bývá srdce a oblast dolních končetin včetně pánve. Vzniklá koagula mohou být uvolněna do krevního řečiště. To, zda budou či nebudou koagula uvolněna, závisí na hemodynamických okolnostech. Dojde - li ke vzniku koagula přímo v srdci, může být vzniklé koagulum následně uvolněno a prostřednictvím krevního řečiště přeneseno ze srdce do mozku. To může vést ke vzniku embolie a následnému funkčnímu selhání mozku (Pecka, 2004).

Zpomalený tok krve bývá pozorován u pacientů s omezenou pohyblivostí, tedy u pacientů po úrazech, operacích nebo u pacientů se sádrovým obvazem. Nadále bývá

zpomalený tok krve pozorován u pacientů s určitým druhem kardiovaskulárního onemocnění jako je například cévní mozková příhoda, kardiální insuficience, rozšíření cévy či arytmie. Ke stáze může docházet i v dalších případech. Kupříkladu trpí-li pacient rozsáhlými varixy nebo v období těhotenství. Riziko vzniku stázy může dále představovat již dříve prodělaná hluboká žilní trombóza (Vojáček, 2004).

4 Poruchy srdečního rytmu

Arytmie nebo-li poruchy srdečního rytmu jsou definovány jako nepravidelnost srdeční akce (např. u fibrilace síní). Jako arytmie jsou ovšem označovány i stavy, kdy je srdeční rytmus pravidelný, ale z nějakého důvodu je narušeno vedení vzruchu (Štípal, 2012). Poruchy srdečního rytmu mohou nastat v důsledku funkčních příčin, které souvisejí se změnami tonu vegetativního nervového systému. Vliv na změnu takového tonu mají emoce, stres, hormonální regulace, změny vnitřního prostředí, poruchy acidobazické rovnováhy i účinky léků. Často bývají arytmie zaznamenávány u nemocných s organickým postižením srdce. U takovýchto pacientů mohou vzniknout arytmie všeho druhu. Ovšem byla již prokázána souvislost mezi určitým druhem arytmie a určitým druhem poškození srdce, jako například vznik fibrilace síní u mitrálních vad (Klener, 1997).

4.1 Mechanismus vzniku srdečních arytmií

Byly zjištěny tři základní mechanismy vzniku srdečních arytmií, a to porucha tvorby impulzu, porucha šíření impulzu a stav, kdy se tyto dvě poruchy nacházejí v kombinaci (Bennett, 2014).

4.1.1 Porucha tvorby impulzu

Za normálních okolností je automacie buněk zajišťována vlastní diastolickou depolarizací buněk převodního systému srdečního, která je zprostředkována mediátory autonomního nervového systému. Zvýší-li se rychlost pomalé diastolické depolarizace nebo sníží-li se hodnota prahového potenciálu, dojde ke zrychlení tvorby vzruchů a naopak. Porucha tvorby impulzu může nastat buď v sinusovém uzlu, nebo může vzniknout následkem změny dráždivosti srdečních buněk, tzv. abnormální automacie. Abnormální automacie se patofyziologicky projeví sníženou hodnotou klidového potenciálu, kdy se následně začínají objevovat spontánní diastolické depolarizace i v oblastech mimo buňky převodního systému srdečního. Tento způsob bývá častou příčinou vzniku například infarktu myokardu (Klener, 1997).

4.1.2 Porucha šíření impulzu

Reentry mechanismus je takový mechanismus, kdy dochází k opakovanému podráždění tkáně vyskytující se v oblasti okolo tkáně postižené. Podkladem reentry mechanismu bývá blokáda nervového vzruchu pouze z jednoho směru. Je-li srdeční sval

v určitém místě poškozen, automaticky dojde ke zpomalení šíření impulzu. Impulz se poté přes postižené místo dostane do okolních nepostižených tkání, které může následně podráždit. Existují podmínky, za kterých může být tento proces opakován. Jako důsledek opakování takového procesu mohou vzniknout tachyarytmie jako následek z kroužení vzruchu. Při poruše šíření impulzu může dojít kromě návratného vzruchu i k úplné blokádě (Klener, 1997).

4.1.3 Porucha tvorby impulzu a vedení vzruchu

V tomto případě nastává situace, kdy je myokard aktivován ze dvou ložisek současně. Myokard je kromě klasické cesty navíc podrážděn z autonomního ektopického ložiska, které je před vybitím chráněno vstupní blokádou (Klener, 1997).

4.2 Klasifikace srdečních arytmií

Z klinického hlediska jsou srdeční arytmie děleny do dvou základních skupin, a to bradyarytmie a tachyarytmie. Jako bradyarytmie jsou označována onemocnění, která se projevují zpomalenou srdeční aktivitou o frekvenci nižší než 50/min v důsledku poruchy tvorby vzruchu v sinoatriálním uzlu či poruchy vedení vzruchu. Klinickými projevy bradyarytmie bývá slabost, únava, závratě, snížená tolerance zátěže či námahová dušnost. Tachyarytmiemi jsou označována onemocnění se zvýšenou nebo nekoordinovanou srdeční aktivitou o frekvenci vyšší než 100/min. Mezi tachyarytmie je řazena i fibrilace síní. Klinicky se mohou tachyarytmie projevit pocitem rychlého bušení srdce, přeskokováním srdce, bolestmi na hrudi nebo dušností (Štípal, 2012). Srdeční arytmie jsou dále děleny na dvě následující skupiny.

4.2.1 Poruchy funkce sinuatriálního uzlu

Sinoatriální uzel je jeden ze dvou uzlů převodního systému srdečního, které slouží jako hlavní zdroj vzruchů v srdečním svaly, odkud jsou vzruchy rozváděny ke svalovině síní a komor (Dylevský, 2009). Poruchy funkce sinoatriálního uzlu mohou být buď opakované (paroxysmální), nebo stálé (perzistující). Příčinou vzniku takovýchto poruch bývá pokles počtu automatických buněk v sinusovém uzlu, jelikož jsou v průběhu věku automatické buňky nahrazovány vazivem (Vlček, 2010).

Mezi srdeční arytmie vzniklé poruchou funkce sinuatriálního uzlu jsou řazena onemocnění jako sinusová tachykardie, sinusová bradykardie, sinusová zástava a sinusová arytmie (Klener, 1997).

4.2.2 Supraventrikulární arytmie

Jako supraventrikulární arytmie jsou označovány takové arytmie, při kterých dochází ke vzniku vzruchu mimo sinusální uzel. V tomto případě není vznik a vedení vzruchu omezeno pouze na komory. Jedná se tedy o rychlé srdeční arytmie vznikající nad srdečními komorami (Klener, 1996).

Mezi supraventrikulární arytmie jsou řazeny supraventrikulární extrasystoly, multifokální supraventrikulární rytmus a supraventrikulární tachyarytmie (Klener, 1996).

4.2.2.1 Supraventrikulární extrasystoly

Extrasystoly nebo – li předčasné stahy jsou dále děleny dle místa svého vzniku na sinusové, síňové, junkční a komorové (souhrnně nazývané supraventrikulární) (Šejfa, 2007).

4.2.2.2 Multifokální supraventrikulární rytmus

Jako multifokální supraventrikulární rytmus je označován rytmus vznikající díky zvýšené automaticitě buněk v oblasti srdečních síní. Ke vzniku vzruchu dochází minimálně ve třech oblastech síní, kdy jsou vzruchy vytvářeny nezávisle na sobě. U multifokálních supraventrikulárních rytmů nepřesahuje rytmus rychlost 100/min (Kardioblog, 2014).

4.2.2.3 Supraventrikulární tachyarytmie

Supraventrikulární tachyarytmie jsou onemocnění způsobená rychlou abnormální elektrickou aktivitou v síních. Mezi supraventrikulární tachyarytmie jsou řazena následující onemocnění: síňová tachykardie, flutter síní a fibrilace síní (Bennett, 2014).

Mechanismus vzniku **síňové tachykardie** je podobný jako vznik multifokálního supraventrikulárního rytmu, jenom frekvence úderů za minutu přesahuje hodnotu sto. Místo vzniku takovýchto arytmií je omezeno opět pouze na síně. Síňové tachykardie bývají často spojené s onemocněním myokardu či chlopenními vadami (Bennett, 2014).

Flutter síní je druh srdeční arytmie, který je projevován opakovaným kroužením vzruchu kolem pravé síně obvykle proti směru hodinových ručiček. Flutter síní bývá často idiopatický (Bennett, 2014).

Fibrilace síní je podrobněji vysvětlena níže (viz. kapitola 4.3 Fibrilace síní).

4.3 Fibrilace síní

Fibrilace síní je řazena mezi nejčastější supraventrikulární tachyarytmie. Bývá charakterizována neorganizovanými síňovými elektrickými aktivacemi a nekoordinovanými síňovými kontrakcemi (O'Rourke, 2010). Pravidelný rytmus je nahrazen nepravidelně nepravidelným komorovým rytmem. Srdeční síně jsou stahovány většinou velmi rychle a chaoticky. Hlavní příčinou vzniku fibrilace síní je vznik mnohočetných ložisek mikroentry nacházejících se v síňovém myokardu (Bennett, 2014). Jelikož ložiska vzniklá v levé či pravé síni nemohou být v přesném poměru 1:1 přenesena do pravé či levé síně, vzniká fibrilační vedení (O'Rourke, 2010). Následně dochází k jakémusi nepřetržitému kroužení elektrické aktivity v obou srdečních síních, kdy kroužení probíhá náhodně a jeho dráha není neměnná (Lukl, 2009). Jelikož je funkce síní úzce spjata s funkcí komor, dochází v případě narušení činnosti síní i k narušení činnosti komor. Následkem nesprávné funkce srdce je narušen tělesný tok krve. Postižený může takovýto jev vnímat jako nepříjemné, nepravidelné bušení srdce, slabost, dušnost a v některých případech i bolesti na hrudníku (Riedlbauchová, 2014). Fibrilace síní je považována za nejčastější arytmii vedoucí k hospitalizaci (Lukl, 2009).

Ke vzniku fibrilace síní jsou nejčastěji náchylní lidé trpící určitými typy onemocnění, jako jsou například arteriální hypertenze, ischemická choroba srdeční, chlopenní vady, myokarditidy, intrakardiální tumory či tromby. Dále jsou ohroženi pacienti ve stavech po operaci srdce, s určitým typem plicního onemocnění, která bývají spojená s plicní arteriální hypertenzí, diabetes, aj (Lukl, 2009).

Mezi hlavní běžné příčiny vzniku fibrilace síní jsou řazena jakákoli poškození srdečního svalu. Takové poškození může být způsobeno akutním infarktem myokardu, hypertenzí, chlopenní vadou, kardiomyopatií či sick sinus syndromem¹. Mezi nekardiální příčiny jsou poté řazena následující: tumor plic, hrudní infekce, plicní embolie, alkohol, obezita, vrcholový sportovní trénink. Vzácně může být podmíněna geneticky. V mnoha případech je fibrilace síní považována za idiopatickou, tedy že nebyla nalezena žádná zjevná příčina vzniku nemoci (Bennett, 2014).

Fibrilace síní je dělena do tří skupin: paroxyzmální, perzistující a permanentní. Paroxyzmální fibrilace síní je takový druh fibrilace, která je sama spontánně ukončena většinou do 48 hodin, maximálně do týdne. Její vznik je podmíněn přesmykem sinuso-

¹ porucha srdečního rytmu vzniklá při poškození sinoatriálního uzlíku (Vokurka, 2004)

vého rytmu. Jako perzistující fibrilace síní je označována fibrilace, jejíž průběh je delší než 7 dní, nebo takové, které vyžadují kardioverzi. Fibrilace přetrvávající déle než jeden rok je nazývána permanentní. U permanentní fibrilace síní byl pokus o nastolení sinusového rytmu neúspěšný nebo nebyl proveden (Bennett, 2014).

U většiny pacientů s fibrilací síní je možné sinusový rytmus obnovit pomocí elektrické kardioverze, kdy by se mechanika síní měla nejpozději do tří týdnů vrátit do původního stavu. Recidiva nemoci ovšem bývá velmi častá. Kardioverze představuje i určitá rizika, a to taková, že v průběhu kardioverze může jednak být do krevního oběhu uvolněn již dříve vzniklý trombus a způsobit tak embolizaci tkáně, a za druhé, sama kardioverze může způsobit hyperkoagulaci. Proto je doporučováno pacientům podávat tři až čtyři týdny před úkonem antikoagulační léky a v terapii poté pokračovat po následující tři týdny po úkonu až do obnovení normálního rytmu. Dlouhodobá antikoagulační léčba je poté doporučována pacientům s vysokým rizikem embolizace, a to z důvodu vysoké pravděpodobnosti recidivy fibrilace síní ať už paroxysmální či trvalé. Kardioverze bývá prováděna u nedávno vzniklých idiopatických fibrilací síní nebo u takových fibrilací, kde již příčina vzniku odezněla, nebo netrvala dlouho. V takovýchto případech bývá kardioverze úspěšná a možnost recidivy minimální (Bennett, 2014).

Nejvážnější komplikací fibrilace síní bývá cévní mozková příhoda neboli mozková mrtvice. Mozková mrtvice vzniká jako následek ucpání některé mozkové tepny trombem. V případě mozkové mrtvice se jedná o trombus vzniklý v oušku levé síně, kde bývá tok krve v důsledku přítomné fibrilace síní zastaven. Trombus je poté uvolněn do krevního řečiště a zaveden do mozkové tepny v rámci systémové embolizace. Mozková mrtvice vzniklá následkem uvolněného trombu je označována jako ischemická cévní mozková příhoda. Velmi vážnými následky mozkové mrtvice bývají invalidita, demence a v těžkých případech postižený není schopen se sám o sebe postarat. Bylo zjištěno, že cévní mozkovou příhodou bylo postiženo přibližně 70 000 lidí v České republice, přičemž přibližně 20 000 lidí ročně zemře na následky mozkové mrtvice (Špinar, 2007).

Vznik fibrilace síní nemusí být vždy nevyhnutelný. Pravidelná kontrola určitých parametrů, jako jsou vysoký krevní tlak, cholesterol, obezita či diabetes, může posloužit jako primární prevence vzniku onemocnění (Špinar, 2007). Pravděpodobnost vzniku fibrilace síní je zvyšována s přibývajícím věkem člověka. Nejvíce jsou ohroženi lidé ve věku nad 65 let.

K posouzení rizika vzniku komplikací trombózy u pacientů s fibrilací síní je využíváno tzv. CHA2DS-VASc score. Jedná se o schéma, ve kterém jsou zvaženy všechny pacientovy aspekty včetně indikace antikoagulačních léků. Jmenovitě kardiální selhání (C), hypertenze (H), věk nad 75 let (A2), diabetes mellitus (D), tranzitorní ischemická ataka a ischemická cévní mozková příhoda (S2), vaskulární onemocnění (infarkt myokardu, ICHS, ICHDK, aj.) (V), věk 65-74 (A) a pohlaví (Sc). Za každý aspekt, který daný pacient splňuje, je přičítán jeden bod. Tedy maximální počet bodů může být devět. V takovém případě platí nejvyšší riziko vzniku trombózy. V případě sekundární prevence iCMP jsou pacientovi přičítány za každý splňující aspekt body dva. Přesáhne – li výsledné skóre hodnotu dva, je pacientovi indikována perorální antikoagulační léčba. Pohybuje – li se hodnota okolo jedné, bývá pacientovi antokoagulační léčba pouze doporučována, v takovém případě totiž není pacient přímo ohrožen na základě vyskytujících se rizikových faktorů (Issa, 2012).

U pacientů, kterým byla indikována antikoagulační léčba warfarinem, se vyskytuje až 3% riziko vzniku nadměrného krvácení, které může mít až fatální následky. K odhadu rizika vzniku krvácení u pacientů trpících fibrilací síní je využíváno tzv. HAS-BLED score. Jedná se o prediktivní metodu zahrnující hypertenzi (H), abnormální funkci ledvin nebo jater (A), předchozí CMP (S), kolísající INR (L), věk nad 65 let (E), léky a alkohol (D). Opět je pacientovi přičítán jeden bod za splnění každého aspektu. Při výši HAS-BLED score nad hodnotu tři jsou vhodné častější kontroly pacienta a na místě je i vyšší opatrnost při indikaci antikoagulační terapie. Při takové hodnotě se riziko vzniku krvácení pohybuje v rozmezí 3 – 6 %. S vyšší hodnotou je zvyšováno i riziko vzniku krvácivých komplikací (Kitchens, 2013).

5 Prevence a léčba trombózy

Při výskytu trombózy je využíváno dvou postupů, a to prevence proti vzniku trombózy a samotná léčba. Prevence je dále rozdělována na primární a sekundární.

V primární prevenci jsou pacientovi podávány léky, za účelem zabránit vzniku trombózy. Takový pacient doposud trombózou netrpěl, ale vyskytlo se u něho zvýšené riziko vzniku trombózy. Druhým případem je sekundární prevence, kdy se pacient někdy v minulosti již s trombózou setkal a správným nasazením léčby je snižováno riziko opětovného vzniku onemocnění.

Druhým postupem je poté samotná léčba, kdy pacient trpí právě se vyskytující trombózou.

Jak v případě prevence, tak léčby mohou být podávány antikoagulační nebo antiagregační léky.

5.1 Jednotlivé skupiny léků

5.1.1 Antiagregační léčba

Cílem antiagregační léčby je ovlivnit proces adheze, aktivace či agregace krevních destiček a zabránit tak vzniku samotného trombu. Po aktivaci trombocytů pomocí agonistů (ADP, trombin, kolagen) mohou totiž aktivované trombocyty plnit funkci membránových glykoproteinů GP IIb nebo GP IIIa a vázat tak na sebe fibrinogen či jiné adhezivní molekuly (Marek, 2005). Antiagregační léčba je využívána především jako sekundární prevence u pacientů po prodělané cévní mozkové příhodě. Může být užita i jako primární prevence u pacientů s ischemickou chorobou srdeční vyskytující se u pacientů s fibrilací síní ve věku do šedesáti let. Je považována za léčbu bezpečnou (Škoda, 2006). Léčba je cílena proti možným krevním sraženinám vyskytujícím se v oblasti vysokorychlostního řečiště (revitalizace pacienta ve stavu po prodělaném infarktu myokardu).

Kyselina acetylsalicylová (ASA, aspirin)

Kyselina acetylsalicylová je jedním z nejčastějších léků užívaných v primární či sekundární prevenci trombózy. V časně fázi infarktu myokardu je možné podáním ASA opět zprůchodnit postižené tepny až u čtvrtiny nemocných. Hlavním účelem podávání léku je snížit riziko vzniku cévní mozkové příhody. Kyselina acetylsalicylová způsobuje acetylaci cyklooxygenázy a nevratně tak inhibuje její účinek. Tím je zabráněno vzniku prostaglandinů a tromboxanů, které se podílí na stimulaci agregace destiček (Škoda, 2006).

Jaká je optimální dávka podávané ASA, zatím nebylo přesně určeno. Byla stanovena pouze doporučená dávka v rozmezí 50 – 325 mg/den. Dále bylo zjištěno, že vysoké dávky nemají nijak zvlášť velký vliv na agregabilitu, ale zato zvyšují intenzitu vedlejších účinků. Mezi hlavní vedlejší účinky patří dráždění gastrointestinálního traktu, krvácení či alergická reakce (Škoda, 2006).

Dipyridamol (DP)

V případě selhání léčby samotnou acetylsalicylovou kyselinou bývá léčba doplněna podáváním dipyridamolu nebo thienopyridinových derivátů. Stejný postup je využíván i v případě, je-li pacient klinicky intolerantní nebo jedná-li se z nějakého důvodu o pacienta rizikového. Byl prokázán lepší účinek u současného podávání dipyridamolu

s ASA oproti podávání ASA samotné, a to především v prevenci proti opakované cévní mozkové příhodě (Škoda, 2006).

Dipyridamol je schopen inhibovat fosfodiesterázy trombocytů a působí tak antiagregačně v místě trombocytárních receptorů trombinu. Mimo jiné u něho byl prokázán i antioxidační a protizánětlivý účinek (Škoda, 2006).

Denní dávka byla stanovena na 50mg ASA na den a 400mg dipyridamolu na den. Doporučené dávkování bylo stanoveno na 25mg ASA a 200 mg dipyridamolu podávaných dvakrát denně. V případě je-li pacient citlivý na ASA či thienopyridinové deriváty, je možné podávat i samotný dipyridamol 200mg dvakrát denně (Škoda, 2006).

V rámci terapie pomocí acetylsalicylové kyseliny v kombinaci s dipyridamolem nebyly prokázány téměř žádné závažné vedlejší účinky. Tedy léčba je považována za bezpečnou (Škoda, 2006).

Thienopyridinové deriváty

V současné době jsou využívány hlavně dva preparáty, a to ticlopidin a clopidogrel. U clopidogrelu bylo prokázáno méně vedlejších účinků, proto je indikován především začínajícím pacientům. V případě ticlopidinu je nutná pravidelná kontrola krevního obrazu především na počátku léčby. Popsanými nežádoucími účinky byly především kožní reakce nebo průjmy. V případě užívání clopidogrelu byla zjištěna jeho lepší účinnost v prevenci CMP oproti kyselině acetylsalicylové (Škoda, 2006).

Thienopyridinové deriváty jsou schopné blokovat ADP receptory na povrchu krevních destiček a omezit tak aktivaci IIb/IIIa glykoproteinu, čímž je v konečném důsledku zabráněno agregaci trombocytů (Škoda, 2006).

Doporučené dávkování bylo stanoveno na 75 mg clopidogrelu na den nebo 250 mg ticlopidinu podávaného dvakrát denně (Škoda, 2006).

5.1.2 Antikoagulační léčba

Antikoagulační léčba je využívána k útlumu nežádoucích hemostatických mechanismů v rámci sekundární hemostázy (Pecka, 2006).

Antikoagulační léčba je aplikována pacientům trpícím tromboembolickou nemocí, tedy i pacientů s diagnostikovanou chronickou fibrilací síní (Karetová, 2004), kteří jsou vystaveni zvýšenému riziku mozkové embolizace z kardiálního trombu. Udržení paci-

enta ve správných referenčních mezích pomáhá snížit riziko o 70 – 80 % (Kalvach, 2004).

Nejčastějšími antikoagulačními léky jsou, ať už přímé či nepřímé, inhibitory aktivovaného faktoru X, který je řazen mezi faktory podílející se na vzniku trombinu a následně fibrinogenu. Proti aktivovanému faktoru X účinně působí Antitrombin III, který účinně inhibuje nejen faktor X ale také tvorbu faktoru IIa v koagulační kaskádě (Alušiková, 2011).

Cílem antikoagulační léčby je tedy zamezit aktivaci krevního srážení (aktivaci trombocytů, faktoru V a VIII, uvolnění specifického inhibitoru fibrinolýzy i přeměnu fibrinogenu na fibrin) včetně aktivace koagulačních pochodů a vzniku trombu. Nepřímá antikoagulační léčba, na rozdíl od přímých, vyžadují ke svému antikoagulačnímu účinku přítomnost kofaktorů (Marek, 2005).

Riziko aktivace trombocytárního systému je výrazně sníženo buď omezením, nebo úplným vyvázáním trombinu z koagulačního děje. Léčba může být cílena proti vzniku plně hodnotných faktorů kumarinovými preparáty, dále může být potencován účinek antitrombinu, díky kterému je trombin následně nepřímo vyvázan nefrakcionovaným heparinem, nebo za působení nízkomolekulárního heparinu dojde k vyvázání aktivovaného faktoru X. Kromě nepřímých inhibitorů trombinu mohou být v určitých případech využity inhibitory přímé (Pecka, 2006).

5.1.3 Nepřímé inhibitory trombinu

Nepřímé inhibitory trombinu vyžadují ke svému účinku další molekulu, díky které jsou k molekule trombinu připojeny. Mezi takové molekuly je řazen například heparin (Pecka, 2006).

Heparin

V minulosti byl heparin podáván kontinuálně nitrožilně pouze v případě hospitalizace pacienta. V ambulantní praxi se začal heparin aplikovat až po objevení jeho nízkomolekulární formy, a to podkožně jednou až dvakrát denně za účelem léčby akutních trombóz (Karetová, 2004). Bylo zjištěno, že heparin může působit dvěma odlišnými způsoby. Zaprvé je možný vznik komplexu heparin-antitrombin a následně heparin-antitrombin-trombin, nebo za druhé je možné účinkem heparinu prostřednictvím inhibitoru tkáňového faktoru vyvázat vnější tenázu (FVIIa, TF) (Pecka, 2006).

Nefrakcionovaný heparin (UFH)

Stále velkým problémem ohledně nefrakcionovaného heparinu zůstává jeho monitorování v průběhu léčby. Doposud nebyl objeven test, který by správně odrážel jeho působení, a to z důvodu polyvalentního účinku heparinu. Výhodou nefrakcionovaného heparinu je rychlost jeho účinku, proto bývá využíván spíše k ošetření akutních stavů při vzniku cévní mozkové příhody (Pecka, 2006). Svým účinkem způsobí UFH v kombinaci s antitrombinem neutralizaci koagulační faktorů, zejména FIIa (trombin), FXa, FIXa, FXIa a FXIIa. (Karetová, 2004).

K monitoraci je využíván aktivovaný parciální tromboplastinový test (APTT). U nižších léčebných dávek je předpokládána přímá úměra mezi naměřeným koagulačním časem a hladinou heparinu v plazmě pacienta. K monitoraci pacienta s vysokými dávkami heparinu (v případě heparinizace krve u mimotělních oběhů) je využíván aktivovaný koagulační test (ACT), kdy na rozdíl od testu APTT je pracováno přímo s krví (Pecka, 2006).

Hlavním rizikem v případě předávkování jsou krvácivé stavy. V takovém případě je nezbytné léčbu okamžitě ukončit a následně podat protamin hydrochlorid (PH), který je schopný UFH neutralizovat (1 mg PH neutralizuje nejméně 100 jednotek UFH) (Gumulec, 2012).

Nízkomolekulární heparin (LMWH)

Nízkomolekulární heparin stejně jako UFH působí proti vzniku trombinu. LMWH v přítomnosti antitrombinu úspěšně inhibuje aktivovaný faktor Xa. LMWH je vázán na antitrombin prostřednictvím pentasacharidové sekvence za změny konformace molekuly LMWH, která je tak lépe přístupná pro navázání F Xa. Následkem je snížená produkce trombinu (Pecka, 2006).

Léčba je monitorována buď koagulačním měřením, nebo metodou chromogenních substrátů, kdy následkem vzniku komplexu antitrombin-LMWH je do plazmy vyvozováno definované množství čistého F Xa, které je následně v plazmě měřitelné. Mezi poklesem faktoru Xa a LMWH platí nepřímá úměra. V tomto případě není průběh testu ovlivněn fibrin degradačními produkty nebo zvýšenou hladinou F VIII, jako tomu je u APTT nebo ACT testu (Pecka, 2006).

V případě těžkého krvácení nebo významného předávkování musí být léčba okamžitě ukončena. Kromě základních testů (krevní obraz, protrombinový test (PT), fibrinogen (Fbg), APTT) je nadále doporučováno posouzení aktuální míry inhibice anti-Xa

a posléze i vyšetření ledvin. Při případné ledvinové nedostatečnosti je možné pozorovat prodloužené vylučování LMWH. Antikoagulační efekt LMWH není možné plně neutralizovat pomocí protamin hydrochloridu, není schopen ovlivnit antiXa aktivitu (Gumulec, 2012). Pro neutralizaci antikoagulačního účinku je doporučováno injekční podání 1,0 mg protamin hydrochloridu během posledních 8 hodin. Po více než osmi hodinách trvajících krvácení je i nadále aplikován PH ovšem ve snížených dávkách. Množství podaného PH je přepočteno na sto anti-Xa jednotek použitého LMWH s rychlostí podání 5mg/min. Antidotum pro LMWH je stejné jako u heparinu UFH, tedy protamin (Pecka, 2006).

5.1.4 Přímé inhibitory trombinu

Za jeden z nejsilnějších přímých inhibitorů je považován hirudin. Jakožto přímý inhibitor trombinu je vázán na molekulu trombinu přímo za vzniku komplexu hirudin-trombin. Takto vázaný trombin již není schopen proteolýzy. V rámci léčby je antikoagulační účinek srovnatelný s nízkomolekulárním heparinem. Ke stanovení hladiny hirudinu v plazmě bývají využívány chromogenní metody, ELISA nebo nejčastěji ecarinový test (ECT) (Pecka, 2006).

5.1.5 Kumarinové preparáty

Nejpoužívanějším kumarinovým preparátem ve světě i v České republice je 4-hydroxykumarin, komerčně nazývaný jako warfarin. Jedná se o antikoagulační léky, které jsou jako jedny z mála podávány perorálně, a tedy mohou být využita v dlouhodobé léčbě (Karetová, 2004). Jejich hlavním úkolem je zabránit vzniku plně hodnotných koagulačních faktorů (Pecka, 2006).

Warfarin

Warfarin je nejpoužívanějším kumarinovým derivátem ve světě (Vlček, 2010). Jedná se o perorálně podávaný lék, který je využíván k dlouhodobé léčbě a v prevenci tromboembolické nemoci (Alušíková, 2011).

Svým účinkem působí inhibici podjednotky reduktázy vitamínu K (VKORC1), v jejímž důsledku je zabráněno karboxylaci kyseliny glutamové nezbytné k syntéze aktivní formy několika koagulačních (II, VII, IX, X) i antikoagulačních faktorů (Protein C a S). Je nutné zvážit i biologické poločasy neaktivovaných prokoagulačních a antikoagulačních proteinů. Antikoagulační protein C má nižší plazmatický poločas (4 až 6 hodin) než protrombin (72 hodin) nebo faktor X (36 hodin). V krvi tak dojde k úbytku

proteinu C a S mnohem dříve než k úbytku koagulačních faktorů, což může mít za následek vznik prokoagulačního stavu v prvních dvou dnech léčby warfarinem. Ve snaze předejít prokoagulačnímu stavu bývá v prvních dnech warfarin podáván v kombinaci s některým z nízkomolekulárních heparinů. Tento postup je nadále využíván v případě, kdy je pacient převáděn z parenterálně podávaných antikoagulancií na warfarin (Alušíková, 2011).

Warfarin jako racemát obsahuje směs dvou enantiomerů, z nichž (S)-anantiomer je 2,5 krát účinnější než (R)-enantiomer, tedy účinněji snižuje syntézu koagulačních faktorů. Po přijetí léku bývá zpracováno 90-95 % dávky. U středně rychlých metabolizátorů (odpovídá cca $\frac{3}{4}$ populace) se množství účinné látky pohybuje okolo 5 mg warfarinu na den. Dávka je pak postupně snižována nebo zvyšována v závislosti na rychlosti metabolismu daného pacienta (od 1,5 - 3 mg/den do 10 mg/den). Dalším aspektem ovlivňujícím účinek warfarinu může být polymorfismus podjednotky reduktázy vitamínu K (VKORC1) (Alušíková, 2011).

Indikace warfarinu jednotlivým pacientům je přísně individuální. Různá odezva na podání warfarinu může být ovlivněna geneticky, přidruženými chorobnými stavy, přidruženou medikací i stravovacími návyky (Karetová, 2011).

Warfarin je v krvi vázán na plazmatické bílkoviny (hlavně albumin), ale v krvi je účinný jako nevázaný. Zvýšený účinek warfarinu je tak závislý na příjmu látek s vyšší afinitou k plazmatickým bílkovinám. Mezi klinicky nejvýznamnější lékové interakce jsou řazeny látky, které svým účinkem blokují či stimulují metabolismus warfarinu (Alušíková, 2011). Konkrétně se jedná o antimykotika (flukonazol), fytofarmaka, antiarytmika (amioraron), nesteroidní protizánětlivé léky (ibuprofen), fenofibrilát, steroidní hormony (anabolika a estrogény), některá antibiotika (ta mohou narušit střevní mikroflóru, kterou je vit. K produkován), chemoterapeutika (azithromycin, amoxicilin,...), perorální antidiabetika (při léčbě cukrovky), léky s obsahem kyseliny acetylsalicylové (acylpirin, aspirin,...) (Kohout, 2007) . V takových případech je nutné předpokládat prodloužený a zvýšený efekt warfarinu, a dávku proto snížit. Naopak ke snížení účinku warfarinu přispívají antacita, využívaná k léčbě překyselení žaludku, antihistaminika (léčba alergií), močopudné léky, glukokortikoidy nebo antikoncepční pilulky. V takovém případě je nutné dávku podávaného warfarinu zvýšit (SÚKL, 2012).

Dalším problémem při indikaci léčby warfarinem je možná ovlivnitelnost jeho účinku složkami potravy obsahujícími zvýšenou hladinu vitaminu K. Vitamin K působí jako antidotum, tedy se zvýšenou hladinou vitaminu K je účinek warfarinu postupně snižován a je tak potřeba zvýšit dávku warfarinu. Naopak pokud dojde k náhlému poklesu hladiny vitaminu K, hrozí riziko z předávkování warfarinem a nástupu krvácivých komplikací. Proto je nutné, aby pacient v průběhu léčby dodržoval pravidelný jídelníček, při kterém mu byla léčba nastolena. Zvýšený obsah vitamínu K je přítomen v listové zelenině (salát, špenát, kapusta, brokolice, zelí, hlávkový salát), čekance, kvěťáku, kopru, kysaném zelí, rukole, luštěninách, játrech, drůbeži, telecím mase. Z nápojů poté v zelených a bylinných čajích. Účinek warfarinu je nadále zvyšován alkoholem. Pacient by tak neměl přesáhnout doporučenou denní dávku alkoholu, tj. 0,5 l piva nebo 2 dcl vína (Kohout, 2007).

Zvláštní pozornost je nutné věnovat antikoagulační léčbě v době těhotenství. V průběhu těhotenství je warfarin kontraindikován. Navíc působí jako mutagen, proto bývá v těhotenství vysazován (SÚKL, 2012).

Mezi rizikové faktory možného vzniku krvácení v rámci antikoagulační léčby jsou řazeny následující aspekty: věk nad 65 let, anamnéza krvácení ze zažívacího traktu nebo anamnéza iktu. Z přídatných rizik jsou to dále stavy po nedávném infarktu myokardu, renální insuficience, v případě těžké anémie nebo diabetu mellitus. Stupeň rizika se poté zvyšuje přímo úměrně s množstvím vyskytujících se rizikových faktorů (Gumulec, 2012). Warfarin nesmí být podáván pacientům v následujících případech: je-li pacient přecitlivělý, v případě krvácivých stavů, trombocytopenie, akutní bakteriální endokarditidy nebo perikarditidy, žaludečních vředů, krvácení do mozku, poškození jater či ledvin, aj. (Marek, 2005).

Jelikož antikoagulační léčba warfarinem je velmi nestálá, jsou nezbytné časté monitorace pacienta v průběhu léčby. Nejčastěji je monitorace prováděna za užití protrombinového testu (PT), kdy jsou výsledky následně vyjadřovány v mezinárodních normalizovaných poměrech (INR). V případě vychýlení INR z terapeutického rozmezí je možné nastolit pouze častější monitorování bez změny dávky warfarinu až do chvíle stabilizace pacienta. Dále může být upravena nebo vynechána udržovací dávka warfarinu (o 5 až 20 %) s častějšími laboratorními kontrolami až do stabilizace stavu pacienta. Zvýšená hodnota INR může být aktivně snížena aplikací vitaminu K. Předpokládaná doba poklesu INR po perorální aplikaci se pohybuje v rozmezí jednoho až dvou dnů

(v případě i.v. transfuze 6 hodin). Dále kromě vitamínu K může být podán koncentrát faktorů protrombinového komplexu nebo čerstvě zmražené plazmy (Gumulec, 2012).

Z důvodu mnoha vyskytujících se vedlejších účinků a potřeby častých monitorací v rámci léčby warfarinem byla vyvinuta tzv. Nová antikoagulancia.

5.1.6 Nová antikoagulancia (NOAC)

Existuje nemalé procento pacientů, kteří by měli být warfarinem léčeni, ale nejsou, a to z důvodu mnohých úskalí, která jsou v rámci warfarinu dobře známa. Nastolení léčby není tolik individuální, a tedy ani tak složitá. Oproti warfarinu jsou NOAC výhodnější dále díky svému cílenějšímu účinku a nižšímu riziku lékových a potravinových interakcí. Také průběh léčby nemusí být tak úzkostlivě monitorován jako v případě warfarinu. Nevýhodou však stále zůstává fakt, že doposud nebylo nalezeno specifické antidotum (Gumulec, 2012).

Nová antikoagulancia působí jako přímé a selektivní inhibitory unikátního enzymu nebo určité fáze koagulační kaskády (F X, F II). Pro klinické využití byly zatím schváleny dabigatran (vliv na F II), rivaroxaban a apixaban (vliv na F X), dalších několik léků je nyní ve třetí fázi klinického výzkumu (edoxaban, betrixaban, darexaban,..). Zásadní výhodou u těchto léků je, že mohou být ve fixních dávkách podávány bez nutnosti monitorace. Jednotlivé léky se od sebe liší počtem denních dávek a způsobem eliminace molekul z organismu (renální/GIT) (Karetová, 2012).

Dabigatran, doposud jediný dostupný perorální inhibitor trombinu, který svým účinkem způsobí reverzibilní přímou inhibici. V organismu je rychle metabolizován na aktivní formu s rychlým nástupem účinku již za jednu až dvě hodiny po podání léku a dlouhou dobou působení (až 17 hodin). Lék je podáván v jedné nebo dvou dávkách (buď 220 mg/den nebo 150 mg dvakrát denně). Eliminace pak probíhá renální cestou, kdy je ledvinami vyloučeno 80 % látky v nezměněné podobě. Dávku je nutno snížit (150 mg/den) v případě, trpí-li pacient renální nedostatečností (Karetová, 2012).

Apixaban, perorální inhibitor trombinu, který je schopen zablokovat volný i vázaný faktor Xa. Jeho velkou výhodou je dlouhá doba působení (plazmatický poločas až 14 hodin), bývá podáván jednou až dvakrát denně. Apixaban je z části metabolizován substrátem glykoproteinu P, proto se zde objevuje možnost kontraindikace s antimykotiky, klarithromyciny a dalšími léky, které jsou tímto systémem metabolizovány. Apixaban je z velké části (70 %) metabolizován v játrech, z menší pak v ledvinách (25 %), proto

není nutné dávku upravovat v případě u pacienta přítomné renální insuficience (Karetová, 2012).

5.1.7 Fibrinolytika

Fibrinolytika nebo také trombolytika jsou látky schopné rozpouštět již vzniklou nežádoucí sraženinu. Slouží jako jisté aktivátory plazminogenu a jsou tak schopné aktivovat endogenní fibrinolytický systém, kdy je následkem enzymatické aktivity plazminu štěpena fibrinová sraženina, fibrinogen či některé plazmatické proteiny (prokoagulační faktory V a VIII) (Král, 2015).

Fibrinolytika jsou využívána v případě akutního infarktu myokardu (otevření infarktové epikardiální tepny a obnovení mikrocirkulace), hluboké žilní trombózy, rozsáhlé plicní embolie (hrozící šokové stavy), disfunkce pravé komory, trombotických uzávěrech periferních tepen či ischemických cévních mozkových příhod (Král, 2015).

Možným rizikem podávání trombolitik bývají hemoragické stavy. V takovém případě mohou být pacientovi podány látky inhibující plazmin (aprotinin, komerčně dostupný jako *GORDOX*, 10ml amp. nitrožilně) nebo látky, které slouží jako inhibitory aktivátorů plazminogenu (kys. paraaminomethylbenzoová, *PAMBA*, 250 mg tbl. perorálně, 50 mg inj. nitrožilně) (Král, 2015).

6 Laboratorní testy využívané v monitorování antikoagulační léčby

6.1 Aktivovaný parciální tromboplastinový test (APTT)

Pomocí APTT je monitorován vnitřní koagulační systém (FII, FV, FVIII, FIX, FX, FXI, FXII). Principem této metody je inkubace parciálního tromboplastinu a aktivátoru společně s vyšetřovanou plasmou, kdy je následně sledován koagulační čas po přidání vápenatých iontů. Čas je měřen v sekundách. Jednotlivé časy jsou následně zprůměrovány a konečný výsledek je vyjádřen poměrem času testované plasmy ku času normálu. Dle referenčních mezí by se měla hodnota pohybovat v rozmezí 0,8-1,2 (Penka, 2011).

Prodloužený APTT bývá pozorován při nedostatku některého z výše uvedených koagulačních faktorů. Nejčastěji je APTT test užíván k monitoraci léčby nefrakcionovaným heparinem nebo warfarinem (Penka, 2011).

6.2 Protrombinový test (PT, Quick test)

PT zachycuje vnější cestu aktivace koagulačního děje, při kterém není ovlivněna přeměna fibrinogenu na fibrin prostřednictvím faktorů VIII, IX, XI, XII a fosfolipidů trombocytů. K plazmě je přidán kalciový tromboplastin. Výsledek testu je poté vyjádřen jako poměr tromboplastinového času pacienta ku času směsné kontrolní plazmy (t_p/t_N). Podle rozhodnutí mezinárodní organizace WHO jsou výsledky laboratoří vyjadřovány v mezinárodních normalizovaných poměrech (INR). Pro výpočet INR je poměr (t_p/t_N) umocněn indexem citlivosti (ISI), který vyjadřuje směrnici užitého tromboplastinu. Směrnice užitého tromboplastinu je získána porovnáním referenčního a kalibrovaného tromboplastinu (Pecka, 2006).

6.3 Aktivovaný koagulační čas (ACT)

Prostřednictvím aktivovaného času srážlivosti je měřena schopnost srážlivosti krve ve vnitřním systému koagulace. Princip metody je podobný principu APTT. Tento druh testu je využíván k monitoraci heparinové léčby v rámci operací. Referenční hodnoty ACT byly stanoveny na 90-120 sekund. Oproti testu APTT byl ACT test shledán méně citlivým (Barash, 2014).

6.4 Ecarinový test (ECT)

Ecarinový test je využíván k monitoraci léčby přímými inhibitory trombinu jako je například hirudin nebo NOAC, kdy je možné přesné stanovení hladiny látky v plasmě. Pomocí ecarinu je aktivován koagulační systém a následně je díky ecarinu pro-trombin přeměněn na trombin a fibrinogen an fibrin (Pecka, 2006).

7 Cíl práce a předpokládané hypotézy

7.1 Cíl práce

Cíl 1: U kolika procent pacientů léčených warfarinem v rámci Nemocnice České Budějovice, a.s. se pohybovala naměřená hodnota INR v terapeutickém rozmezí.

Cíl 2: Identifikovat populace, jejichž naměřená hodnota INR se pohybovala v nebo mimo terapeutické rozmezí z hlediska věku, pohlaví a odesílajícího oddělení.

7.2 Předpokládané hypotézy

Hypotéza 1: Procento pacientů léčených v Nemocnici České Budějovice, a.s. za měsíc leden roku 2015, jejichž hodnota INR se pohybovala v terapeutickém rozmezí, je nižší než procento efektivně léčených pacientů udávané v literatuře.

Hypotéza 2: Nejvyšší procento pacientů s naměřenou hodnotou INR mimo interval terapeutického rozmezí tvoří pacienti ve věku nad 60 let.

Hypotéza 3: Zda se bude pacientova naměřená hodnota INR pohybovat v terapeutickém rozmezí, závisí především na věku pacienta, nikoli na pohlaví.

8 Metodika

Pro potřeby této práce jsem nazývala všechny výsledky v terapeutickém rozmezí jako efektivní léčbu. Jedná se pouze o označení vyjadřující žádaný efekt v důsledku podávání antikoagulační léčby. Terapeutické rozmezí INR hodnoty se pohybuje mezi hodnotami 2 - 3, přičemž ideální naměřená hodnota je 2,5.

V praktické části jsem se zaměřila na vyhodnocení dat získaných z Nemocnice České Budějovice, a.s. za měsíc leden letošního roku (2015). Nejprve jsem vyhodnocovala všechna data jako celek. Tedy u kolika léčených lidí je možné považovat léčbu za efektivní, v jakém věkovém rozmezí je léčeno nejvíce pacientů a zdali je léčeno více žen než mužů. Dále jsem do celkového zhodnocení zahrнула i oddělení, v rámci kterého byl daný pacient léčen.

Po vyhodnocení všech dat jako celku jsem se zaměřila na pacienty, u kterých se hodnota INR pohybovala v terapeutickém rozmezí, a tudíž mohla být léčba prohlášena za efektivní, nikoli úspěšnou, jelikož úspěšná léčba by znamenala, že pacientovi již nehrozí žádné riziko, a to není pravda. V rámci zhodnocení tedy efektivně léčených pacientů jsem zvažovala především věk a pohlaví pacientů včetně nemocničních oddělení, v rámci kterých byl test prováděn.

9 Výsledky

Cílem aplikace antikoagulační léčby podávané pacientům, kteří trpí trombózou, je zabránit vzniku ischemické cévní mozkové příhody a krvácivým komplikacím. Takovýmto rizikům nelze s jistotou bezpečně předejít. Riziko výskytu komplikací může být pouze sníženo, a to správným nastavením vhodné antikoagulační léčby (nejčastěji warfarin) a důkladným sledováním výše naměřených hodnot INR, které by se měly v rámci terapeutického rozmezí pohybovat v intervalu od 2 do 3 včetně. Udržením hodnot INR v terapeutickém rozmezí je u pacienta sníženo riziko vzniku jak krvácivých komplikací, tak i cévní mozkové příhody. Je-li naměřená hodnota INR nižší než 2, hrozí pacientovi zvýšené riziko vzniku CMP. Vyšší sklony ke vzniku krvácivých komplikací má poté pacient, jehož naměřená hodnota INR se pohybuje po delší dobu nad hodnotou 3.

Bohužel nelze docílit, aby se pacientova naměřená hodnota INR pohybovala v terapeutickém rozmezí po celou dobu léčby. Proto je doporučováno, aby se pacientova hodnota INR pohybovala v terapeutickém rozmezí alespoň ze 70 % doby léčby (ústní sdělení).

V Tabulce I jsou zaznamenány údaje vyjadřující počet všech měřených pacientů v rámci Nemocnice České Budějovice, a.s. s ohledem na pohlaví a věk i v procentuelním vyjádření.

Tabulka I: Číselné vyjádření počtu všech měřených pacientů v rámci Nemocnice České Budějovice, a.s. v lednu 2015 v závislosti na věku a pohlaví

Věk	Muži		Ženy	
	počet měřených	údaje v %	počet měřených	údaje v %
Nad 60 let	1529	66,19	1501	69,62
30 až 60 let	674	29,17	477	22,12
Pod 30 let	107	4,64	178	8,26
Celkem	2310	100	2156	100

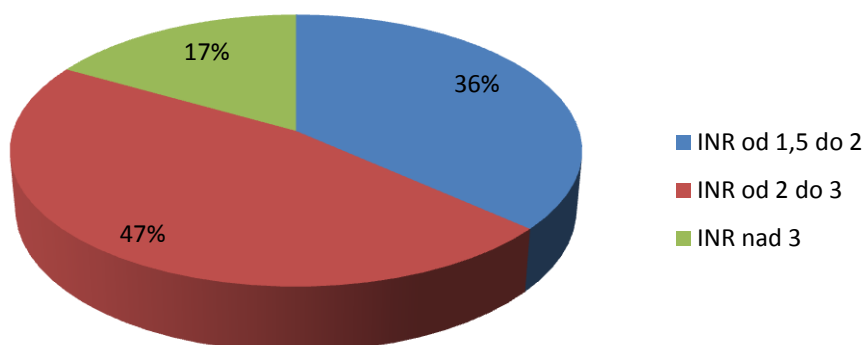
Zdroj: Vlastní tvorba

Tabulka I poskytuje údaje o počtu všech měřených pacientů v rámci Nemocnice České Budějovice, a.s. rozdělených dle pohlaví a jednotlivých věkových kategorií.

V rámci Nemocnice České Budějovice, a.s. bylo měřeno více mužů (51,63 %) než žen (48,37 %). Nejpočetnější měřenou skupinou byli pacienti ve věku nad 60 let.

Ze 4457 všech měřených pacientů bylo 883 (19,81 %) pacientů léčených warfarinem. U této skupiny jsem následně zohlednila především věk a pohlaví, okrajově oddělení, v rámci kterého byl daný pacient léčen.

Na Obrázku 1 jsou graficky znázorněna procenta pacientů z celkového počtu pacientů léčených warfarinem, u kterých se jejich naměřená hodnota INR pohybovala v, pod a nad hodnotu terapeutického rozmezí.



Obrázek 1: Grafické znázornění počtu pacientů s naměřenou hodnotou INR v terapeutickém rozmezí

Zdroj: Vlastní tvorba

Ze 883 pacientů léčených warfarinem v rámci Nemocnice České Budějovice, a.s. byla naměřená hodnota INR v terapeutickém rozmezí u 47 %, tedy u téměř jedné poloviny. Z pacientů, jejichž naměřená hodnota INR se pohybovala mimo terapeutický interval (TI), byla jedna třetina nad TI a dvě třetiny pod TI.

Údaje určující množství pacientů léčených warfarinem za rok 2015 včetně procentuelního vyjádření v rámci Nemocnice České Budějovice, a.s. jsou uvedeny v tabulce II. Muži i ženy jsou zde následně rozděleny dle jednotlivých věkových kategorií.

Tabulka II: Číselné vyjádření počtu pacientů léčených warfarinem za leden 2015 v rámci Nemocnice České Budějovice, a.s. v závislosti na věku a pohlaví

Věk	Muži		Ženy	
	počet měřených	údaje v %	počet měřených	údaje v %
Nad 60 let	282	66,20	328	71,62
30 až 60 let	124	29,11	95	20,74
Pod 30 let	20	4,69	35	7,64
Celkem	426	100	458	100

Zdroj: Vlastní tvorba

V rámci Nemocnice České Budějovice, a.s. bylo z celkového počtu pacientů léčeno 48,19 % mužů a 51,81 % žen. V porovnání s Tabulkou I je zajímavé, že bylo měřeno více mužů, ale v rámci léčených pacientů, bylo více žen.

Následně jsem se ve výpočtech zaměřila pouze na skupinu pacientů, jejichž hodnota INR se pohybovala v rozmezí od 1,5 do 2 (již zmiňovaných 36 %), tedy na skupinu pacientů, kteří jsou „poddávkovaní“, a tudíž nejvíce ohroženi vznikem trombózy nebo cévní mozkové příhody.

V Tabulce III jsou zaznamenány údaje vyjadřující počet léčených pacientů v rámci Nemocnice České Budějovice, a.s. za leden roku 2015 s ohledem na pohlaví a věk, u kterých byla naměřena hodnota INR nižší ku terapeutickému rozmezí.

Tabulka III: Počet i procentuelní vyjádření léčených pacientů v rámci Nemocnice České Budějovice, a.s. za leden 2015 s naměřenou hodnotou INR v intervalu od 1,5 do 2 včetně v závislosti na pohlaví a věku

Věk	Muži		Ženy	
	počet měřených	údaje v %	počet měřených	údaje v %
Nad 60 let	95	62,09	121	71,18
30 až 60 let	48	31,37	33	19,41
Pod 30 let	10	6,54	16	9,41
Celkem	153	100	170	100

Zdroj: Vlastní tvorba

Z celkového počtu léčených pacientů bylo „poddávkovaných“ 36 % pacientů (viz. Obrázek 1), z toho 47,37 % mužů a 52,63 % žen. Ze všech léčených žen bylo „poddávkovaných“ 37,12 %, ze všech léčených mužů poté 35,92 %.

Nejčastěji se v hodnotách pod TI pohybovali pacienti ve věku do 30 let. Na 100 pacientů v této věkové kategorii připadá téměř 48 pacientů s naměřenou hodnotou INR < 2. U pacientů ve věku od 30 do 60 let je ohrožených vznikem CMP 37 pacientů ze sta. U věkové kategorie nad 60 let je ohroženo 35 pacientů ze 100.

Následně jsem se zabývala pacienty, kterým byla neměřena hodnota INR vyšší než hodnota 3, tedy pacienty, kteří byli „předávkovaní“.

V Tabulce IV jsou zapsány hodnoty udávající počty pacientů, u nichž byla naměřená hodnota INR vyšší než horní hranice terapeutického rozmezí v závislosti na věku a pohlaví.

Tabulka IV: Počet a procentuelní vyjádření léčených pacientů v rámci Nemocnice České Budějovice, a.s. za leden 2015 s naměřenou hodnotou INR nad horní hranicí terapeutického rozmezí v závislosti na pohlaví a věku

Věk	Muži		Ženy	
	počet měřených	údaje v %	počet měřených	údaje v %
Nad 60 let	46	69,70	62	75,61
30 až 60 let	16	24,24	15	18,29
Pod 30 let	4	6,06	5	6,10
Celkem	66	100	82	100

Zdroj: Vlastní tvorba

Z celkového počtu léčených pacientů v rámci Nemocnice České Budějovice, a.s. se naměřená hodnota INR pohybovala nad horní hranicí terapeutického rozmezí u 16,76 % pacientů. Ze 148 pacientů této skupiny bylo 44,59 % mužů a 55,41 % žen. Ze všech léčených žen bylo předávkovaných 18 %, z mužů poté 15,5 %.

Nejméně ohroženou skupinou vznikem krvácivých komplikací jsou pacienti ve věku od 30 do 60 let.

I v tomto případě je tedy zřetelné, že míra rizika předávkování, není přímo úměrná věku pacienta.

Poslední sledovanou skupinou byla skupina léčených pacientů v rámci Nemocnice České Budějovice, a.s., u kterých se pohybovala naměřená hodnota INR v hodnotách terapeutického rozmezí (od 2 do 3). Jedná se tedy o skupinu pacientů, u nichž je antikoagulační léčba warfarinem považována za efektivní. Riziko vzniku krvácivých stavů nebo cévní mozkové příhody je u této skupiny nejmenší. Z celkového počtu léčených pacientů bylo efektivně léčeno 47 % jedinců.

V tabulce V jsou zapsány údaje vyjadřující počty léčených pacientů s efektivní antikoagulační léčbou. Hodnoty jsou zaznamenány včetně procentuelního vyjádření.

Tabulka V: Počet a procentuelní vyjádření léčených pacientů v lednu 2015 v rámci Nemocnice České Budějovice, a.s. s naměřenou hodnotou INR v intervalu terapeutického rozmezí v závislosti na pohlaví a věku

Věk	Muži		Ženy	
	počet měřených	údaje v %	počet měřených	údaje v %
Nad 60 let	136	66,02	145	70,39
30 – 60 let	63	30,58	47	22,81
Pod 30 let	7	3,40	14	6,80
Celkem	206	100	206	100

Zdroj: Vlastní tvorba

Ze všech léčených pacientů bylo efektivně léčeno 47 % pacientů (viz. Obrázek 1). Ze 412 efektivně léčených pacientů bylo přesně 50 % mužů a 50 % žen. Z celkového počtu léčených žen bylo efektivně léčeno 44,98 %, z mužů poté 48,36 %.

Ze všech léčených pacientů jsem následně vypočítala procenta, která vyjadřují množství efektivně léčených pacientů v závislosti na pohlaví a věku. Procentuální vyjádření udává podíl pacientů daného pohlaví a věku, kteří jsou v terapeutickém rozmezí, tedy léčení efektivně.

V tabulce VI a V jsou zapsány údaje týkající se efektivity léčby u mužů a žen v jednotlivých věkových kategoriích.

Tabulka VI: Efektivita léčby u mužů v závislosti na věku pacienta

Věk	Celkový počet léčebných mužů	Celkový počet efektivně léčených mužů	Údaje v procentech
Nad 60 let	278	136	49,27
30 až 60 let	125	63	50,40
Do 30 let	23	7	30,43
Celkem	426	206	48,36

Zdroj: Vlastní tvorba

Tabulka VII: Efektivita léčby u žen v závislosti na věku pacientky

Věk	Celkový počet léčebných žen	Celkový počet efektivně léčených žen	Údaje v procentech
Nad 60 let	318	145	45,60
30 až 60 let	102	46	45,10
Do 30 let	38	15	39,47
Celkem	458	206	44,98

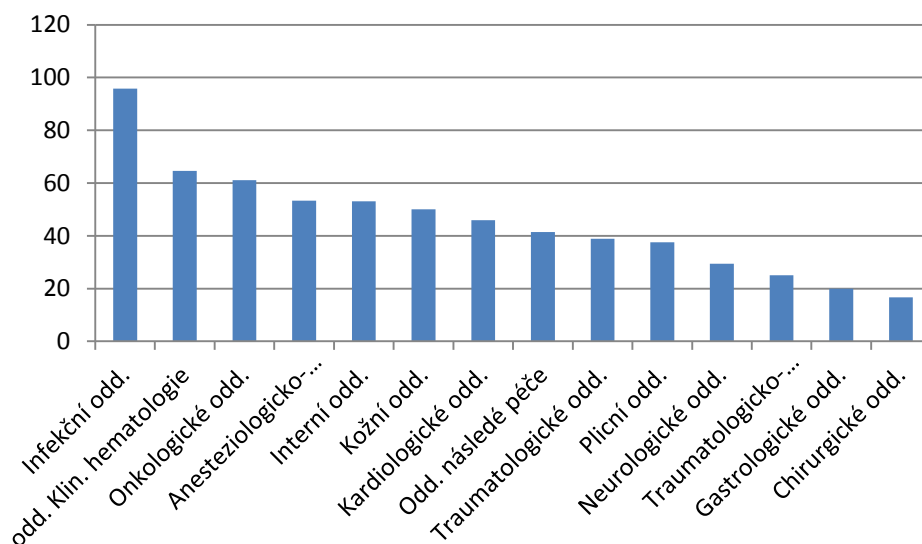
Zdroj: Vlastní tvorba

Celková efektivita léčby v rámci léčených mužů obsahovala 48,36 %, v rámci léčených žen 44,98 %. Tedy dle mých výsledků by podávání antikoagulační léčby mělo mít větší efekt u mužů než u žen. Tedy efektivita léčby by měla být podmíněna spíše pohlavím než věkem. V tomto případě se mé výpočty rozcházejí s údaji uvedenými v publikacích. Jaká je efektivita u mužů a u žen v jednotlivých věkových kategoriích již bylo uvedeno dříve.

Nejlepší odpověď na léčbu vykazovaly obě věkové kategorie nad 30 let. Pozitivní odpověď na léčbu vykazovalo 45 % pacientů z každé zmíněné skupiny. Nejvíce ohroženou skupinou tedy zůstávají pacienti ve věku pod 30 let, kdy efektivita léčby se projevila pouze u 39 %. Tento výsledek je způsoben nízkým počtem léčených pacientů v rámci této věkové kategorie.

Kromě pohlaví a věku jsem nadále hodnotila efektivitu antikoagulační léčby Nemocnice České Budějovice, a.s. z hlediska jednotlivých oddělení, v rámci kterých byli pacienti léčeni.

Tak jak byla jednotlivá oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s. řazena v závislosti na efektivitě, je graficky znázorněno na obrázku 2.



Obrázek 2: Procentuální vyjádření efektivnosti indikované antikoagulační léčby v rámci Nemocnice České Budějovice, a.s.

Zdroj: Vlastní tvorba

Překvapivým zjištěním byl výsledek, kdy jako oddělení s největší efektivitou se ukázalo infekční oddělení.

Nejlepší výsledky, co se týče efektivity jednotlivých oddělení, byly v rámci interních oborů (hematologie, interní odd., onkologie), přesně jak jsme očekávali. Jako nejméně efektivní oddělení jsme poté předpokládali invazivní obory (chirurgie, gastroenterologické odd., traumatologické odd.), a to z důvodu, že pacientům bývá v rámci těchto oddělení léčba vysazována z důvodu různých výkonů. I v tomto případě byl náš předpoklad potvrzen. Ovšem zda byly pacientům léky vysazovány či nikoli bohužel nejsme schopni dohledat.

10 Diskuse

Z celkového počtu léčených pacientů byla léčba efektivní u 47 %. Efektivita léčby v České republice v roce 2009 byla stanovena na 44 % (Lukl, 2009). V porovnání s efektivitou takovéto léčby v České Republice byla efektivita léčby v rámci Nemocnice České Budějovice, a.s. o 3 % vyšší. Tento výsledek je dán tím, že se jedná o vysoce specializovaná a kvalifikovaná pracoviště.

U každé vyšetřované skupiny („poddávkovaní“, efektivně léčení, předávkovaní) byla vyhodnocena jako skupina nejhůře odpovídající na léčbu skupina pacientů pod 30 let. To by znamenalo, že právě tato věková skupina odpovídá nejhůře na antikoagulační léčbu a proto by právě u této skupiny měla být nasazena léčba novými antikoagulancii. Ovšem v tomto případě je na místě zmínit, že v rámci této skupiny nebylo, ať už léčeno, nebo vyšetřeno dostatečné množství pacientů, a proto nelze toto zjištění brát plně v úvahu.

Z celkového množství léčených pacientů bylo nejvíce pacientů s naměřenou hodnotou INR pod TI. Předávkovaných pacientů bylo v porovnání s „poddávkovanými“ výrazně méně, a to nejspíše z důvodu opatrnosti lékařů, kdy je lepší nastolit nižší dávku léku a neriskovat tak vznik fatálního krvácení.

V rámci léčených pacientů, jejichž naměřená hodnota INR se pohybovala v TI, také můžeme zaznamenat nárůst věkového průměru. Ve skupině léčených pacientů vyšetřených za měsíc leden 2015 se mohla vyskytovat i skupina pacientů vyšetřovaných v rámci opakovaných kontrol. Takovým pacientům bývá léčba dobře nastavena. Opět se tedy nepotvrdil předpoklad, že by starší populace byla hůře udržitelná v TI než ostatní věkové kategorie. Dalším možným vysvětlením je fakt, že zvolená věková hranice byla příliš nízká. Je možné, že kdybych stanovila dolní hranici nejstarší skupiny například na 80 let, efektivita by značně klesla. V takovém věku má spousta lidí problémy s dodržováním stálého jídelníčku, jsou více zapomnětliví, co se týče užívání léku, a mají větší problém s dostavením se na pravidelné kontroly, v rámci kterých by jim mohla být hladina dávky léku upravena.

V literatuře je udáváno, že nejhůře udržitelnou hodnotu INR v TI mají pacienti ve věku nad 65 let (Bennett, 2014). V rámci mého výzkumu byl potvrzen opak.

Jako nemocniční oddělení, v rámci kterého bylo naměřeno nejvíce pacientů, jejichž naměřená hodnota INR se pohybovala v terapeutickém rozmezí, bylo vyhodnoceno infekční oddělení. Tento fakt by mohl být odůvodněn tím, že v rámci infekčního oddělení bylo léčeno málo pacientů. Ovšem nebylo tomu tak, proto nemůže být výsledek považován za chybu malých čísel. Vyšetřovaná skupina v rámci tohoto oddělení se nelišila ničím specifickým od jiných skupin pacientů vyšetřovaných na jiných odděleních. Jediným vysvětlením tedy může být skutečná odbornost tohoto pracoviště.

Z celkového počtu pacientů bylo měřeno více mužů, ale v rámci léčených pacientů tvořily větší podíl ženy. Pravděpodobným vysvětlením je fakt, že ženy se dožívají vyššího věku. Proto také bylo léčeno více žen ve věku nad 60 let než mužů. Ve věkové skupině od 30 do 60 let bylo léčeno více mužů než žen. Možným odůvodněním může být fakt, že ICHS a další cévní onemocnění vznikají u mužů v nižším věku, protože muži v takovém věku často nedbají na správnou životosprávu (alkohol, cigarety).

11 Závěr

Cílem bakalářské práce bylo zjistit efektivitu antikoagulační léčby u pacientů trpících trombózou léčených v Nemocnici České Budějovice, a.s., kterým byl jako antikoagulant podáván warfarin.

Naměřená hodnota INR se pohybovala v TI u 47 % léčených pacientů. Největší podíl léčených pacientů ve všech třech věkových kategoriích tvořili pacienti ve věku nad 60 let. Zároveň se jednalo o nejhojnější a také nejefektivněji vyšetřovanou skupinu pacientů. Jako populace s nejhůře udržitelnou hodnotou INR byla vyhodnocena skupina pacientů ve věku do 30 let. V rámci Nemocnice České Budějovice, a.s. bylo vyšetřeno i léčeno srovnatelné množství mužů a žen. Tedy nelze s jistotou říci, že by riziko vzniku trombózy bylo nějak zásadně ovlivněno pohlavím. Co se týče odesílajícího oddělení, jako nejefektivnější byly vyhodnoceny interní obory a infekční oddělení, které zde tvořilo výjimku. Správné nastavení antikoagulační léčby je závislé na daném oddělení, v rámci kterého byl pacient vyšetřován. Tímto byl splněn první a druhý cíl práce.

V literatuře je doporučována alespoň 70% efektivita antikoagulační léčby. Efektivita antikoagulační léčby v rámci Nemocnice České Budějovice, a.s. byla stanovena na 47 %. Tedy, procento pacientů léčených v Nemocnici České Budějovice, a.s. za měsíc leden roku 2015, jejichž hodnota INR se pohybovala v terapeutickém rozmezí, je nižší než doporučené procento efektivně léčených pacientů udávané v literatuře. Tímto byla potvrzena první hypotéza.

Jako populace s nejobtížněji udržitelnou hodnotou INR v TI byla vyhodnocena populace pacientů do 30 let. Právě této skupině pacientů by tedy měla být doporučena nová antikoagulancia. Jako populace s nejlépe udržitelnou hodnotou INR v TI byla vyhodnocena populace ve věku nad 60 let. Dle mých výsledků není špatná udržitelnost INR v TI přímo úměrná věku pacienta. Tedy nejvyšší procento pacientů s naměřenou hodnotou INR mimo terapeutické rozmezí tvoří pacienti ve věku nad 60 let. Tímto nebyla druhá hypotéza potvrzena.

V rámci léčených pacientů nebyl prokázán vyšší podíl vyšetřovaných mužů a žen, tedy nelze říci, že by udržitelnost hodnoty INR v TI byla závislá na pohlaví pacienta. Bohužel v rámci mých výsledků nelze ani říci, že by špatná udržitelnost INR byla závislá na věku pacienta. Věková kategorie nad 60 let byla prokázána jako skupina s nejlépe

udržitelnou hodnotou INR v terapeutickém rozmezí. Tímto byla vyvrácena i třetí hypotéza.

12 Seznam použité literatury

- ALUŠIKOVÁ, Marie et al. *Farmakoterapeutické informace: Měsíčník pro lékaře a farmaceuty* [online]. Praha, 2011 [cit. 2015-03-02]. ISSN 1211-0647. Dostupné z: www.sukl.cz/file/65442_1_1
- BARASH, Paul G. *Klinická anesteziologie*. 6. vyd. Praha: Grada, 2014. ISBN 978-802-4740-539.
- BENNETT, David H. *Srdeční arytmie: praktické poznámky k interpretaci a léčbě*. 1. vyd. Praha: Grada, 2014, 384 s. ISBN 978-802-4751-344.
- BUREŠ, Jan a Jiří HORÁČEK. *Základy vnitřního lékařství*. 1. vyd. Editor Jan Bureš, Jiří Horáček. Praha: Galén, 2003, xxx, 870 s. ISBN 80-726-2208-0.
- COLMAN, Robert W. *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice*. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams, c2006, xxiv, 1827 p. ISBN 07-817-4996-4.
- ČIHÁK, R. Doporučení pro léčbu pacientů s fibrilací síní. In: [online]. *Klinika kardiologie IKEM*, Praha, 2014 [cit. 2015-03-26]. Dostupné z: <http://www.kardio.cz.cz/index.php?&desktop=clanky&action=view&id=83>
- DYLEVSKÝ, Ivan. *Funkční anatomie*. 1. vyd. Praha: Grada, 2009, 532 s. ISBN 978-80-247-3240-4.
- GUMULEC, Jaromír. Krvácivé komplikace a předávkování antikoagulační léčby. [online]. 2012, 26(2), s. 84-89 [cit. 2015-03-05]. Dostupné z: <http://www.klinikafarmakologie.cz/pdfs/far/2012/02/07.pdf>
- HRUŠKOVÁ, Jana. *Kardioblog*. [online]. [cit. 2014-11-21]. Dostupné z: <http://kardioblogie.blogspot.cz/>
- ISSA, Ziad, John MILLER a Douglas ZIPES. *Clinical arrhythmology and electrophysiology: a companion to Braunwald's heart disease*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2012. ISBN 978-145-5712-748.
- KALVACH, Z., Z. ZADÁK, R. JIRÁK, H. ZAVÁZALOVÁ a P. SUCHARDA. *Geriatric a gerontologie*. 1. vyd. Praha: Grada, 2004, 861 s. ISBN 80-247-0548-6.
- KARETOVÁ, Debora a Jan BULTAS. Antikoagulační léčba v ambulantní praxi. In: *Interní medicína pro praxi* [online]. II. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha, 2004 [cit. 2015-02-26]. Dostupné z: <http://www.internimediceina.cz/pdfs/int/2004/03/04.pdf>
- KARETOVÁ, Debora. Nová éra perorální antikoagulační léčby. In: [online]. 2012 [cit. 2015-03-10]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/nova-era-peroralni-antikoagulacni-lecby-464531>

KESSLER, Petr. Antikoagulační léčba v těhotenství. In: [online]. 2007 [cit. 2015-03-09]. Dostupné z: <http://www.thrombosis.cz/sources/guidelines-antikoagulace-tehotenstvi.pdf>

KITCHENS, Craig S, Craig M KESSLER a Barbara A KONKLE. *Consultative hemostasis and thrombosis*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2013, p. ISBN 978-145-5722-969.

KLENER, Pavel. *Vnitřní lékařství díl 1.: Kardiovaskulární onemocnění*. Dotisk. Praha: Karolinum Praha 1, 1997. ISBN 80-7066-802-4.

KNÁPEK, Miroslav. Multimediální trenažer plánování ošetrovatelské péče. [online]. 2010 [cit. 2015-03-02]. Dostupné z: <http://ose.zshk.cz/vyuka/terapie.aspx?tid=52>

KOHOUT, Pavel, Petr KESSLER a Lucie RŮŽIČKOVÁ. *Dieta při antikoagulační léčbě*. 1. vyd. Praha: Forsapi, 2007, 59 s. Stručné informace pro pacienty, sv. 1. ISBN 978-80-903820-1-5.

KRÁL, Michal. Moderní trendy v antiagregační terapii ischemického iktu. In: *Podstgraduální medicína* [online]. 2015 [cit. 2015-02-10]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/moderni-trendy-v-antiagregacni-terapii-ischemickeho-iktu-477773>

LUKL, Jan. *Fibrilace síní*. 1. vyd. Praha: Grada, 2009, 268 s. ISBN 978-802-4727-684.

MALÁ, Michaela, Hana KNEŘOVÁ a Marie KRATOCHVÍLOVÁ. *Antikoagulační léčba u nemocného s hlubokou žilní trombózou* [online]. [cit. 2014-11-15]. Dostupné z: <http://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2008/03/11.pdf>

MALÁ, Michaela, Hana KNEŘOVÁ a Marie KRATOCHVÍLOVÁ. *Medicína pro praxi: Antikoagulační léčba u nemocného s hlubokou žilní trombózou*. 2008, 5(3), s. 133-135. Dostupné z: <http://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2008/03/11.pdf>

MAREK, Josef. *Farmakoterapie vnitřních nemocí*. 3., zcela přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2005, 773 s. ISBN 80-247-0839-6.

O'ROURKE, Robert A, Richard A WALSH a Valentí FUSTER. *Kardiologie: Hurstův manuál pro praxi*. 1. české vyd. Překlad Hana Pospíšilová. Praha: Grada, 2010, xxxi, 767 s. ISBN 978-802-4731-759.

PECKA, M. Laboratorní monitorování antikoagulační léčby. [online]. 2006 [cit. 2015-03-04]. Dostupné z: http://www.thrombosis.cz/sources/Guidelines-Monitoring_antikoagulace_STH_III062.pdf

PECKA, Miroslav. *Laboratorní hematologie v přehledu*. Český Těšín: FINIDR, 2004. ISBN 80-866-8200-5.

PENKA, Miroslav a Eva SLAVÍČKOVÁ. *Hematologie a transfuzní lékařství*. 1. vyd. Praha: Grada, 2011, 421 s., 30, 8, 23 s. obr. příl. ISBN 978-802-4734-590.

RIEDLBAUCHOVÁ, Lucie. Fibrilace síní jako jedna z nejčastějších příčin mozkové mrtvice. In: [online]. [cit. 2014-11-21]. Dostupné z: <http://www.isenior.cz/zdravi/fibrilace-sini-jako-jedna-z-nejcastejsich-pricin-mozkove-mrtvice>

SILBERNAGL, Stefan a Agamemnon DESPOPOULOS. *Atlas fyziologie člověka*. 6. přeprac. a rozš. vyd. Praha: Grada, 2004, XII, 435 s. ISBN 80-247-0630-X.

SÚKL: *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. 2012 [cit. 2015-03-07]. Dostupné z: www.sukl.cz

ŠKODA, Ondřej. Antiagregační léčba po ischemické cévní mozkové příhodě. In: *Interní medicína* [online]. 2006. Dostupné z: <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2006/12/05.pdf>

ŠPINAR, Jindřich a Jiří VÍTOVEC. *Jak dobře žít s nemocným srdcem*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, 2007, 255 s. ISBN 978-802-4718-224.

ŠTEJFA, Miloš. *Kardiologie*. 3., přepr. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2007, xxxiii, 722 s. ISBN 978-802-4713-854.

ŠTÍPAL, Roman. *Základy vnitřního lékařství I*. Vyd. 1. Opava: Slezská univerzita v Opavě, Fakulta veřejných politik v Opavě, Ústav ošetrovatelství, 2012, 122 s. ISBN 978-80-7248-734-9.

VÍTOVEC, Jiří a Jindřich ŠPINAR. *Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění*. 2., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2004, 248 s. ISBN 80-247-0866-3.

VLČEK, Jiří a Daniela FIALOVÁ. *Klinická farmacie I*. 1. vyd. Praha: Grada, 2010, 368, [2] s. ISBN 978-802-4731-698.

VLČEK, Jiří a Daniela FIALOVÁ. *Klinická farmacie I*. 1. vyd. Praha: Grada, 2010, 368, [2] s. ISBN 978-802-4731-698.

VOJÁČEK, Jan. *Arteriální a žilní trombóza v klinické praxi*. 1. vyd. Editor Martin Malý. Praha: Grada Publishing, c2004, 276 s. ISBN 80-247-0501-X.

VOKURKA, Martin a Jan HUGO. *Praktický slovník medicíny*. 7., rozš. vyd. Praha: Maxdorf, 2004, xv, 490 s. ISBN 80-734-5009-7.

13 Seznam tabulek a obrázků

Seznam tabulek

Tabulka I: Číselné vyjádření počtu všech měřených pacientů v rámci Nemocnice České Budějovice, a.s. v lednu 2015 v závislosti na věku a pohlaví.....	32
Tabulka II: Číselné vyjádření počtu pacientů léčených warfarinem za leden 2015 v rámci Nemocnice České Budějovice, a.s. v závislosti na věku a pohlaví	34
Tabulka III: Počet i procentuelní vyjádření léčených pacientů v rámci Nemocnice České Budějovice, a.s. za leden 2015 s naměřenou hodnotou INR v intervalu od 1,5 do 2 včetně v závislosti na pohlaví a věku.....	34
Tabulka IV: Počet a procentuelní vyjádření léčených pacientů v rámci Nemocnice České Budějovice, a.s. za leden 2015 s naměřenou hodnotou INR nad horní hranici terapeutického rozmezí v závislosti na pohlaví a věku.....	35
Tabulka V: Počet a procentuelní vyjádření léčených pacientů v lednu 2015 v rámci Nemocnice České Budějovice, a.s. s naměřenou hodnotou INR v intervalu terapeutického rozmezí v závislosti na pohlaví a věku.....	36
Tabulka VI: Efektivita léčby u mužů v závislosti na věku pacienta.....	37
Tabulka VII: Efektivita léčby u žen v závislosti na věku pacientky	37

Seznam obrázků

Obrázek 1: Grafické znázornění počtu pacientů s naměřenou hodnotou INR v terapeutickém rozmezí.....	33
Obrázek 2: Procentuelní vyjádření efektivnosti indikované antikoagulační léčby v rámci Nemocnice České Budějovice, a.s.	38

Seznam zkratek

ACT	Aktivovaný koagulační čas
ACT	Aktivovaný koagulační test
ADP	Adenosindifosfát
AMP	Adenosinmonofosfát
APTT	Aktivovaný parciální tromboplastinový test
ASA	Acetylsalicylová kyselina
AT	Antitrombin
cAMP	Cyklický adenosinmonofosfát
DP	Dipyridamol
ECT	Ecarinový test
F	Koagulační faktor
Fb	Fibronectin
Fbg	Fibrinogen
FDP	Fibrindegradační produkty
GB	Glykoproteinový receptor
iCMP	Ischemická cévní mozková příhoda
ICHDK	Ischemická choroba dolních končetin
ICHS	Ischemická choroba srdeční
INR	Mezinárodní normalizovaný poměr
LMWH	Nízkomolekulární heparin
NO	Oxid dusný
NOAC	Nová antikoagulancia
PAI	Inhibitor aktivátorů plazminogenu
PH	Protamin hydrochlorid
PT	Protrombinový test

TEN	Trombo-embolická nemoc
TF	Tkáňový faktor
t-PA	Tkáňový aktivátor plazminogenu
TXA ₂	Thromboxan A2
UFH	Nefracinovaný heparin
vWF	Von Willebrandův faktor