

Poruchy zrážania krvi - I Opakovanie a doplnenie fyziológie

Prednášky z patologickej fyziológie

© Oliver Rácz, 2006 – 2017

5.3.2017

koag17s

1

Systém hemostázy

- Udržiava krv v tekutom stave
- Zabezpečuje lokálnu tvorbu zrazeniny pri porušení cievnej steny
- Zabezpečuje integritu cievnej steny
- Spolupráca buniek cievnej steny, trombocytov, iných krvných buniek, koagulačných/antikoagulačných faktorov a fibrinolytického systému
- Nehemostatické funkcie systému
 - Zápal, imunita, metabolizmus glukózy a lipidov, angiogenéza, atď

5.3.2017

koag17s

2

História

Krvácanie po cirkumcízii - Talmud (hemofília)

Schmidt 1861 - Morawetz 1905

- I. Tromboplastín
- II. Trombín
- III. Fibrinogén
- IV. Vápnik

1937 Quick, laboratórne metódy

1950 - 1959 DIC, Hardaway, McKay

1964 MacFarlane, Davie, Ratnoff - klasická kaskáda

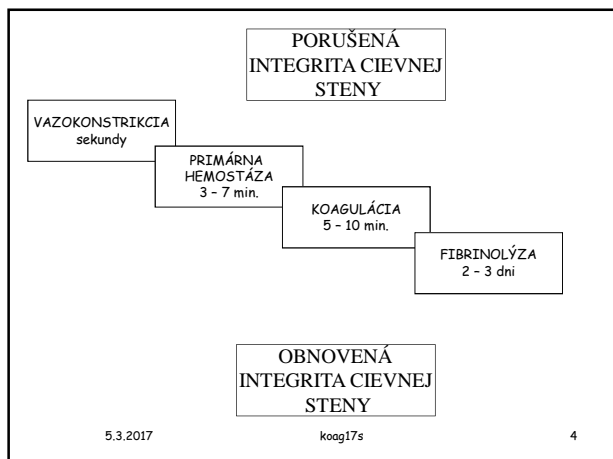
1974 Úloha vitamínu K

XXI. storočie - nová koncepcia, molekulová podstata ochorení

5.3.2017

koag17s

3



Opakovanie a doplnenie fyziológie

- Klasická fyziológia hemostázy (faktory, trombocyty), **nová koncepcia koagulácie**
- Podstata funkcie koagulačných faktorov a úloha vitamínu K pri zrážaní krvi
- Premena fibrinogénu na fibrín a fibrinolýza

5.3.2017 koag17s 5

I	Fibrinogén ⇒fibrín	
II	Protrombín ⇒trombín	vit K
III	Tkanivový faktor (tromboplastín)	
IV	Ca ²⁺	
V	Proakcelerín ⇒akcelerín	
VII	Prokonvertín ⇒konvertín	vit K
VIII	Antihemofilný globulín	
IX	Christmasov faktor	vit K
X	Stuartov faktor	vit K
XI	Plasma tromboplastin antecedent (PTA)	
XII	Hagemanov faktor (???)	
XIII	Fibrin stabilizujúci faktor (FSF)	
	Prekalikrein ⇒kalikrein	
	von Willebrandov faktor	
	High & low molecular weight kininogen (HMK, LMK)	

5.3.2017 koag17s 6

Základný princíp - proteolytická kaskáda

- 7 faktorov patrí ku skupine serínových proteáz (ale aj niektoré antikoagulačné faktory)
- Kaskádová aktivácia - amplifikácia a možnosť regulácie
- Príklad: premena protrombínu na trombín aktivovaným X. faktorom

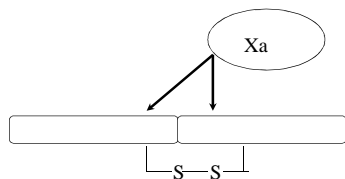
5.3.2017

koag17s

7

Základný princíp - proteolytická kaskáda

- Príklad: premena protrombínu na trombín aktivovaným X. faktorom



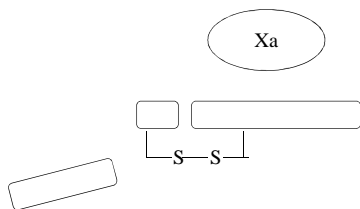
5.3.2017

koag17s

8

Základný princíp - proteolytická kaskáda

- Príklad: premena protrombínu na trombín aktivovaným X. faktorom



5.3.2017

koag17s

9

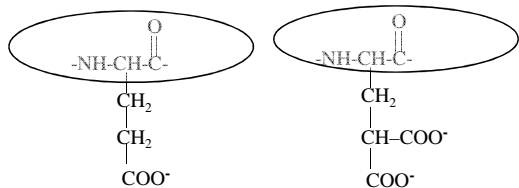
Čo robí vitamín K ?

- Experiment - potkany bez vitamínu K
- PIVKA = protein induced in vitamin K absence
- Afunkčný protrombín
- Vitamín K je kofaktorm glutamátkarboxylázy
- Katalyzuje premenu kys. glutámovej na γ -karboxyglutamát
- Dve COO^- viažu Ca^{2+}
- V protrombíne je ich 10
- Dikumarol a warfarin sú inhibítory enzýmu

5.3.2017

koag17s

10

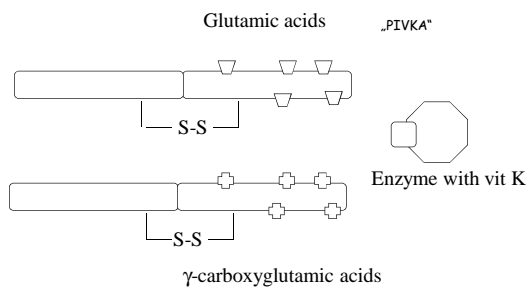


5.3.2017

koag17s

11

Postsynthetic modification of coagulation factors



5.3.2017

koag17s

12

Nová koncepcia

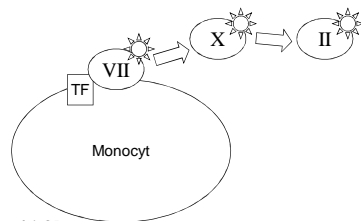
- Iniciácia - minimálna premena protrombínu na trombín (bez zrazeniny)
- Amplifikácia
- Terminácia
- Pochybnosti o in vivo úlohe „kontaktného“ systému (XII)

5.3.2017

koag17s

13

Iniciácia zrážania krvi



TF = FIII, (tromboplastín) CD142

5.3.2017

koag17s

14

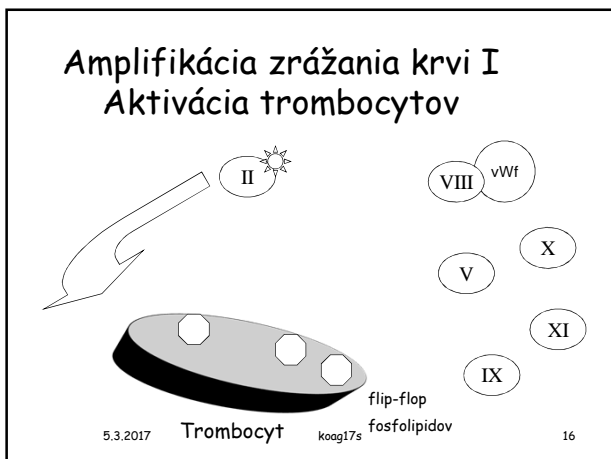
Tkanivový faktor

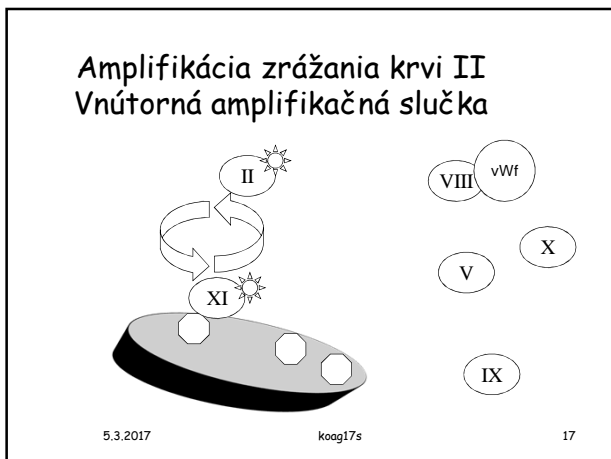
- TF = FIII, tromboplastín, CD142.
- 47 kD transmembránový proteín, z rodiny cytokínových receptorov.
- Exprimovaný predovšetkým na monocytoch, na hladkej svalovine a fibroblastoch v subendotelovej oblasti ciev, perivaskulárne, ale málo na endotelových bunkách.
- Aj v mozgu na astrocytoch, pľúcach, adipocytoch, placentе a inde.
- Široká škála aktivátorov a inhibítorov expresie.

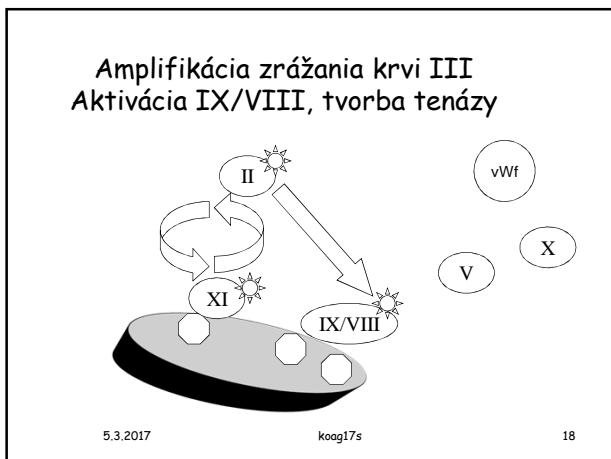
5.3.2017

koag17s


15

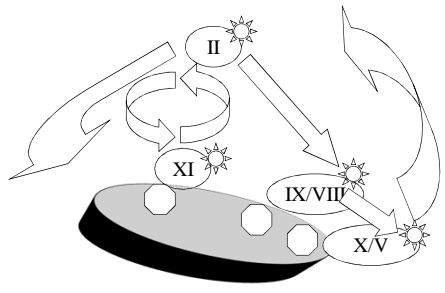






Amplifikácia zrážania krvi IV tvorba protrombinázy





5.3.2017 koag17s 19

Amplifikácia a terminácia

- Aktivácia trombocytov - cez receptor PAR-1 presun fosfolipidov na vonkajší povrch membrány
- Aktivácia XI - vnútorná amplifikačná slučka
- Aktivácia IX a VIII - tvorba komplexu, TENÁZA
- Tenáza aktivuje X a V - PROTROMBINÁZA
- Tvorba veľkého množstva trombinu
- Premena fibrinogénu na fibrín
- Tvorba krížových väzieb vo fibríne (XIII)

5.3.2017 koag17s 20

Amplifikácia a terminácia

- Aktivácia trombocytov - cez receptor PAR-1 presun fosfolipidov na vonkajší povrch membrány
- Aktivácia XI - vnútorná amplifikačná slučka
- Aktivácia IX a VIII - tvorba komplexu, TENÁZA
- Tenáza aktivuje X a V - PROTROMBINÁZA
- Tvorba veľkého množstva trombinu
- Premena fibrinogénu na fibrín
- Tvorba krížových väzieb vo fibríne (XIII)

5.3.2017 koag17s 21

Revízia kontaktného systému

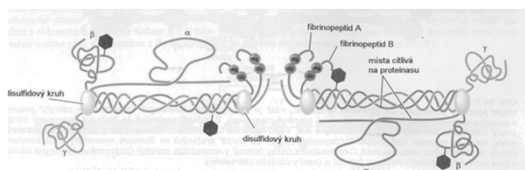
- John Hageman (deficit XII) zomrel v roku 1968 na trombembóliu po úraze panvy
- *Asi nečítal učebnice fyziológie*
- A s ním celá koncepcia kontaktného systému
- Dnešný názor na kinínový a kalikreínový systém
 - Modulácia zápalovej reakcie
 - Regulácia mikrocirkulácie a permeability kapilár
 - Fibrinolytický účinok
 - Antiagregačný účinok
 - Metabolický účinok - glukóza a lipidy

5.3.2017

koag17s

22

Štruktúra fibrinogénu



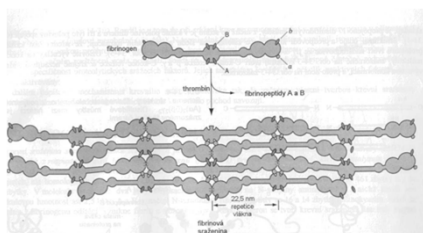
Dvakrát tri reťazce - α , β a γ
 Proteolytické odstránenie fibrinopeptidov A a B
 Polymerizácia

5.3.2017

koag17s

23

Vznik fibrínu - polymerizácia

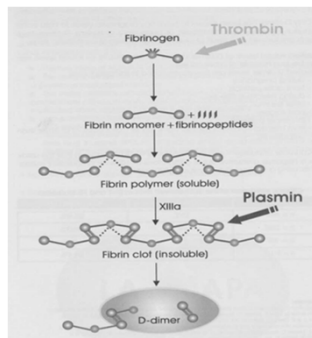


5.3.2017

koag17s

24

Stabilizácia fibrínu a fibrinolýza



5.3.2017

koag17s

25

Antikoagulačný systém

- Serpíny - inhibítory proteáz
 - Inhibitor systému iniciácie TFPI
 - Antitrombín (III)
- Proteín C spolu s proteínom S a trombomodulínom inhibujú amplifikáciu - proteolytická degradácia V a VIII
- Blokáda fosfolipidov na povrchu buniek - anexín V

5.3.2017

koag17s

26

Fibrinolytický - plazminogénový systém - 1

- Plazminogén - 92 kDa glykoproteín
 - 5 domén špecifické na väzbu na fibrín a povrch buniek
 - katalytická doména, dvojtupňová aktivácia autokatalytickou proteolýzou a aktivátormi na aktívny plazmín
- Plazmín degraduje fibrínové koagulum a...
 - moduluje funkciu doštičiek (inhibuje)
 - moduluje funkciu monocytov, reguluje zápal
 - moduluje funkciu endotelu a reguluje angiogénézu
 - zasahuje do reparačných pochodov a do hojenia rán
 - zasahuje do metabolizmu tukového tkaniva
 - vplyv na fertilitu a na metastázovanie nádorov

5.3.2017

koag17s

27

Fibrinolytický - plazminogénový systém - 2

- Tkanivový aktivátor plazminogénu - tPA
 - proteáza, mení PLG na plazmín
 - tvorí sa predovšetkým v endotelových bunkách (tkanivová/orgánová špecificita)
 - má krátky polčas, inaktivácia tvorbou komplexu s PAI-1
 - Stres, telesná aktivita, adrenalín, vazopresín - zvyšujú tPA. Diurnálny rytmus - max. večer
 - (PAI opačne)
 - Gén na ch. 8, polymorfný s dopadom na aktivitu

5.3.2017

koag17s

28

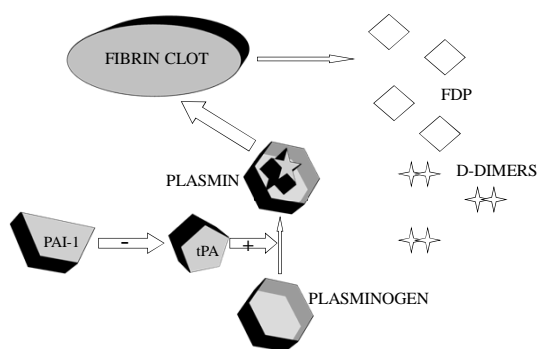
Fibrinolytický - plazminogénový systém - 3

- Urokinázový aktivátor - uPA
 - podobná bielkovina ako tPA
 - vzniká v tubuloch obličiek, zodpovedá za priechodnosť močových ciest
 - aj v cirkulácii
 - funkcie ako tPA
- Inhibitor tPA - PAI-1
 - veľmi vysoká individuálna variabilita daná polymorfizmami a metabolickými faktormi (obezita)

5.3.2017

koag17s

29



5.3.2017

koag17s

30

Poruchy zrážania krvi - II Základné princípy diagnostiky

Prednášky z patologickej fyziológie

© Oliver Rácz, 2006 – 2017

5.3.2017

koag17s

31

Základné princípy diagnostiky I

Rumpel-Leede, test fragility kapilár
Čas krvácania (štandardizované metódy!)

norma: 4 - 6 min.; patol.: > 10 min.

Zrážací čas celej krvi (Lee-White)

norma: 4 - 8 min.

Počet doštičiek (automatické analyzátory)

- norma: $140 - 440 \cdot 10^9/l$
- $100 \cdot 10^9/l$ - trombocytopenia
- $50 \cdot 10^9/l$ - riziko dlhšieho krvácania po úrazoch
- $40 \cdot 10^9/l$ - spontánne krvácanie (alebo ani nie)
- $10 \cdot 10^9/l$ - nebezpečenie fatálneho krvácania (GIT, NS)

5.3.2017

koag17s

32

Základné princípy diagnostiky II testy koagulácie - princíp

- 1. krok: Antikoagulovaná krv (väzba Ca^{2+} citrátom);
- 2. krok: Odstránenie buniek a doštičiek (centrifugácia)
- 3. krok: Pridanie nadbytku Ca^{2+} a aktivátorov k plazme
- 4. krok: Meranie času do vytvorenia fibrínových vlákien
- Vyjadrenie výsledkov
 - A. v sekundách
 - B. v relatívnych jednotkách oproti norme (čas pacienta/čas kontroly)
 - C. INR = International Normalized Ratio

5.3.2017

koag17s

33

Základné princípy diagnostiky III testy koagulácie - príklady

Protrombínový čas

Kontrola orálnej antikoagulačnej liečby (OAC - Quick)

Plazma + Ca^{2+} + tkanivový tromboplastin

Norma: 11 - 15 sec

Faktory potrebné: VII a X, V, II

APTT = activated partial tromboplastin time

Test vnútornej cesty koagulácie

plazma + Ca^{2+} + kaolin (negat. náboj) + fosfolipid (aktivátor)

Norma: 35 - 45 sec.

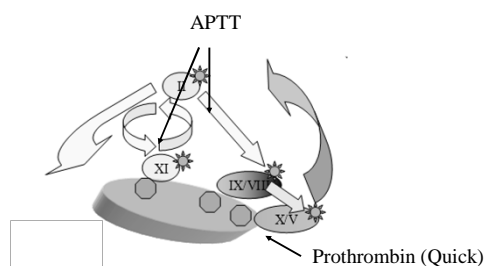
Faktory potrebné: XI, IX a VII, X, V, II

5.3.2017

koag17s

34

Prothrombin and APTT assay



5.3.2017

koag17s

35

Základné princípy diagnostiky IV testy koagulácie - iné vyšetrenia

- Koncentrácia fibrinogénu (2 - 4 g/l)
- Fibrín a fibrinogén degradačné produkty
- D-dimér, degradačný produkt fibrínovej siete plazmínom
 - pri diagnostike DIC
 - pri vylúčení diagnózy hlbokkej žilovej trombózy a pľúcnej embolizácie (hranica 500 $\mu\text{g/l}$)
- Špeciálne vyšetrenia - agregometria, adhezivita trombocytov
- Priame meranie faktorov
- Stanovenie polymorfizmov, mutácií

5.3.2017

koag17s

36

Poruchy zrážania krvi - III Najdôležitejšie poruchy zrážania

Prednášky z patologickej fyziológie

© Oliver Rácz, 2006 – 2017

5.3.2017

koag17s

37

Osnova

1. Základná klasifikácia porúch koagulácie a hemostázy
2. Symptomatológia
3. Poruchy primárnej hemostázy - trombocytopénie a trombocytopátie
4. Poruchy koagulácie
5. Vaskulárne purpury
6. Diseminovaná intravaskulárna koagulácia - DIC

5.3.2017

koag17s

38

Klasifikácia

- A. HEMORAGICKÉ DIATÉZY
 - A1. PORUCHY DOŠTIČIEK
 - A2. KOAGULOPÁTIE
 - A3. PORUCHY CIEVNEJ STENY
(V každej skupine dedičné a získané formy)
- B. TROMBOEMBOLICKÉ CHOROBY
 - Kongenitálna trombofília
 - Získaná trombofília
 - Vzťah koagulácie a aterosklerózy
- C. DISEMINOVANÁ INTRAVASKULÁRNA KOAGULÁCIA

5.3.2017

koag17s

39

Trombocytopénia

Tri mechanizmy:

- A. Nedostatočná produkcia megakaryocytov
- B. Zvýšená deštrukcia trombocytov
- C. Abnormálna distribúcia trombocytov v cirkulácii

5.3.2017

koag17s

40

Trombocytopénia

A. Nedostatočná produkcia megakaryocytov

- Poškodenie kostnej drene: lieky, chemikálie, radiácia, infekcia, nádory, leukémia, fibróza
- Vrodená - dedičná nedostatočnosť drene
- Deficit kobalamínu a kys. listovej

5.3.2017

koag17s

41

Trombocytopénia

B. Zvýšená deštrukcia trombocytov

Autoimunita - Idiopatická trombocytopenická purpura (ITP)

pri fetálnej/maternálnej inkompatibilite

DIC

Umelé srdcové chlopne

- Distribúcia

Pri splenomegálii a hypersplenizme

5.3.2017

koag17s

42

Trombocytopátie

- A. Kongenitálne
 - Trombasténia - m. Glanzman AR dedičnosť, nedostatočná agregácia doštičiek
- B. Získané
 - Dlhodobá aplikácia kys. acetylsalicylovej, fenylobutazónu
 - Urémia

5.3.2017

koag17s

43

Vrodené koagulopátie

- Hemofília A (1/10 000)
 - Nepredvídateľné fluktuácie klinického priebehu
 - Pomalé, dlhotrvajúce a opakované krvácania
 - Krvácanie do vnútorných orgánov
 - Intrakraniálne krvácanie (môže byť fatálne)
 - Chronická anémia, ikterus
 - Ťažké poškodenie kĺbov
- Hemofília B (IX- XR) C (XI - AR), miernejšie

5.3.2017

koag17s

44

Koncentrácia f. VIII a príznaky

Koncentrácia, µg/l	Príznaky
100 – 50	
50 – 30	Silné – dlhé krvácanie pri veľkých úrazoch
30 – 5	Dlhšie krvácanie pri operáciách a menších úrazoch
5 – 1	Silné krvácanie pri malých úrazoch
<1	Spontánne krvácanie

5.3.2017

OPAKOVAŤ GENETIKU

koag17s

45

von Willebrand

- V minulosti považovaná za miernu formu hemofílie
- vWf = veľká bielkovina, podjednotky
- Tvorí sa v bunkách endotelu a v megakaryocytoch
- Funkcie - spojenie poškodeného endotelu s trombocytmi, vzájomná adhézia trombocytov
- stabilizuje faktor VIII.
- Koncentrácia je najvyššia u AB, najnižšia u O.

5.3.2017

koag17s

46

von Willebrand

- Deficit až u 1-3 % populácie, väčšinou asymptomaticky
- Pri kumulácii rôznych faktorov (napr. podávanie kys. acetylsalicylovej) sa môže prejaviť krvácaním zo slizníc, po extrakcii zubov, menorágiou.
- Viac typov I, IIa, IIb, III.
- Lieči sa podávaním analógov vazopresínu

5.3.2017

koag17s

47

Získané koagulopatie

- Vitamin K deficit
 - Výskyt: novorodenci, malabsorpcia, obštrukčný ikterus, etc.
- Antikoagulačné lieky
 - Dikumarolové deriváty (antivitamín K):
 - Heparín (aktivátor antitrombínu, inaktivácia, X, IX & XI)
 - Streptokináza
- Choroby pečene Najčastejšia príčina zvýšenej krvácanosti v praxi! Nízka hladina fibrinogénu a iných faktorov

5.3.2017

koag17s

48

Vaskulárne purpury

- Pomerne časté - nie všetky radíme k hemoragickým diatézam, napr.:
- „vyrážky“ pri detských infekčných ochoreniach
- senilná purpura
- skorbut - deficit vitamínu C
 - Chýbná tvorba kolagénu (porucha syntézy hydroxyprolínu) a abnormálna funkcia doštičiek. Krvácanie do kože (perifolikulárne), svalov, GIT, hematúria. Opuch a krvácanie z ďasien. Hyperkeratóza kože.

5.3.2017

koag17s

49

Vrodené vazopatie

- Hereditárna hemoragická teleangiectázia (m. Osler-Weber-Rendu), AD, k. sk. 0
 - Epistaxis, teleangiectázie
 - Anémia, DIC, cirhóza pečene
 - Chýbanie elastických vlákien v cievnej stene
- Iné poruchy spojiva
- Marfan - Lincoln, Ehlers-Danlos - Paganini

5.3.2017

koag17s

50

Diseminovaná intravaskulárna koagulácia, DIC

- Konzumpčná koagulopatia
- Život ohrozujúca sekundárna porucha hemostázy (**Death Is Coming !**)
- *Disseminated Intellectual Confusion*
- Generalizovaná aktivácia hemostázy
- Trombóza a krvácanie naraz, ťažká hypoxia orgánov

5.3.2017

koag17s

51

DIC - príčiny

- Ťažké komplikácie gravidity: Embolizácia plodovou vodou, abruptio placentae, preeklampsia, eklampsia
- Sepsa a septický šok a závažné infekcie: väčšinou G- infekcie (endotoxín), meningococci, pneumococci, plasmodium malariae
 Sy Waterhouse-Friederichsen pri meningitíde
- Neoplastická choroba: Ca pľúc, žalúdka, prsníka, prostaty, štítnej žľazy, leukémia

5.3.2017

koag17s

52

DIC - príčiny

- Zlyhanie pečene
- Akútna hemolýza z rôznych príčin (inkompatibilná transfúzia)
- Trauma (hemoragický šok, operácie, úpal)
- Rejekcia transplantovaných orgánov
- Uštipnutie jedovatými hadmi (v tropoch)

Penka a spol.: viac ako 50

5.3.2017

koag17s

53

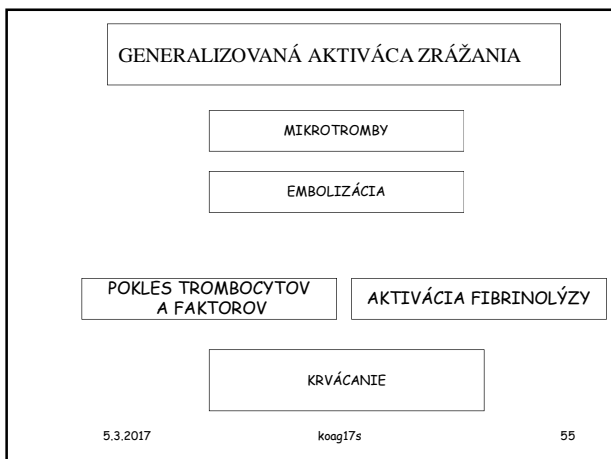
Patogenéza DIC

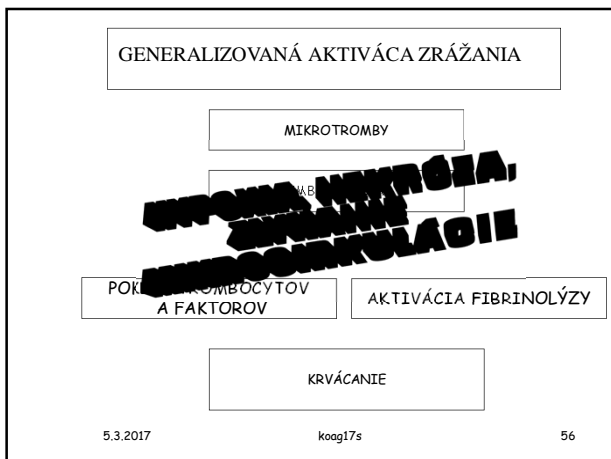
- A. Generalizovaná aktivácia koagulácie
- B. Tvorba trombov (vznik trombínu, aktivácia doštičiek)
 Mikrotromby v cirkulácii
 Ukladanie mikrotrombov v orgánoch, porucha ich funkcie
- C. Znížená hemostáza
 Aktivácia fibrinolytického systému
 Pokles počtu trombocytov a hladiny koagulačných faktorov
- D. Krvácanie do orgánov.
- E. Porucha nehemostatických funkcií systému zrážania krvi

5.3.2017

koag17s

54





Riziko vzniku a rozhodujúce faktory

- Ťažká trauma 50 - 70 %
- Pôrodnice komplikácie ≅ 50 %
- G negatívna sepsa 30 - 50 %
- Nádory 15 - 20 %
- Veľký hemangióm ≅ 25 %

> 1/3000 novorodencov
 > 1/900 dospelých hospitalizovaných chorých
 > 65 % mortalita !!!

Intenzita a trvanie vyvolávajúcej príčiny
 Stav pečeneňého parenchýmu
 Stav endotelu
 Stav kostnej drene

5.3.2017 koag17s 57

Príznaky a formy

- ischémia, gangréna prstov;
- krvácanie (napr. po injekciách);
- kortikálna & tubulárna nekróza obličiek, anúria;
- hemoragický infarkt nadobličiek - sy Waterhouse-Friderichsen;
- hemolytická anémia, hemoglobinúria;
- paralýza nervov; atď.

- *Nie je to len porucha hemostázy*
- *Akútny (fulminantný) alebo subakútny začiatok*
- *Kompenzované, dekompenzované a manifestné štádium (high-grade, low-grade)*

5.3.2017

koag17s

58

Kazuistika

Parameter	pred	začiatok	DIC!
Th	200	60	20
Quick	12	12	23
aPTI	35	35	63
Fibrinogén	3,0	1,5	0,5
FDP	negat	+	+++

5.3.2017

koag17s

59

Poruchy zrážania krvi - IV Trombofília, venózný trombembolizmus a pľúcna embólia

© Oliver Rácz, 2006 – 2017

5.3.2017

koag17s

60

Trombóza, trombembólia, trombofília

- *Jeden z veľkých problémov medicíny (Szollár, Patofyziológia, 1993)*

- **Faktory**

- endotel (ateroskleróza, zápal)
- trombocyty
- koagulácia pro a kontra, fibrinolýza
- cirkulácia (stáza)

- **Formy**

- venózna trombóza
- artériová (IM)
- intrakardiálna (mitrálna stenóza)
- difúzna (DIC)

- Okluzívne - nonokluzívne tromby

- **Embólie** - pľúca, mozog, paradoxná embólia, mikroembolizácia...

5.3.2017

koag17s

61

Incidencia VTE celkovo a podľa veku

V EU zomrie ročne

- 53,599 ľudí pri dopravných nehodách
- 63,636 mužov na rakovinu prostaty
- 86,831 žien na rakovinu prsníka
- **543,454** ľudí v dôsledku VTE

> VÝSKYT V CHIRURGIÍ

- > Všeobecná chirurgia, gynekológia a urológia: 15-40 %
- > Náhraďa bedrového kĺbu 40-60 %
- > Väčší úraz 40-80 %

RIZIKO PODĽA VEKU

Do 20 rokov 1/100 000

20 - 40 1/10 000

Nad 70 1/100 !!??

Prečo otázniky? Genetické pozadie!

1/10 000 je 1/10 a 1/1 000 000

5.3.2017

koag17s

62

Trombofília - komplexná choroba

- > Imobilizácia
- > Stáza krvi (srdce) ✓ DEFICIT ANTIKOAGULAČNÝCH FAKTOROV
- > Varixy
- > Obezita
- > Zápaly
- > Gravidita, hormonálna antikoncepcia ✓ ZVÝŠENÁ AKTIVITA PROKOAGULAČNÝCH FAKTOROV
- > Trauma, popáleniny ✓ ZNÍŽENÁ AKTIVITA FIBRINOLÝZY
- > Maligné nádory
- > Lieky
- > Vek

5.3.2017

koag17s

63

Trombofília - komplexná choroba - gény

- 1965 Egerberg, deficit antitrombínu III
- 1980 Deficit proteínu C
- 1994 Faktor V Leiden
- 2000 Polymorfizmus génu pre protrombín (G20210A)
- Vysoká aktivita faktora VIII u 11 % ľudí európskej etnicity - závislosť od krvných skupín

5.3.2017

koag17s

64

Trombofília - komplexná choroba - výskyt mutácií a polymorfizmov

- Deficit antitrombínu III 0,2
- Deficit proteínu C 0,8
- Deficit proteínu S 1,3
- Faktor V Leiden 3 !!!
- Protrombín (G20210A) 2,3 !!!
- A ešte aj kombinácia je možná!

5.3.2017

koag17s

65

Rezistencia na APC

Geneticky podmienená

- Faktor V Leiden (R506Q), 2 - 10 % európskej populácie, geografický gradient.
- Je aj F V Cambridge a Hongkong

Polymorfizmus génu pre proteín C a génov väčšiny faktorov hemostázy

Funkčná APC rezistencia

- Vzostup f VIII a pokles PS počas gravidity, pri hormonálnej antikoncepcii, zápaly, obezita, nádoroch

5.3.2017

koag17s

66

Krvácanie vs zrážanie !

- ❑ Hemofília: 1/10 000 (Sk 400)
- ❑ Ostatné (nízke Th) nie sú také zriedkavé, ale nemusia sa manifestovať (vWd)
- ❑ Trombofília až 1/10 u starších, obéznych chorých ľudí
- ❑ EU viac ako 540 000 úmrtí, nedg, neskorodg, chybnedg!!!

5.3.2017

koog17s

70

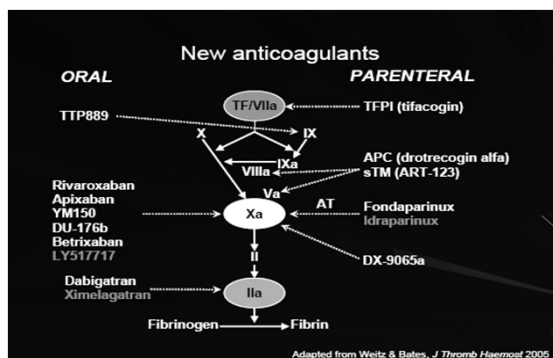
Odbočka do kardiológie cielená antikoagulácia

- Klasicky - heparín (1922 Howell) a antagonisti vitamínu K (dikumarol z baktérií, príčina úhynu zvierat zo skazeného sena)
 - Nové
 - Nízkomolekulové heparíny 1980
 - Inhibícia trombínu (IIa)
 - Inhibícia Xa, IXa, VIIa, Via
(fondaparinux, rivaroxaban, dabigatran, argatroban, lepirudin...)
- Drahé a nie vždy je k dispozícii antidotum

5.3.2017

koog17s

71



Použitá literatúra

Galajda P, Mokáč M: Poruchy hemostázy pri diabetus mellitus. Martin 2001

Penka M a spol.: Diseminovaná intravaskulárna koagulácia (DIC). Grada - Avicenum Praha, 2003

Kozák T: Hematologie. In Anděl M a spol. (Eds.) Vnitřní lékařství IIIb. Karolinum a Galén Praha, 2001

McKenzie S B (Ed.) Textbook of hematology. Williams & Wilkins Baltimore, 2nd edition, 1996

5.3.2017

koag17s

73

Odporúčaná literatúra

Nečas a spol. Patologická fyziologie orgánových systémů I, 92 - 116

vaskulopatie

trombocytopénia (a trombopoetín),
kazuistika

trombocytopátia (v. Willebrand)

koagulopátie vrátane DIC

hyperkoagulačné stavy

5.3.2017

koag17s

74
