

Vaskulárna medicína

S3
2010

www.solen.sk

ISSN 1338-0214

ABSTRAKTY

XVII. SLOVENSKO-ČESKÁ KONFERENCIA O HEMOSTÁZE A TROMBÓZE

S MEDZINÁRODNOU ÚČASŤOU

20. – 22. máj 2010, Martin

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Generálni sponzori



Hlavní sponzori



SIEMENS

Osobitný sponzor



Sponzori



DIAGNOSTICA a.s.

GRIFOLS



Vystavovatelia:

AMGEN Switzerland AG Slovakia, o.z.z.o.

Baxter AG, o.z.

BIOGENIX s.r.o.

BIOHEM spol. s.r.o.

Celgene s.r.o.

Exbio Olomouc s.r.o.

Genzyme Czech s.r.o.

IMUNA PHARM, a.s.

MEDESA SK s.r.o.

MEDSERVIS, s.r.o.

OCTAPHARMA AG, o.z.z.o.

Solen, s.r.o.

TIMED, s.r.o.

Organizátori ďakujú všetkým zúčastneným spoločnostiam za podporu podujatia.

UNIVERZITA KOMENSKÉHO, JESSENOVA LEKÁRSKA FAKULTA V MARTINE
 NÁRODNÉ CENTRUM HEMOSTÁZY A TROMBÓZY V MARTINE
 SLOVENSKÁ SPOLOČNOSŤ PRE HEMOSTÁZU A TROMBÓZU
 PRACOVNÍ SKUPINA PRO HEMOSTÁZU A TROMBÓZU ČESKÉ HEMATOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI
 ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ
 SLOVENSKÁ KOMORA SESTIER A PÔRODNÝCH ASISTENTIEK
 SLOVENSKÁ KOMORA LABORANTOV, ASISTENTOV A TECHNIKOV
 MARTINSKÁ FAKULTNÁ NEMOCNICA
 MESTO MARTIN

XVII. SLOVENSKO-ČESKÁ KONFERENCIA O HEMOSTÁZE A TROMBÓZE

S MEDZINÁRODNOU ÚČASŤOU



MARTIN, SLOVENSKÁ REPUBLIKA

20. – 22. máj 2010



Vaskulárna medicína

Ročník 2, 2010, Suplement S3

Vychádza v spolupráci s:

- Slovenská angiologická spoločnosť SLS
- Slovenská spoločnosť cievnej chirurgie SLS
- Slovenská spoločnosť pre hemostázu a trombózu
- Pracovná skupina kardiovaskulárnej a intervenčnej rádiológie pri Slovenskej rádiologickej spoločnosti SLS

Hlavní editori:

prof. MUDr. Viera Štvrtinová, PhD.
prof. MUDr. Vladimír Šefránek, PhD.
prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc.

Redakčná rada:

MUDr. Ewald Ambrózy
doc. MUDr. Jozef Bulas, CSc.
MUDr. Katarína Dostálová
MUDr. Andrej Džupina
doc. MUDr. Štefan Farský, FESC, CSc.
prof. MUDr. Mária Frankovičová, PhD.
doc. MUDr. Ľudovít Gašpar, CSc.
MUDr. Monika Heizerová, PhD.
doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.
prof. MUDr. Peter Labaš, CSc.
MUDr. Peter Lipták
MUDr. Juraj Mačarič, PhD.
prof. MUDr. Július Mazuch, DrSc.
MUDr. Augustín Mistrík
MUDr. Peter Mondek, PhD.
prof. MUDr. Daniel Pella, CSc.
prof. MUDr. Peter Pontúch, CSc.
prof. MUDr. Igor Riečanský, CSc.
MUDr. Karel Roztočil, CSc.
MUDr. František Rusňák
doc. MUDr. Iveta Šimková, CSc.
MUDr. Ján Tomka, PhD, h. doc.
MUDr. Emil Tvrđík, PhD.
MUDr. Ivan Vulev, PhD.

Vydavateľ:

SOLEN, s. r. o., Bratislava

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Adresa redakcie:

SOLEN, s. r. o., Lovinského 16, 811 04 Bratislava
tel.: 02/5465 1381, fax: 02/5465 1384, redakcia@solen.sk

Redaktorka časopisu:

Magdaléna Žiaková, tel.: 02/ 5413 1380, ziakova@solen.sk

Šéfredaktor vydavateľstva:

Mgr. Roman Jazudek, jazudek@solen.sk

Grafická úprava a sadzba:

Martin Michalík, michalik@solen.sk

Obchodné oddelenie:

Mgr. Jana Chrenková, 02/5465 0648, chrenkova@solen.sk

Predplatné na rok 2010:

Predplatné za 4 čísla na rok 2010 je BEZPLATNÉ.
Časopis si môžete objednať na www.solen.sk,
e-mailom: distribucia@solen.sk, telefonicky: 02/ 5465 0649
faxom: 02/ 5465 1384

Registrácia MK SR pod číslom EV 3770/09

ISSN 1338-0214

Vychádza ako príloha časopisu Vaskulárna medicína.

Časopis je indexovaný v Slovenskej národnej bibliografii.

Citačný index: Vask. med., Supl.

Akákoľvek časť obsahu Vaskulárna medicína nesmie byť kopírovaná alebo rozmnožovaná s cieľom ďalšieho rozširovania akýmkoľvek spôsobom a v akejkoľvek forme (mechanickej, fotografickej, xerografickej či elektronickej) bez písomného súhlasu spoločnosti Solen, s.r.o., ako vlastníka autorských práv na území Slovenskej republiky. O zhotovovanie a zasielanie kópií stránok či jednotlivých článkov publikovaných v časopisoch spoločnosti Solen možno žiadať výlučne redakciu alebo spoločnosť Solen.

Vydavateľ nenesie zodpovednosť za údaje

a názory autorov jednotlivých článkov či inzerátov.

PREZIDENTI KONFERENCIE

Prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc.

Prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

ČESTNÍ PREZIDENTI KONFERENCIE

Doc. MUDr. Dušan Mištuna, PhD.

dekan Jesseniovej lekárskej Fakulty Univerzity Komenského v Martine

Prof. Jacek Musiał, MD, PhD.

generálny tajomník Európskej organizácie pre výskum trombózy

Prof. Helmut Sinzinger, MD, PhD.

generálny tajomník Dunajskej ligy proti trombóze a krváčavým ochoreniam

Doc. MUDr. Julián Hamžík, PhD.

riaditeľ Martinskej fakultnej nemocnice

Mgr. art. Andrej Hrnčiar

primátor mesta Martin

VEDECKÝ VÝBOR

Prof. Ernesto Novoa, MD, PhD.

Prof. MUDr. Miroslav Penka, PhD.

Doc. MUDr. Petr Dulíček, PhD.

Doc. MUDr. Mária Hulíková, PhD.

Doc. MUDr. Ján Staško, PhD.

Danijela Mikovic, MD, PhD.

Prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.

Prof. MUDr. Viera Štvrtinová, PhD.

MUDr. Miroslava Dobrotová, PhD.

Doc. RNDr. Miroslav Pecka, PhD.

Prof. MUDr. Anna Remková, DrSc.

MUDr. Jan Hudeček, PhD.

MUDr. Václav Procházka, PhD., MSc.

MUDr. Zdeňka Vorlová, CSc.

ORGANIZAČNÝ VÝBOR

MUDr. Juraj Chudej

MUDr. Lenka Bartošová

MUDr. Emília Flochová

MUDr. Pavol Hollý

RNDr. Jela Ivanková

MUDr. Renáta Pizurová

MUDr. Stanislava Rumanová, PhD.

Oľga Škvareková

Mgr. Ľubomíra Babinská

Kvetoslava Gregorová

MUDr. Peter Chudý

MUDr. Daniela Kotuličová

MUDr. Ivana Plameňová

Ing. Ingrid Škorňová

MUDr. Ľubica Váleková

ORGANIZAČNÝ SEKRETARIÁT



ROWEX, spol. s r.o., Hlaváčiková 39, Bratislava, 841 05

Kontakt: Tel. 02-6446 1470, tel./fax: 02-6446 2400

Mobil: 0903-762 668, 0903-762 671, e-mail: rowex@rowex.sk, www.rowex.sk

MIESTO KONANIA

Hotel Victoria, V. Žingora 9820, 036 01 Martin, Slovakia

ODBORNÝ PROGRAM

ŠTVRTOK, 20. 5. 2010

Kongresová sála A 20. máj 2010 – štvrtok

- 12.00 – 12.45 **SATELITNÉ SYMPÓZIUM
BOEHRINGER INGELHEIM**
**PRIAMA INHIBÍCIA TROMBÍNU
A JEJ UPLATNENIE V PREVENCII
TROMBOEMBOLICKÝCH PRÍHOD**
-
- Predsedníctvo: P. Kubisz, M. Penka, V. Štvrtinová*
- 1. DABIGATRANETEXILÁT – PRVÝ PERORÁLNY
PRIAMY INHIBÍTOR TROMBÍNU**
M. Penka (Brno, ČR)
 - 2. ŠTÚDIA RE-LY – ZAČIATOK NOVÉHO
POHĽADU NA PREVENCIU CMP U FP**
J. Dúbrava (Bratislava, SR)
 - 3. ŠTÚDIA RE-COVER – BUDÚCNOSŤ V LIEČBE VTE**
V. Štvrtinová (Bratislava, SR)

13.00 – 18.00 **POSTEROVÁ SEKCIA**

Kongresová sála B 20. máj 2010 – štvrtok

- 13.00 – 13.10 **OTVORENIE KONGRESU**
-
- P. Kubisz, J. Malý*
- 13.10 – 14.10 **POSTGRADUÁLNE PREDNÁŠKY I.
á 20 min**
-
- Predsedníctvo: M. Penka, M. Pecka, J. Hudeček*
- 1. FYZIOLOGICKÉ DĚJE V PRŮBĚHU AKTIVACE
KREVNÍ DESTIČKY**
*M. Pecka, J. Malý, P. Dulíček, P. Sadílek, I. Fátorová,
M. Váchová (Hradec Králové, ČR)*
 - 2. FREQUENCIES OF PLATELET GENE
POLYMORPHISMS ASSOCIATED WITH
ATHEROTHROMBOGENESIS**
J. Kvasnička (Praha, ČR)
 - 3. PORUCHY KREVNÍHO SRÁŽENÍ
U NEMOCNÝCH S MYELOPROLIFERATIVNÍM
ONEMOCNĚNÍM – JEJICH RIZIKA,
DIAGNOSTIKA A LÉČBA**
M. Penka (Brno, ČR)

Kongresová sála A 20. máj 2010 – štvrtok

- 14.20 – 15.20 **POSTGRADUÁLNE PREDNÁŠKY II.
á 20 min**
-
- Predsedníctvo: P. Kubisz, J. Staško, Z. Vorlová*
- 1. THE EUROPEAN NETWORK OF RARE
BLEEDING DISORDERS**
*D. Mikovic, L. Rakic, G. Jankovic, F. Peyvandi
(Serbia, Belgrade)*
 - 2. NOVÉ TRENDY V LÉČBĚ HEMOFILIE**
Z. Vorlová (Praha, ČR)
 - 3. VON WILLEBRANDOVA CHOROBA –
DIAGNOSTIKA A LÉČBA**
P. Smejkal, M. Penka (Brno, ČR)

Salónik 20. máj 2010 – štvrtok

- 14.00 – 15.30 **BRAINSTORMING HEMOSTÁZA
PREDNÁŠKY
á 10 min**
-
- Predsedníctvo: J. Hanáček, P. Račay*
- 1. REZISTENCIA NA AKTIVOVANÝ PROTEÍN C –
ANALÝZA KLINICKEJ MANIFESTÁCIE FAKTORA
V LEIDEN**
*I. Plameňová, M. Jeseňák, M. Dobrotová, J. Chudej,
L. Bartošová, J. Staško, P. Kubisz (Martin, SR)*
 - 2. MUTÁCIA PROTROMBÍNOVÉHO GÉNU 20210A
V ZDRAVEJ POPULÁCII A U TROMBOFILNÝCH
STAVOV**
*J. Chudej, I. Plameňová, P. Hollý, P. Chudý,
P. Bánovčin ml., L. Bartošová, D. Kotuličová,
J. Staško, P. Kubisz (Martin, SR)*
 - 3. ZMENY HEMOSTÁZY PRI MNOHOPOČETNOM
MYELÓME**
E. Flochová, J. Ivanková, P. Kubisz (Martin, SR)
 - 4. PORUCHY KOAGULÁCIE A FIBRINOLÝZY PRI
DIABETES MELLITUS 2. TYPU**
*P. Chudý, P. Kubisz, J. Staško, D. Kotuličová,
J. Chudej, J. Ivanková, P. Galajda, M. Mokáň
(Martin, SR)*

Kongresová sála A 20. máj 2010 – štvrtok15.45 – 16.30 **SATELITNÉ SYMPÓZIUM
SANOFI-AVENTIS****VENÓZNY TROMBOEMBOLIZMUS –
SPIACA HROZBA***Predsedníctvo: V. Štvrtinová, P. Maresch, P. Kubisz*

- 1. PREVENCIA VENÓZNEHO
TROMBOEMBOLIZMU V OPERAČNÝCH
ODBOROCH – REALITA NA SLOVENSKU**
P. Maresch (Bratislava, SR)
- 2. JE TROMBOPROFYLAXIA V INTERNISTICKÝCH
DISCIPLÍNACH V SÚLADE S ODPORÚČANIAMÍ?**
V. Štvrtinová (Bratislava, SR)
- 3. VRODENÉ TROMBOFILNÉ STAVY
A TROMBÓZA**
P. Kubisz, P. Hollý (Martin, SR)

Kongresová sála B 20. máj 2010 – štvrtok15.30 - 16.30 **SATELITNÉ SYMPÓZIUM NOVONORDISK
REKOMBINANTNÝ FAKTOR VIIa
A JEHO POTENCIÁL***Predsedníctvo: P. Kubisz, B. Kalnášová, M. Penka*

- 1. KLINICKÉ POUŽITIE rFVIIa**
*P. Kubisz, I. Plameňová, M. Dobrotová, J. Staško,
P. Hollý (Martin, SR)*
- 2. REKOMBINANTNÝ FAKTOR VIIa – MOŽNOSTI
POUŽITIA V AKÚTNEJ MEDICÍNE**
J. Firment (Košice, SR)
- 3. rFVIIa UP TO 2010**
M. Penka (Brno, ČR)

Kongresová sála A 20. máj 2010 – štvrtok16.45 – 18.00 **TROMBOFÍLIA A
á 10 min***Predsedníctvo: M. Dobrotová, M. Pecka, P. Dulíček*

- 1. FYZIOLOGICKÉ ZMĚNY V KREVŇÍ DESTIČKE
V PRŮBĚHU JEJÍ ADHEZE**
*M. Pecka, J. Malý, P. Dulíček, P. Sadílek, F. Vrbacký
(Hradec Králové, ČR)*
- 2. ETIOLOGIE TROMBÓZ MOZKOVÝCH SPLAVŮ
U ŽEN**
*M. Košťál jr., P. Dulíček, J. Malý, D. Krajičková,
F. Vrbacký (Hradec Králové, ČR)*
- 3. PROTROMBIN G20210A – VÝSKYT U ŽEN
S VENÓZNÍM TROMBOEMBOLIZMEM
V ČASOVÉ SOUVISLOSTI S UŽÍVÁNÍM
HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCIE**
P. Dulíček, J. Malý, M. Beránek (Hradec Králové, ČR)
- 4. KLINICKÉ VYUŽITÍ NĚKTERÝCH NOVÝCH
GENETICKÝCH TROMBOFILNÍCH MARKERŮ –
STRUČNÝ PŘEHLED, PRVÉ ZKUŠENOSTI**
M. Šimek, G. Kiricová, A. Kollárová (Nitra, SR)

**5. ZVÝŠENÁ HLADINA KOAGULAČNÍCH
FAKTORŮ JAKO RIZIKO TROMBOFILIE***J. Úlehlová, L. Slavík, V. Krčová, J. Procházková,
A. Hluší (Olomouc, ČR)***6. MĚŘENÍ GENERACE TROMBINU U PACIENTŮ
S TROMBOFILIÍ A JEHO MOŽNOSTI V PREDIKCI
TROMBOEMBOLICKÝCH KOMPLIKACÍ***A. Hluší, L. Slavík, J. Úlehlová, J. Procházková,
V. Krčová (Olomouc, ČR)***Kongresová sála B 20. máj 2010 – štvrtok**16.45 – 18.00 **TROMBOFÍLIA B
á 10 min***Predsedníctvo: J. Staško, P. Kessler, V. Krčová*

- 1. PROFYLAXE A LÉČBA ŽILNÍHO
TROMBOEMBOLIZMU U PACIENTŮ SE
ZHOUBNÝMI NÁDORY**
P. Kessler (Pelhřimov, ČR)
- 2. TROMBOFÍLIA A TEHOTNOST'**
*J. Staško, D. Kotuličová, L. Bartošová, J. Chudej,
P. Kubisz (Martin, SR)*
- 3. ODPORÚČANIA PRE PREVENCIU A LIEČBU
VENÓZNEHO TROMBOEMBOLIZMU
U PACIENTOV S MALIGNITOU**
*J. Chudej, P. Hollý, P. Chudý, D. Kotuličová, I. Plameňová,
R. Pizurová, J. Staško, P. Kubisz (Martin, SR)*
- 4. STANOVENÍ TROMBOGENNÍHO POTENCIÁLU
MIKROPARTIKULÍ V TĚHOTENSTVÍ**
*L. Slavík, M. Procházková, J. Úlehlová, J. Procházková,
A. Hluší (Olomouc, ČR)*
- 5. VYUŽITIE PLAZMATICKÉHO FIBRONEKTÍNU
V PREDIKCII VZNIKU PREEKLAMPSIE**
*K. Biskupská-Boďová, K. Biringner, M. Haško,
J. Ivanková, J. Staško, J. Danko (Martin, SR)*
- 6. POLYCYTÉMIA VERA U MLADEJ PACIENTKY
MANIFESTUJÚCA SA HLBOKOU VENÓZNOU
TROMBÓZOU – KAZUISTIKA**
P. Kružliak, A. Falát (Topolčany, SR)

Slovenské komorné divadlo 20. máj 2010 – štvrtok19.00 – 20.00 **SLÁVNOSTNÉ OTVORENIE KONGRESU
PRÍHOVORY****Prezidenti kongresu:***Prof. MUDr. P. Kubisz, DrSc., Prof. MUDr. J. Malý, CSc.***Čestní prezidenti konferencie:***Dekan JLF UK – Doc. MUDr. Dušan Mištuna, CSc.**Generálny tajomník Dunajskej ligy proti
trombóze a krvácajým ochoreniam –
Prof. Helmut Sinzinger, MD, PhD.**Generálny tajomník Európskej organizácie pre výskum
trombózy – Prof. Jacek Musiał, MD, PhD.**Riaditeľ MFN – Doc. MUDr. Julián Hamžík, PhD.**Primátor mesta Martin – Mgr. Art. Andrej Hrnčiar*

PIATOK, 21. 5. 2010**Stan 21. máj 2010 – piatok**08.00 – 18.00 **POSTEROVÁ SEKCIA****Posterová komisia:****M. Pecka, V. Krčová, J. Ivanková**

- P-01 NESKORÁ TROMBOTICKÁ A HEMORAGICKÁ KOMPLIKÁCIA U PACIENTA PO TRANSPLANTÁCII OBLIČKY**
T. Baltesová, L. Beňa, J. Rosenberger, M. Hulíková, E. Tóth, Š. Hulík, L. Špak, J. Radoňák (Košice, SR)
- P-02 PRIETOKOVO-CYTOMETRICKÉ VYŠERENIE TROMBOCYTOV U TEHOTNÝCH S PREEKLAMPSIOU**
L. Bartošová, J. Fedorová, P. Kubisz, K. Biskupská-Bodňová, J. Danko (Martin, SR)
- P-03 IMUNOADSORPCE V LÉČBE MYASTHENIA GRAVIS**
M. Bláha, J. Pitha, V. Bláha, M. Lánská, J. Malý, H. Langrová (Hradec Králové, ČR)
- P-04 NEBEZPEČÍ POKLESU HLADINY STATINŮ PO LÉČBE EXTRAKORPORÁLNÍ ELIMINACÍ LDL-CHOLESTEROLU**
M. Bláha, L. Nováková, V. Bláha, H. Vlčková, D. Solichová, P. Solich, M. Lánská (Hradec Králové, ČR)
- P-05 STAROSTLIVOSŤ O PACIENTA PO ORTOTOPICKEJ TRANSPLANTÁCII PEČENE S TROMBOTICKOU A NÁSLEDNE KRVÁCAVOU KOMPLIKÁCIU V POOPERATIONOM OBDOBÍ – KAZUISTIKA PACIENTA**
E. Čellárová, A. Wild, J. Valky, P. Kothaj, F. Hampl, J. Janek, S. Okapec (Banská Bystrica, SR)
- P-06 ZLYHANIE ANTIKOAGULAČNEJ LIEČBY – POPIS DVOCH PRÍPADOV**
M. Dobrotová, E. Haláková, J. Ivanková (Martin, SR)
- P-07 ANTIFOSFOLIPIDOVÝ SYNDRÓM AKO PRÍČINA TROMBOEMBOLICKÝCH PRÍHOD U MLADEJ ŽENY**
M. Fuchsbergerová, E. Milatová, Z. Podobová, A. Remková (Bratislava, SR)
- P-08 KLINICKÝ AUDIT K HODNOCENÍ EFEKTIVITY HEMOTERAPIE**
D. Galuszková, J. Galuszka, B. Sklár, T. Rous (Olomouc, ČR)
- P-09 REKOMBINANTNÝ FAKTOR VIIa V LIEČBE KRVÁCANIA V NESCHVÁLENÝCH INDIKÁCIÁCH – NAŠE SKÚSENOSTI**
P. Hollý, M. Dobrotová, P. Kubisz (Martin, SR)
- P-10 HEMATOLOGICKÉ KOMPLIKÁCIE U PACIENTOV PO TRANSPLANTÁCII OBLIČKY – VÝZNAM SPOLUPRÁCE S HEMOSTAZEOLÓGOM**
Š. Hulík, E. Tóth, P. Závacký, T. Baltesová, L. Beňa, M. Hulíková, J. Radoňák (Košice, SR)
- P-11 SPONGIOPLASTIKA KOSTNÉHO DEFEKTU A REGENERÁCIA POŠKODENÉHO**

TKANIVA CHRUPAVKY KOLENNÉHO KLBU AUTOLÓGNymi MEZENCHYMÁLNymi PROGENITOROVÝMI BUNKAMI U PACIENTA S HEMOFILIOU A

M. Hulíková, P. Cibur, J. Rosocha, J. Kubašovský, I. Mitró (Košice, SR)

P-12 STICKY PLATELET SYNDROME A POLYMORFIZMY GÉNU GPVI

J. Ivanková, M. Škereňová, M. Dobrotová (Martin, SR)

P-13 FIBRINOGEN OSTRAVA I A OSTRAVA II

R. Kotlín, J. Sutttnar, T. Riedel, B. Blažek, J. E. Dyr (Praha, ČR)

P-14 VPLYV DIABETICKEJ LIEČBY NA ENDOTELOVÚ DYSFUNKCIU U PACIENTOV S DM 2. TYPU

D. Kotuličová, P. Chudý, J. Chudej, P. Kubisz, J. Staško, P. Galajda, J. Ivanková (Martin, SR)

P-15 IDIOPATICKÁ TROMBOCYTOPENICKÁ PURPURA U GERIATRICKÉHO PACIENTA S MNOHOPOČETNÝMI KRVÁCAVÝMI PREJAVMI

P. Kružliak, A. Falát (Topoľčany, SR)

P-16 ZMĚNY PROTEOMU AKTIVOVANÝCH KREVNÍCH DESTIČEK

P. Májek, Z. Reicheltová, J. Štikarová, A. Sobotková, J. Sutttnar, J. E. Dyr (Praha, ČR)

P-17 TROMBOFILNÍ RIZIKO PŘI ZVÝŠENÝCH HLADINÁCH ZÁNĚTLIVÝCH MARKERŮ

I. Malíková, J. Kuncířová, M. Husáková, L. Landová, A. Valečková, R. Brzežková (Praha, ČR)

P-18 MASÍVNE KRVÁCANIE DO OBLIČKY AKO KOMPLIKÁCIA PERORÁLNEJ ANTIKOAGULAČNEJ LIEČBY PRI BEHCETOVEJ CHOROBE

E. Milatová, M. Fuchsbergerová, A. Remková (Bratislava, SR)

P-19 HYPERTENZIA A CYTOKÍNY

M. Nosál, M. Blažeková, D. Kotulová, I. Balažovjeh (Bratislava, SR)

P-20 KATASTROFICKÝ ANTIFOSFOLIPIDOVÝ SYNDRÓM – KAZUISTIKA

M. Očovská, I. Mrázová, K. Gbúrová (Michalovce, SR)

P-21 REALITA ANTIFOSFOLIPIDOVÉHO SYNDRÓMU – KAZUISTIKA

M. Očovská, M. Linková, B. Beňová (Michalovce, SR)

P-22 JE POLYTRAUMATIZOVANÝ PACIENT OHROZENÝ TROMBOEMBÓLIU?

T. Olos, F. Burša, R. Kula, J. Jahoda, I. Dvořáček (Ostrava, ČR)

P-23 DEFIBRINAČNÝ SYNDRÓM – KAZUISTIKA

M. Pietrzyková, J. Danko (Martin, SR)

P-24 OXIDAČNÍ STRES A JEHO VLIV NA KREVNÍ DESTIČKY U MYELOYDYLASTICKÉHO SYNDROMU

K. Pimková, P. Májek, A. Sobotková, L. Chrástíková, J. Čermák, J. Sutttnar, J. E. Dyr (Praha, ČR)

- P-25 SYNDRÓM HEMORAGICKEJ DIATÉZY AKO PRVOTNÝ PREJAV U AKÚTNEJ PROMYELOCYTOVEJ LEUKÉMIE**
R. Pizurová, P. Kubisz, L. Váleková, P. Hollý (Martin, SR)
- P-26 MARKERY AKTIVACE ENDOTELU BĚHEM FYZIOLOGICKÉ GRAVIDITY, PREEKLAMPSIE, U TĚHOTENSTVÍ PŘI CHRONICKÉ HYPERTENZI A U DIABETIČEK**
J. Procházková, I. Dhaifallah, A. Měchurová, R. Pilka, O. Šimětka, L. Slavík, J. Úlehlová, M. Lubušský, M. Procházka (Olomouc, ČR)
- P-27 STANOVENÍ GENERACE TROMBINU U TĚHOTNÝCH S FYZIOLOGICKOU GRAVIDITOU**
J. Procházková, A. Hluší, A. Měchurová, R. Pilka, O. Šimětka, L. Slavík, J. Úlehlová, M. Lubušský, M. Procházka (Olomouc, ČR)
- P-28 KDY JE INDIKOVÁNO VYŠETŘENÍ TROMBOFILNÍCH MARKRŮ U DĚTÍ?**
H. Ptoszková (Ostrava, ČR)
- P-29 EXPRESNÍ PROFILY PROTEINŮ AKTIVOVANÝCH KREVNÍCH DESTIČEK**
Z. Reicheltová, P. Májek, J. Štikarová, R. Kotlín, J. Suttnar, J. E. Dyr (Praha, ČR)
- P-30 HEPARÍNOM INDUKOVANÁ TROMBOCYTOPÉNIA TYPU II (HITT) – KAZUISTIKA**
S. Rumanová, M. Dobrotová, J. Fedorová (Martin, SR)
- P-31 OXIDATIVE STRESS IN BLOOD PLASMA OF PATIENTS WITH CORONARY DISEASE AND PLATELET RESPONSES TO S-NITROSO COMPOUNDS**
J. Suttnar, L. Mášová, K. Pimková, P. Májek, M. Malý, J. E. Dyr (Praha, ČR)
- P-32 HEMOSTATIC ABNORMALITIES IN MACROPHAGE ACTIVATION SYNDROME**
W. J. Sydor, M. Rucińska, A. Łabza, M. Milewski, J. Musiał (Krakow, Poland)
- P-33 PREANALYTICKÁ FÁZA A JEJ VPLYV NA ZABEZPEČENIE KVALITNEJ LABORÁTORNEJ DIAGNOSTIKY PORÚCH HEMOSTÁZY**
I. Škorňová, J. Ivanková (Martin, SR)
- P-34 VLIV OXIDAČNÍ MODIFIKACE FIBRINOGENU NA JEHO VLASTNOSTI**
J. Štikarová, J. Suttnar, P. Májek, Z. Reicheltová, T. Riedel, J. E. Dyr (Praha, ČR)
- P-35 COMPARABLE BENEFIT OF PRICKLY PEAR AND OPUNTIA FICUS INDICA CACTUS INGESTION ON PLATELET FUNCTION IN NORMO- AND HYPERLIPIDEMICS**
E. Trifina, F. Hajos, Y. Efthimiou, J. Stamatopoulos, A. Oguogho, H. Sinzinger (Vienna, Austria)
- P-36 PRIETOKOVÁ CYTOMETRIA V DIAGNOSTIKE MALT LYMFÓMOV GASTROINTESTINÁLNEHO TRAKTU**
L. Váleková, J. Fedorová, J. Božíková, L. Plank, P. Szépe, T. Balhárek, R. Hyrdel, M. Demeter, P. Kubisz, J. Staško, J. Hudeček (Martin, SR)

P-37 SYMPTOMATICKÁ ZÍSKANÁ HEMOFÍLIA A – KAZUISTIKA

A. Wild, E. Čellárová, M. Žarnovičanová, S. Pelikánová, E. Bálintová, S. A. Ianecsko (Banská Bystrica, SR)

Salónik 21. máj 2010 – piatok

08.15 – 09.30 **ROKOVANIE VÝBORU SLOVENSKEJ SPOLOČNOSTI PRE HEMOSTÁZU A TROMBÓZU**

Kongresová sála A 21. máj 2010 – piatok

08.15 – 09.00 **SATELITNÉ SYMPÓZIUM BECKMAN COULTER NOVINKY V PORTFÓLIU SPOLOČNOSTÍ BECKMAN COULTER A INSTRUMENTATION LABORATORY**

Predsedníctvo:

R. Šandrik, J. Bernátová, P. Boudal, P. Kružík

1. UNICEL DXH CONCEPT – REVOLUČNÍ KONCEPCE HEMATOLOGICKE LABORATOŘE

P. Boudal (Praha, ČR)

2. NOVÉ MOŽNOSTI VYUŽITÍ PRŮTOKOVÉ CYTOMETRIE V HEMATOLOGICKE DIAGNOSTICE

P. Kružík (Praha, ČR)

3. ACUSTAR – PRVÝ IMUNOCHEMICKÝ AUTOMAT VYVINUTÝ PRE HEMOSTAZELOGICKE LABORATÓRIÁ

J. Bernátová (Bratislava, SR)

Kongresová sála B 21. máj 2010 – piatok

08.15 – 09.00 **SATELITNÉ SYMPÓZIUM SIEMENS NOVINKY V DIAGNOSTIKE – SIEMENS**

Predsedníctvo: P. Jeník, R. Arvaiová, H. Maier

1. CS 2000I – CHARAKTERISTIKA NOVÉHO KOAGULOMETRA

R. Arvaiová (Praha, ČR)

2. PFA 100 AND P2Y12 ANTAGONISTS, A NEW CARTRIDGE

Herbert Maier (Austria)

Kongresová sála A + B 21. máj 2010 – piatok

09.20 – 09.50 **STATE OF ART LECTURE 30 min**

Predsedníctvo: M. Dobrotová, P. Kessler, J. Hudeček

1. SYSTÉM RENÍN-ANGIOTENZÍN A HEMOSTÁZA

A. Remková (Bratislava, SR)

Kongresová sála A + B 21. máj 2010 – piatok

10.00 – 11.45 **ZAHRANIČNÉ PREDNÁŠKY I.**
á 25 min.

Predsedníctvo: E. Novoa, V. Procházka, P. Kubisz

- 1. CIRCULATING ENDOTHELIAL CELLS, ENDOTHELIAL STABILITY AND PROGENITOR CELLS**
H. Sinzinger (Vienna, Austria)
- 2. AUTOLOGOUS BONE MARROW PROGENITOR CELL TRANSPLANTATION FOR THERAPEUTIC ANGIOGENESIS (TA) IN PATIENTS WITH CRITICAL LIMB ISCHEMIA**
E. Novoa (Montevideo, Uruguay)
- 3. CELL THERAPY IN CHRONIC WOUNDS MANAGEMENT**
V. Procházka, J. Gumulec, F. Jalůvka, D. Šalounová, J. Chmelová, T. Jonszta, D. Czerný, J. Krajča, L. Pleva, P. Klement, GL. Klement (Ostrava, ČR)
- 4. THE TREATMENT OF CRITICAL LIMB ISCHAEMIA WITH AUTOLOUS STEM CELLS**
Ľ. Hlinka, R. Talapková, J. Hudeček, P. Kubisz, L. Patkaňová, I. Šinák (Martin, SR)

Kongresová sála A + B 21. máj 2010 – piatok

12.00 – 12.50 **JESSENIUS LECTURE**
50 min

Predsedníctvo: P. Kubisz, J. Staško, M. Dobrotová

- 1. FUNKCE TROMBOCYTŮ A JEJICH OVLIVNĚNÍ LÉČBOU**
J. Malý (Hradec Králové, ČR)

Kongresová sála A 21. máj 2010 – piatok

13.10 – 14.00 **OBEDOVÉ SATELITNÉ SYMPÓZIUM NOVARTIS**
LIEČBA CHRONICKÉHO PREŤAŽENIA ŽELEZOM V KLINICKEJ PRAXI

Predsedníctvo:

J. Chudej, A. Kafková, K. Richterová, Ľ. Forraiová

- 1. CHRONICKÉ PREŤAŽENIE ŽELEZOM - PRÍČINY, DÔSLEDKY, LIEČBA**
J. Chudej (Martin, SR)
- 2. LIEČBA CHRONICKÉHO PREŤAŽENIA ŽELEZOM – KAZUISTIKA**
A. Kafková, (Košice, SR)
- 3. LIEČBA CHRONICKÉHO PREŤAŽENIA ŽELEZOM – KAZUISTIKA**
K. Richterová, (Bratislava, SR)
- 4. LIEČBA CHRONICKÉHO PREŤAŽENIA ŽELEZOM – KAZUISTIKA**
Ľ. Forraiová (Prešov, SR)

Kongresová sála B 21. máj 2010 – piatok

13.10 – 14.00 **OBEDOVÉ SATELITNÉ SYMPÓZIUM BAYER**

XARELTO (RIVAROXABAN) – ÚČINNEJŠIA PREVENCIA VENÓZNEHO TROMBOEMBOLIZMU

Predsedníctvo: P. Kubisz, A. Remková, P. Maresch

- 1. RIVAROXABAN – PRVÝ PERORÁLNY INHIBÍTOR FAKTORA XA**
M. Hulíková (Košice, SR)
- 2. RIVAROXABAN – UPLATNENIE V PROFYLAXII VTE NA SLOVENSKU**
P. Maresch (Bratislava, SR)
- 3. ĎALŠIE PERSPEKTÍVY UPLATNENIA RIVAROXABANU NA POLI INTERNEJ MEDICÍNY A KARDIOLÓGIE**
A. Remková (Bratislava, SR)

Kongresová sála A 21. máj 2010 – piatok

14.10 – 15.00 **SATELITNÉ SYMPÓZIUM GSK**
VIEME VŠETKO O NÍZKOMOLEKULOVÝCH HEPARÍNOCH – ÁNO ALEBO NIE?

Predsedníctvo: P. Kubisz, M. Hulíková, V. Štvrtinová

- 1. NÍZKOMOLEKULOVÉ HEPARÍNY – SÚ MIMOKOAGULAČNÉ ÚČINKY VÝZNAMNÉ?**
P. Kubisz, P. Hollý (Martin, SR)
- 2. VENÓZNY TROMBOEMBOLIZMUS U ONKOLOGICKÝCH PACIENTOV – DOKÁŽEME SPRÁVNOU LIEČBOU PREDĹŽIŤ ŽIVOT PACIENTOV?**
V. Štvrtinová, S. Štvrtina (Bratislava, SR)
- 3. NÍZKOMOLEKULOVÉ HEPARÍNY (LMWH) A TEHOTENSKÉ KOMPLIKÁCIE**
M. Hulíková (Košice, SR)

Kongresová sála A 21. máj 2010 – piatok

15.10 – 17.10 **ZAHRANIČNÉ PREDNÁŠKY II.**
á 20 min

Predsedníctvo: J. Musiał, H. Sinzinger, D. Miković

- 1. ARTERIAL THROMBOSIS IN ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME**
J. Musiał (Krakow, Poland)
- 2. PLATELET EFFECTS OF STATINS**
H. Sinzinger (Vienna, Austria)
- 3. VALUE OF 8-EPI-PFG_{2α} AS A MARKER OF IN-VIVO OXIDATION INJURY IN VARIOUS COMPARTMENTS, A LONG-TERM MONITORING STUDY**
F. Hajos, E. Trifina, A. Oguogho, A. Eder, H. Sinzinger (Vienna, Austria)
- 4. MICROPARTICLES' PROCOAGULANT ACTIVITY DURING PREGNANCY IN HEALTHY WOMEN**

AND WOMEN WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

M. Celinska-Lowenhoff, T. Iwaniec, A. Wojtowicz, J. Musial (Krakow, Poland)

5. TROMBOFILIA DISORDERS ARE THE CAUSE OF MATERNAL AND PERINATAL MORTALITY

I. Khashcha (Uzhgorod, Ukraine)

Kongresová sála B 21. máj 2010 – piatok

17.20 – 18.00 **POSTGRADUÁLNE PREDNÁŠKY III.**
á 20 min

Predsedníctvo: P. Dulíček, A. Hluší, I. Plameňová

1. NOVÉ PERORÁLNE PÔSOBIACE ANTIKOAGULANCIA – PRIAME INHIBÍTORE FAKTORA XA

M. Remko (Bratislava, SR)

2. TROMBOFÍLIA A TEHOTNOSŤ

M. Hulíková (Košice, SR)

Salónik 21. máj 2010 – piatok

10.30 – 11.30 **SEKCIA SESTIER, LABORANTOV, ASISTENTOV A TECHNIKOV OŠETROVATEĽSTVO A LABORATÓRNA DIAGNOSTIKA V HEMATOLÓGII I.**
á 10 min

Predsedníctvo: Ľ. Babinská, A. Jašková, I. Picková

1. LABORATÓRNA DIAGNOSTIKA ANTIFOSFOLIPIDOVÉHO SYNDRÓMU

D. Bošková, J. Ivanková (Bojnice, SR)

2. ZAJIŠTĚNÍ OŠETŘOVATELSKÉ PÉČE O NEMOCNÉ S HEMOFILÍ

I. Picková, J. Perháčová, M. Zelničková (Praha, ČR)

3. OŠETROVATEĽSKÁ STAROSTLIVOSŤ O PACIENTA S VON WILLEBRANDOVOU CHOROBOU – KAZUISTIKA

E. Gáborová, A. Mazúrová (Martin, SR)

4. MOLEKULOVÉ MARKERY A ICH VÝZNAM V HEMOSTÁZE

A. Jašková, J. Kmeťová, J. Ivanková (Martin, SR)

5. ANTIKOAGULAČNÁ LIEČBA WARFARÍNOM A JEJ INTERAKCIE

T. Gajdošík (Bratislava, SR)

Salónik 21. máj 2010 – piatok

11.50 – 13.00 **SEKCIA SESTIER, LABORANTOV, ASISTENTOV A TECHNIKOV OŠETROVATEĽSTVO A LABORATÓRNA DIAGNOSTIKA V HEMATOLÓGII II.**
á 10 min

Predsedníctvo: Ľ. Babinská, A. Jašková, K. Krupová

1. ZDRAVOTNÍ SESTRA – VÝZNAMNÝ ČLÁNEK V AMBULANTNÍ PÉČI O NEMOCNÉ S HEMOFILÍ

K. Krupová, E. Tobiášová (Hradec Králové, ČR)

2. KRITÉRIA ŠTANDARDIZÁCIE V HEMOKOAGULAČNOM LABORATÓRIU

A. Likavčanová, A. Jašková, J. Kmeťová (Martin, SR)

3. HEREDITÁRNA HEMORAGICKÁ TELEANGIEKTÁZIA – KAZUISTIKA

T. Bíziková, P. Hollý (Martin, SR)

4. TROMBOFILNÉ STAVY – KOMPLIKÁCIA GRAVIDITY

A. Sláviková (Dolný Kubín, SR)

5. PORUCHY TROMBOCYTOV

B. Machová, Ľ. Babinská (Martin, SR)

6. LABORATÓRNA DIAGNOSTIKA ANTIFOSFOLIPIDOVÝCH PROTILÁTK

J. Kmeťová, A. Jašková, J. Ivanková (Martin, SR)

SOBOTA, 22. 5. 2010**Kongresová sála B 22. máj 2010 – sobota**

09.00 – 10.00 **POSTGRADUÁLNE PREDNÁŠKY IV.**
á 20 min

Predsedníctvo: A. Remková, J. Hudeček, E. Tóthová

- 1. ANGIOGENEZA A CELULÁRNÍ TERAPIE**
*J. Hudeček, R. Talapková, J. Fedorová,
R. Kirschnerová, I. Šinák, P. Kubisz, L. Laca (Martin, SR)*
- 2. LEUKOCYTOSIS AS A RISK FACTOR
OF THROMBOSIS IN ESSENTIAL
THROMBOCYTHEMIA**
E. Tóthová (Košice, SR)
- 3. HOMOCYSTEÍN A MARKERY FUNKCIE
ENDOTELU U PACIENTOV S CHRONICKÝMI
OCHORENAMI PEČENE**
A. Remková (Bratislava, SR)

Kongresová sála A 22. máj 2010 – sobota

10.15 – 11.45 **VASKULÁRNA MEDICÍNA**
á 10 min

Predsedníctvo: V. Štvrtinová, J. Mazuch, J. Chudej

- 1. DIAGNOSTIKA VENÓZNEHO
TROMBOEMBOLIZMU OČAMI ANGIOLÓGA**
I. Vacula (Bratislava, SR)
- 2. MODIFIKACE PLETENÝCH CÉVNÍCH PROTÉZ
TENKOU VRSTVOU FIBRINOVÉ SÍTĚ PRO
VYLEPŠENÍ ENDOTHELIALIZACE**
*T. Riedel, E. Brynda, J. Chlupáč, E. Filová,
L. Bačáková, J. E. Dyr (Praha, ČR)*

**3. SRDCOVOCIEVNA CHIRURGIA A rFVIIa –
KLINICKÉ SKÚSENOSTI**

J. Cocherová, M. Hulíková, I. Sopko, A. Hermely (Košice, SR)

4. HEMOSTÁZA A TRANSPLANTÁCIA PEČENE

*E. Čellárová, A. Wild, S. Pelikánová, M. Peprný,
J. Hudec, J. Valky (Banská Bystrica, SR)*

**5. HEMOFILICKÁ ARTHROPATIE – ROZVOJ
KLOUBNÍHO POSTIŽENÍ**

Z. Vorlová, R. Kubeš, M. Mašek (Praha, ČR)

**6. ENDOVASKULÁRNA LIEČBA TEPENNEJ
A ŽILOVEJ TROMBÓZY**

*L. Špak, Š. Pataky, R. Molčan, J. Jaščur, M. Koščo
(Košice, SR)*

**7. IDIOPATICKÁ TROMBOCYTOPENICKÁ
PURPURA – LAPAROSKOPICKÁ ČI OTVORENÁ
SPLENEKTÓMIA?**

M. Mýtník, P. Pastierik, J. Vaško, S. Palasthy (Prešov, SR)

**8. POVRCHOVÁ TROMBOFLEBITIDA – RIZIKOVÉ
FAKTORY EXTENZE DO HLUBOKÉHO ŽILNÍHO
SYSTÉMU**

J. Hirmerová, J. Seidlerová (Plzeň, ČR)

**9. SURGICAL ASPECTS OF THE
THROMBOPHLEBITIS SUPERFICIALIS
VARICOSA OF THE LOWER EXTREMITIES**

*J. Mazuch, D. Mištuna, E. Huľo, M. Smolár,
Z. Červená (Martin, SR)*

Kongresová sála A 22. máj 2010 – sobota

12.00

**UKONČENIE
A VYHODNOTENIE PODUJATIA**

P. Kubisz, J. Malý

- 13 ŽIVOTOPIŠ
prof. MUDr. Anna Remková, DrSc.
- 14 ŽIVOTOPIŠ
prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

POSTGRADUÁLNE PREDNÁŠKY I.

- 16 **POSTGRADUÁLNE PREDNÁŠKY I.**
- 18 **POSTGRADUÁLNE PREDNÁŠKY II.**
- 19 **BRAINSTORMING HEMOSTÁZA**

PREDNÁŠKY

- 21 **TROMBOFÍLIA A**
- 23 **TROMBOFÍLIA B**
- 25 **STATE OF ART LECTURE**
- 26 **ZAHRANIČNÉ PREDNÁŠKY I.**
- 28 **JESSENIUS LECTURE**
- 28 **ZAHRANIČNÉ PREDNÁŠKY II.**
- 30 **POSTGRADUÁLNE PREDNÁŠKY III.**
- 33 SEKCIA SESTIER , LABORANTOV, ASISTENTOV A TECHNIKOV
**OŠETROVATEĽSTVO A LABORATÓRNA DIAGNOSTIKA
V HEMATOLÓGII I.**
- 34 SEKCIA SESTIER , LABORANTOV, ASISTENTOV A TECHNIKOV
**OŠETROVATEĽSTVO A LABORATÓRNA DIAGNOSTIKA
V HEMATOLÓGII II.**
- 36 **POSTGRADUÁLNE PREDNÁŠKY IV.**
- 37 **VASKULÁRNA MEDICÍNA**

PREDNÁŠKY V RÁMCI SYMPÓZIÍ

- 40 **POSTERY**

STATE OF ART LECTURE



Prof. MUDr. Anna Remková, DrSc., rod. Okrucká, študovala na LF UK v Bratislave. Po úspešnom ukončení štúdia v r. 1978 začala pracovať na Klinike hematológie a transfuziológie FN v Bratislave. V r. 1980 prešla na I. internú kliniku FN v Bratislave, kde pracovala ako sekundárna lekárka až do r. 1984. Počas tohto obdobia atestovala v špecializačnom odbore Vnútorné lekárstvo (v r. 1981 – I. st. a v r. 1985 – II.st.). Na I. internej klinike LF UK a FNŠP v Bratislave pôsobila až do r. 2008, v období 1. 1. 2003 – 31. 12. 2007 ako prednostka. V r. 1990 získala titul kandidátka lekárskeho vied (CSc./PhD.) na LF UK v Bratislave a o rok neskôr bola vymenovaná za docentku internej medicíny LFUK v Bratislave. V r. 1999 úspešne atestovala v špecializačnom odbore Hematológia a transfuziológia na SZÚ v Bratislave. V r. 2000 bola vymenovaná za profesorku internej medicíny LF UK v Bratislave a o rok neskôr získala titul doktorka lekárskeho vied (DrSc.) na SAV v Bratislave. Pôsobila ako členka komisie vedeckej grantovej agentúry MŠ SR VEGA pre lekárske a farmaceutické vedy, odborná garantka a predsedníčka odborovej komisie pre doktorandské štúdium na LF UK vo vednom odbore vnútorné choroby a habilitačných a inauguračných konaní vo vednom odbore vnútorné choroby na LF UK a ako odborná garantka pre špecializačné štúdium v odbore vnútorné choroby na LF UK až do r. 2008. Rok zastávala funkciu primárky interného oddelenia Vojenskej nemocnice v Bratislave a následne v r. 2008 začala pracovať na Katedre vnútorného lekárstva FZŠŠ SZU, na ktorej sa 1. 4. 2009 stala vedúcou.

Angažuje sa na poli združení lekárov, v minulosti ako členka výboru Spolku lekárov Slovenskej lekárskej spoločnosti (1994 – 1998) a od r. 1998 ako členka výboru Slovenskej internistickej spoločnosti, od r. 2006 vo funkcii podpredsedníčky. Od r. 1999 je členkou European Federation of Internal Medicine a v r. 2006 sa stala členkou International Society of Thrombosis and Haemostasis. Je čestnou členkou Slovenskej angiologickej a Slovenskej internistickej spoločnosti. Aktívne pôsobí aj v oblasti vedy, vzdelávania a prípravy, a to ako členka odborovej komisie pre dok-

torandské štúdium vo vednom odbore vnútorné choroby a od r. 2004 ako členka komisie pre obhajoby doktorských dizertácií (DrSc.) vo vednom odbore vnútorné choroby. Od r. 2007 je členkou Vedeckej rady UK v Bratislave. V úlohe vedúcej úspešne ukončila 3 vedecké projekty MŠ SR VEGA, s hodnotením ako excelentne končiaci grant. Ako spoluriešiteľka úspešne obhájila 11 výskumných projektov (v 3 zástupkyňa vedúceho grantu MŠ SR VEGA). Vo funkcii školiteľa vyškolila 4 doktorandov na LFUK a v súčasnosti školí 2 doktorandov v dennej forme na SZU. Vnútornému lekárstvu sa venuje aj publikačne, od r. 2001 pôsobí ako predsedníčka redakčnej rady časopisu Interná medicína a od r. 2005 je členkou redakčnej rady časopisu Vnitřní lékařství. Sama je autorkou 4 vedeckých monografií, 12 kapitol v knihách, monografiách a vysokoškolských učebniciach. Publikovala 36 vedeckých prác (*in extenso*) v zahraničných recenzovaných časopisoch a zborníkoch (z toho 18 v CC časopisoch, v 80% ako prvý autor), 3 vedecké práce (*in extenso*) v domácich recenzovaných CC časopisoch a 72 vedeckých prác (*in extenso*) v domácich recenzovaných časopisoch alebo zborníkoch. Za svoju prínosnú prácu v oblasti internej medicíny bola ocenená cenou rektora UK (1986), cenou Hematologickej spoločnosti SLS (1988, 1990), Dérerovou cenou SLS (1998), bronzovou medailou LFUK v Bratislave (2004), striebornou medailou Univerzity Komenského a striebornou medailou Slovenskej internistickej spoločnosti (2004). Aktívne sa zapája aj do medzinárodnej spolupráce v oblasti vnútorného lekárstva, bola zapojená do viacerých medzinárodných projektov – TEMPUS Univerzity v Neapole (Taliansko), pôsobila ako národná koordinátorka medzinárodnej multicentrickej klinickej štúdie MEDENOX (1997 – 1999). Od r. 1999 sa zapája do aktivít European Federation of Internal Medicine (EFIM) a od roku 2000 sa v spolupráci s Poľskou internistickou spoločnosťou podieľa na organizácii bilaterálnych konferencií. V zahraničí získala aj viaceré ocenenia, v r. 1997 vo Florencii Ocenenie Vedeckej rady XVI. kongresu International Society of Thrombosis and Haemostasis a v r. 2004 cenu Prix de la recherche Servier – Contribution pour la recherche en Cardiologie.

JESSENIUS LECTURE



Prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc., sa narodil 8. 12. 1946 v Hradci Králové. V roku 1971 úspešne ukončil štúdium medicíny na LFUK v Hradci Králové. Tri roky pracoval ako sekundárny lekár na Internom oddelení Nemocnice Nový Bydžov a následne na 2. interní klinike FN v Hradci Králové. Po atestácii I. st. V odbore vnútorné lekárstvo sa stal odborným asistentom na 2. Katedre vnútorných oborů LF UK Hradec Králové a začal sa venovať pregraduálnej výučbe vnútorného lekárstva pre všeobecný a stomatologický smer. Od 90-tych rokov učí aj študentov bakalárskeho smeru na FaF LF UK Hradec Králové (predmet klinická propedeutika) a stáva sa členom štátnej skúšobnej komisie pre štátne skúšky z vnútorného lekárstva vo všeobecnom a stomatologickom smere, kde pôsobí dosiaľ vo funkcii predsedu. Od r. 1977 sa aktívne zapája aj do systému postgraduálnej výuky v príprave na I. atestáciu z vnútorného lekárstva a tiež zo všeobecného lekárstva. Vo forme prednášok a praktickej výučby sa venuje predovšetkým témam diferenciálnej diagnostiky uzlinového syndrómu, hepatosplenomegálie, krvácajúcich stavov, antitrombotickej liečbe a diagnostike a liečbe trombotických stavov. Vyškoliil celkovo 7 aspirantov. Od roku 1991 sám vedie týždenné postgraduálne kurzy Inštitutu pro doškolování středních zdravotnických pracovníků v Brne zamerané na diagnostiku a liečbu trombotických stavov, patofyziológiu krvných doštičiek a organizáciu a metódy práce v hematologickom laboratóriu. V oblasti ďalšieho vzdelávania a prípravy sa tiež aktívne zúčastňuje na špecializačných postgraduálnych kurzoch venovaných novinkám vo vnútornom lekárstve, ktoré pre lekárov s 2. atestáciou z vnútorného lekárstva usporadúva VLA JEP v Hradci Králové. V rámci Střediska pro léčbu tromboz prednáša na medziodborových postgraduálnych seminároch o nových diagnostických a liečebných metódach v liečbe tromboz. V rámci vlastného odborného rastu v r. 1978 atestoval v odbore vnútorné lekárstvo II. st. a o 3 roky neskôr úspešne obhájil kandidátsku dizertačnú prácu. V r. 1988 habilitoval na LFUK v Hradci Králové a bol vymenovaný za docenta v odbore vnútorné choroby. O rok neskôr bol vymenovaný za profesora vnútorného lekárstva. V r. 1993 atestoval aj v špecializačnom odbore hematológia a transfúziológia a následne pôsobil ako vedúci Oddelenia klinickej hematológie FN v Hradci Králové (1997 – 2001). Po atestácii z klinickej onkológie (1998) viedol Onkologické centrum FN v Hradci Králové (1998 – 2002). Od r. 2001 pôsobí vo funkcii prednostu II. interní kliniky FN a LF v Hradci Králové a vedúceho 2. katedry vnútorných oborů LF UK v Hradci Králové. Je prodekanom a členom vedeckej rady LF UK v Hradci Králové a súčasťou poradného zboru riaditeľa FN Hradec Králové. Ako riadny člen sa podieľa aj na rozhodovaní akreditačnej komisie pri České

hematologické spoločnosti a akreditačnej komisie MZd ČR pre vnútorné lekárstvo. Veľkým prínosom je jeho vedecko-výskumná činnosť orientovaná predovšetkým na hematologickú problematiku, ktorej sa začal venovať už počas štúdia na LF UK pod vedením prof. MUDr. Vladimíra Bartoša, DrSc. Po skončení štúdia svoju vedeckú prácu zameril na oblasť hemostázy a trombózy u pacientov s renálnou insuficienciou. Po obhajobe dizertačnej práce na túto tému svoju pozornosť presmeroval najprv na zmeny hemostázy sprevádzajúce šokové a trombofilné stavy, neskôr na zmeny hemostázy u akútnych hematologických stavov ako akútna leukémia, dreňové útlmy, podpornú liečbu v hematológii a diagnostiku a liečbu trombotických stavov. V rokoch 1980 – 2006 obhájil 13 výskumných úloh, z toho väčšinu s výborným hodnotením. Svoje poznatky publikoval v mnohých domácich a zahraničných časopisoch, je autorom 2 vydaní monografie: „Akutní plicní embolie a žilní tromboza“ a spoluautorom viacerých monografií (Přehled laboratorní hematologie III., 1998; Trendy soudobé kardiologie, 1999; Vnitřní lékařství, 2002), skript a učebnic (Kasuistiky vnitřních chorob, 1984; Podpůrná léčba útlumů krvetvorby, 1986; Vnitřní lékařství, 1999). Za svoj prínos bol viacnásobne ocenený cenou České spoločnosti pro hematologii a krevní transfuzi, cenou České angiologické spoločnosti a prémiou Sekce pro vědeckou a odbornou literaturu Českého literárního fondu. Aktívne sa podieľa na organizácii odborných konferencií v Hradci Králové a to jednak celoštátnych (Hematologický sjezd, Konference o tromboze a hemostáze, Konference laboratorních pracovníků v hematologii, Konference české hematologické společnosti a v r. 1994 v spolupráci so Spoločnosťou invazivní radiologie na medziodborovom seminári „Novinky v trombolytické léčbě“), ale aj na medzinárodných: v spolupráci s KHaT JLF UK a MFN v Martine na I. – XVI. slovensko-českej/česko-slovenskej konferencii o tromboze a hemostáze s medzinárodnou účasťou a v r. 2008 ako hlavný organizátor na XVI. česko-slovenskom hematologickom a transfuziologickom kongrese v Špindlerovom Mlýne. Je členom redakčných rád Supplementa a Sborníku vědeckých prací LF UK Hradec Králové, Transfuzie a hematologie dnes, Vnitřní lékařství a Geriatrickej revue. Angažuje sa vo viacerých českých a s dobrou znalosťou angličtiny, francúzštiny a ruštiny aj v medzinárodných odborných spoločnostiach. Je aktívnym členom Českej internistickej spoločnosti, Českej spoločnosti transfuzijného lékařství, Českej gerontologickej spoločnosti, Spolku lékařů v Hradci Králové, Podunajskej ligy proti tromboze, ISTH – Medzinárodnej spoločnosti pre hemostázu a trombózu, Rakúskej spoločnosti pre onkológiu a hematológiu, členom výboru Českej spoločnosti pro trombozu a hemostázu a Českej hematologickej spoločnosti, ktorej je čestným členom, podobne ako v Slovenskej lekárskej spoločnosti.



Majstrovská dokonalosť ...



Skrátená informácia o lieku

Pred preskripciou Ferinjectu si prečítajte kompletnú informáciu o lieku (SPC).

Zloženie: Jeden mililiter roztoku obsahuje 50 mg železa vo forme železitej karboxymaltózy. Injekčný a infúzný roztok. **Indikácie:** Ferinject je indikovaný na liečbu nedostatku železa, keď sú perorálne prípravky neúčinné alebo ich nemožno použiť. Diagnóza musí byť založená na výsledkoch laboratórnych testov. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Dávka Ferinjectu je vyjadrená v mg elementárneho železa. Adekvátna kumulatívna dávka Ferinjectu sa musí vypočítať pre každého pacienta individuálne a nesmie byť prekročená. *Intravenózna bolusová injekcia.* Ferinject môže byť podaný intravenóznou injekciou až do maximálnej jednotlivej dávky 4 ml (200 mg železa) na deň, ale nie častejšie ako trikrát týždenne. *Intravenózna kvapková infúzia.* Ferinject môže byť podaný intravenóznou infúziou až do maximálnej jednotlivej dávky 20 ml Ferinjectu (1 000 mg železa), ale nesmie prevyšovať 0,3 ml Ferinjectu (15 mg železa) na jeden kg telesnej hmotnosti alebo vypočítanu kumulatívnu dávku. Nepodávajte 20 ml (1000 mg železa) formou infúzie častejšie ako raz týždenne. Neboli vykonané štúdie týkajúce sa použitia Ferinjectu u detí, a preto sa jeho podanie deťom mladším ako 14 rokov neodporúča. *Spôsob podávania.* Ferinject musí byť podaný len intravenóznou cestou. V prípade kvapkovej infúzie musí byť Ferinject zriedený len v sterilnom 0,9% roztoku chloridu sodného.

Kontraindikácie a osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní: Použitie Ferinjectu je kontraindikované v prípadoch známej precitlivosti na Ferinject alebo na niektoré z jeho zložiek, pri anémii nespôsobenej nedostatkom železa, napr. iná mikrocytová anémia, ak je dôkaz preťaženia železom alebo poruchy spracovania železa a v prvom trimestri gravidity. Parenterálne podávané prípravky železa môžu spôsobovať reakcie precitlivosti (pozri časť 5.3). Preto musí byť k dispozícii prístup ku kardio-pulmonálnej resuscitácii. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa má železo parenterálne podať iba po dôkladnom zhodnotení pomeru riziko/prospech. Parenterálne podávanie železa sa musí používať obozretne v prípade akútnej alebo chronickej infekcie, astmy, ekzému alebo atopických alergií. U pacientov s pretrvávajúcou bakterémiou sa odporúča podávanie Ferinjectu zastaviť. Únik Ferinjectu mimo žily v mieste vpichu injekcie môže viesť k hneďému sfarbeniu a podráždeniu kože. V prípade úniku mimo žily, musí byť podávanie Ferinjectu okamžite zastavené. Jeden mililiter nezriedeného Ferinjectu obsahuje 0,24 mmol (5,5 mg) sodíka. Klinické štúdie ukázali, že prestup železa z Ferinjectu do ľudského materského mlieka je zanedbateľný ($\leq 1\%$). Podávanie Ferinjectu v množstvách prevyšujúcich množstvo potrebné na úpravu nedostatku železa v čase podávania môže viesť k akumulácii železa v zásobných miestach a prípadne k hemosideróze. K rozpoznaniu akumulácie železa môže prispieť

monitorovanie parametrov železa, ako je saturácia feritínu a transferínu v sére. **Nežiaduce účinky:** Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami je bolesť hlavy, ktorá sa vyskytuje u 3,3% pacientov. Časté ($>1/100$, $<1/10$): bolesť hlavy, závraty, nauzea, bolesť brucha, zápcha, hnačka, vyrážky, reakcia v mieste vpichu, prechodne znížená hladina fosforu v krvi, znížená hladina alaninaminotransferázy. Menej časté ($>1/1\ 000$, $<1/100$): parestézia, hypotenzia, sčervenanie, dysgeúzia, dývanie, dyspepsia, plynatosť, svrbenie, urtikária, myalgia, bolesť chrbta, artralgia, pyrexia, únava, bolesť na hrudi, stuhnutosť, nevoľnosť, periférny edém, zvýšená hodnota aspartátamino-transferázy, zvýšená hodnota gama-glutamyltransferázy, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy. **Liekové a iné interakcie:** Rovnako ako v prípade všetkých parenterálnych prípravkov železa je absorpcia perorálne podávaného železa znížená, ak sa podávajú súčasne. **Balenie:** Sol iijf 1x10ml/500mg železa. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Vifor France SA; 123, rue Jules Guesde; 92300 Levallois-Perret; Francúzsko. **Dátum revízie textu:** December 2008. **Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis:** Zastúpenie v SR: POSONIUM Pharma, P.O.BOX 61, 840 00 Bratislava 4

POSTGRADUÁLNE PREDNÁŠKY I.

22. máj 2010 – Štvrtok, 13.10 – 14.10

FYZIOLOGICKÉ DĚJE V PRŮBĚHU AKTIVACE KREVŇÍ DESTIČKY

M. Pecka, J. Malý, P. Dulíček, P. Sadílek, I. Fátorová, M. Váchová
II. interní klinika – Oddělení klinické hematologie FN a interní katedra LF UK, Hradec Králové, ČR

Aktivace trombocytů fyziologickými agonisty (ligandy) je sledem řetězovitě narůstajících reakcí, které zprostředkují - tvorbu destičkové zátky.

Aktivace krevních destiček je složitý regulovaný proces. Dochází k ní dvěma cestami:

- aktivací adherovaných destiček Dochází při ní k adhezii destiček přes receptory (GP Ib/IX/V vyžaduje navíc vWF).
- aktivací klidových destiček v plazmě. Podílí se na ní ligandy, které jsou antagonisty receptorů na membráně krevní destičky
Při aktivaci dojde k přenosu signálu dovnitř buňky, přičemž se zvýší hladina cytosolického Ca^{2+} , destička změní svůj tvar. Současně může dojít k sekreci obsahu granulí a následně k přeměně PL na endoperoxidy.

Aktivaci destičky je možné chápat jako proces, který probíhá v těchto fázích:

- *ligand - receptorová interakce*
- *přenos (transdukce) signálu do nitra krevní destičky*
- *specifická odpověď stimulované krevní destičky*

Při aktivaci krevní destičky dochází uvnitř buňky:

- *k přesunům nitrobuňčného vápníku (uvnitř buňky se zvýší se koncentrace volných Ca^{2+})*
- *ke změnám membránové struktury:*
 - fenomén *flip-flop*, přetočení membrány
 - poškození membrány s následnou tvorbou membránových mikročástic (*micro-vehicle*).

Oba děje vedou k odhalení membránových fosfolipidů vnitřních struktur membrány (PS - fosfatidylserin, PE - fosfatidyletanolamin).

Pod navázání ligandu na receptor nebo navázáním adhezivních receptorů na subendotel dochází k:

- přenosu signálu do destičky
- mobilizaci nitrobuňčného Ca^{2+} z DTS

- případně k otevření výměníků – influx Ca^{2+} do buňky.

Aktivace trombocytů je většinou spojována s aktivací kontraktálního aparátu, která se projevuje změnou tvaru. 15 s po podnětu depolymerují mikrotubuly (udržují diskovitý tvar) a zároveň dochází k polymeraci aktinu:

- **Destička v klidovém stavu** – konce aktinových řetězců jsou chráněny (ochranná čepička)
- **Aktivovaná destička** – účinkem depolymerizačních proteinů (*gelsolin*) dojde k fragmentaci aktinu. Monomery aktinu jsou stabilizovány $\beta 4$ thymosinem a následně proteinem ARP 2, 3 či profilinem polymerovány a opatřeny ochrannou čepičkou. k zakotvení aktinu do struktury membrány dochází pomocí kotvících proteinů, mezi které patří *talín, filaminy A a B, adductin a dystrophin*. k proteinům uplatňujícím se v kontraktilitě aktinu se řadí myosin, tropomyosin a myosin LCH kinasa.

Následuje tvorba pseudopodií (obvykle 5 - 6 výběžků) a destičky se rozprostírají po povrchu a je vyžadován se přísun energie a Ca^{2+} . Změny tvaru destičky lze laboratorně sledovat imunofluorescenčními metodami nebo pomocí elektron. mikroskopu.

Po stimulaci destiček a po uvolnění Ca^{2+} dochází k aktivaci membránových glykoproteinů, která vede ke konformační změně GP IIb/IIIa, při které se *strukturálně mění komplex receptorů GpII_b/III_a*, a vytvoří se podmínky pro vazbu fibrinogenu. Na membráně klidových destiček je $\alpha IIb\beta 3$ ve *skloněné konformaci* a místo, na které se váže ligand není přístupné. Následná aktivace destičky agonisty, jako je trombin, ADP či kolagen vybudí *intracelulární signál*. Signál vyvolá navázání talínu k $\beta 3$ cytoplazmatickému zakončení. Dojde k oddělení $\beta 3$ od αIIb zakončení, což vede následně k *narovnaní konformace $\alpha IIb\beta 3$* v extracelulární oblasti a k otevření vazebného místa pro ligand (fbg, vWF). Extracelulární signál vybudí navázáním ligandu vyvolá *cytoskeletární změny*, které vedou ke změně tvaru, k mnohonásobné exprimaci $\alpha IIb\beta 3$ a další aktivaci krevní destičky.

Komplex GP IIb/IIIa se řadí k destičkovým adhezivním integrinovým receptorům. Skládá se z domény intracelulární, domény extracelulární (tvořena 2 řetězci - α_{IIb} a β_3) a transmembránové části. k propojování jednotlivých aktivovaných

glykoproteinových komplexů GP IIb/IIIa slouží některé glykoproteidy nebo proteiny (fibrinogen, vWF, vitronectin a fibronectin).

V případě molekuly fibrinogenu se na receptor GP IIb/IIIa váží:

- domény fibrinogenu obsahující sekvence Arg-Gly-Asp (RGD sekvence)
- dodekapeptid karboxylové části γ -řetězce molekuly fibrinogenu.
Jakmile fibrinogen pokryje povrch poraněné cévy, destičky k němu adherují a váží se na tyto sekvence.

Sekreční fáze

Při konformační změně glykoproteinových komplexů dochází k ovlivnění membránové fluidity. To vyvolá intracelulární signál prostřednictvím p 38 a TCP-1, který způsobí změnu tvaru destičky a uvolnění obsahu a granulí. Dochází nejprve k sekreci α granulí a při silnějším podnětu i denzních granulí. Krevní destička se centruje nabývá kulovitého tvaru. Granule se přesouvají do centra trombocytu (na rozdíl od jiných buněk, u kterých se granule dostávají na jejich okraj) a přes kanálkový systém je vypuzován obsah granulí z buňky ven. Předpokládá se, že membrána α granulí splyne s membránou kanálkového systému. Současně dochází k syntéze a uvolnění dalších aktivních látek. Na změnách se podílí kontraktilní systém krevních destiček.

V průběhu sekreční fáze se uvolňují látky, které:

- které *zesilují agregační efekt* (ADP, TXA_2)
- *vazokonstrikční* (adrenalin, serotonin) *zasahující do procesu hemostázy* (např. PF4, β tromboglobulin)

Tvorba TXA_2 a dalších prostaglandinů

Prostaglandiny mohou ovlivnit funkce trombocytu. Tvoří se v procesech, při kterých se arachidonová kyselina (AA) uvolňuje z membránových fosfolipidů deacylací fosfolipázami (PLA_2). Nejprve dochází ke konverzi AA v přítomnosti COX na endoperoxidy (PGG_2 a PGH_2). PGH_2 je následně za účasti specifických syntáz přeměněn na PGD_2 , PGE_2 , PGF_2 , prostacyklin a TXA_2 .

Metabolismus AA spojený s odbouráváním membránových fosfolipidů vede ke zvýšené produkci TXA_2 a ve svém konečném důsledku k amplifikaci agregace destiček a k vazokonstrik-

ci. Uvolněný TXA_2 působí jako aktivátor dalších destiček (podobně jako ADP) tím, že se váže na své specifické receptory na membráně destičky. Naopak prostacyklin - PGI_2 produkovaný endoteliálními buňkami, má efekt antiagregační a vazodilatační.

Aktivace destiček při zánětu

Aktivace destiček při zánětu může vyvolat i expresi destičkových povrchových prozánětlivých markerů P-selektinu a CD40L ligandu. P-selektin je skladován v α granulích destiček. Extracelulární doména je orientována dovnitř granulí, druhá část do cytosolu. Plazmatická část je fosforylována a po uvolnění z destičky exprimována na jejím povrchu. Vazba destiček na leukocyty je zprostředkována interakcí mezi P-selektinem a PSGL-1 na membráně leukocytů. CD40L interaguje s monocyty, endoteliálními a svalovými buňkami. Těmito mechanismy může aktivace destiček ovlivnit zánětlivý proces.

*Práce byla podpořena výzkumným záměrem
MZO 00179906.*

Literatura

- Gibbons, J. M. Platelet adhesion signaling and the regulation of thrombus formation. *Journal of Cell Science*. 2004, 117: 3415–3425.
- Woulfe, D., Yang, J., Brass, L. ADP and platelets: the end of the beginning. *J Clin. Invest.* 2001, 107: 1503–1505.
- Blann, A.D., Nadir, S.K., Lip, G. Y. H. The adhesion molecule P-selectin and cardiovascular disease. *Eur. Heart. J.* 2003, 24: 2166–2179.
- Wagner, D.D. and Burger, P.C. Platelets in Inflammation and Thrombosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003, 23: 2131–2137.
- Zhao, L., Bath, P.M.W., May, J. Losche, W., Heptinstall, S. P-selectin, tissue factor and CD40 ligand expression on platelet-leukocyte conjugates in the presence of GPIIb/IIIa antagonist. *Platelets*. 2003, 14 (7–8): 473–480.
- McNicol, A. and Israels, S.J. Platelets and Anti-platelet Therapy. *J. Pharmacol. Sci.* 2003, 93: 381–396.

FREQUENCIES OF PLATELET GENE POLYMORPHISMS ASSOCIATED WITH ATHEROTHROMBOGENESIS

J. Kvasnička

General University Hospital,
Prague, Czech Republic

The aim of our study was to assess the frequencies of platelet gene polymorphisms associated with atherothrombogenesis in the healthy middle-aged Czech population.

Methods: Anonymous testing of 1,450 blood donor DNA by PCR followed by melting curve analysis using a LightCycler 480 analyzer (ROCHE) were used to determine the frequencies of GP IIIa (HPA-1; rs5918), P2Y12 (H1/ H2 haplotyp; rs2046934), P2Y12 (34C>T;rs6785930), COX-1 (-842A > G; rs10306114), PAR-1 (IVS -14A > T;rs168753), GP VI (13254T > C; rs1613662) and GP Ia (807C > T; rs1126643) polymorphisms. Results: The frequencies of GP IIIa (HPA-1) were: 27.38 % of heterozygotes, 3.66 % of homozygotes, and 68.97 % of „wild type“ homozygotes; frequencies of P2Y12 (H1/H2 haplotype) were: 25.93 % of heterozygotes, 2.62 % of homozygotes, and 71.45 % of „wild type“ homozygotes; frequencies of P2Y12 (34C > T) were: 44.03 % of heterozygotes, 9.69 % of homozygotes and 46.28% of „wild type“ homozygotes; frequencies of COX-1 (- 842A > G) were: 12.00% of heterozygotes, 0.41 % of homozygotes, and 87.59 % of „wild type“ homozygotes; frequencies of PAR-1 (IVS -14A > T) were: 28.55 % of heterozygotes, 4.41 % of homozygotes, and 67.03 % of „wild type“ homozygotes, frequencies of GP VI (13254T > C) were: 21.45 % of heterozygotes, 1.79 % of homozygotes, and 76.76 % of „wild type“ homozygotes; frequencies of GP Ia (807C > T) were: 47.27 % of heterozygotes, 16.70 % of homozygotes, and 36.02 % of „wild type“ homozygotes in the tested group of healthy persons. Conclusion: The frequencies of tested platelets gene polymorphisms implicated in influencing susceptibility to atherothrombogenesis, or to failure of anti-platelet therapy, were 10 –40 % in the healthy middle-aged Czech population.

FUNKCE KREVŇÍCH DESTIČEK U NEMOCNÝCH S MYELOPROLIFERATIVNÍM ONEMOCNĚNÍM

M. Penka^{1,2}, J. Kissová^{1,2}, A. Buliková^{1,2}, J. Zavřelová¹, L. Ovesná²

¹ Oddělení klinické hematologie FN, Brno, ČR

² LF Masarykovy univerzity, Brno, ČR

Úvod: Krvácení a trombóza jsou nejčastějšími symptomy myeloproliferativních chorob, především v těch případech, které provází trombocytémie. Tyto projevy však nejsou závislé jenom na zvýšení počtu krevních destiček, ale na řadě

dalších okolností, jako je počet bílých krvinek, vrozená či získaná trombofilní dispozice nebo naopak sklon ke krvácení z jiných příčin (např. Sekundární von Willebrandův sy). Významný vliv má také souběžná léčba nemocných. Je proto nutné vyšetřit nemocné v souvislosti s jejich symptomatologií v širším rozsahu a k němu patří i vyšetření funkčních parametrů krevních destiček.

Metoda: V letech 2004 – 2007 jsme vyšetřili 77 nemocných. Spektrum vyšetření obsahovalo krom vyšetření počtu krevních destiček i vyšetření agregace dle Borna po indukci ADP a kolagenem, vyšetření PFA – 100 s kolagenepinefrinovou indukci.

Výsledky a interpretace: Průměrná hodnota krevních destiček činila před léčbou $758.7 \pm 338,7 \times 10^9/l$, průměrná hodnota agregace po ADP $42.53 \pm 27.05 \%$ a PFA-100 338.78 ± 71.07 sec. U nemocných s počtem destiček přesahujícím $1000 \times 10^9/l$ byla zjištěna hodnota agregace $49.42 \pm 24.19 \%$ a PFA-100 $170.07 \pm 69,71$ sec. U nemocných s vyšším počtem destiček jsou funkční defekty vyjádřeny nekonstantně. U nemocných s poruchou agregace destiček po ADP byly pozorovány krvácivé projevy častěji ($11/20 - 36.8 \pm 25.05 \%$) než u nemocných bez závažnější poruchy ADP indukované agregace ($12/77 - 49.76 \pm 31.21 \%$). V souvislosti s výskytem trombózy rozdílů v žádné z analýz shledány nebyly. Statisticky významné rozdílů ve funkčních testech jsme neshledali ani před zahájením léčby, ani během její aplikace, při rozdělení sledovaných nemocných dle počtu krevních destiček v závislosti na hodnotě dosažení kompletní odpovědi (do $400 \times 10^9/l$) nebo při rozdělení souboru dle počtu destiček pod nebo nad $1000 \times 10^9/l$.

Závěr: Na základě provedených vyšetření lze konstatovat, že už před zahájením léčby jsou zjišťovány funkční změny destiček, které se mohou podílet na vzniku klinické symptomatologie, především krvácení, které se nakonec ukázalo častější ve skupině nemocných s poruchou agregace po ADP. Výskyt trombózy naopak nejevil závislost na stavu destičkových funkcí. Lze tedy říci, že je pravděpodobné, že se budou od stavu funkce krevních destiček odvíjet spíše krvácivé projevy. k objasnění jejich významu je vhodné jejich další studium doplněné o další modifikace a typy funkčních testů.

POSTGRADUÁLNE PREDNÁŠKY II.

22. máj 2010 – Štvrtok, 14.20 – 15.20

THE EUROPEAN NETWORK OF RARE BLEEDING DISORDERS

D. Mikovic¹, L. Rakic¹, G. Jankovic¹, F. Peyvandi²

¹ Hemostasis Department and Hemophilia Center, Blood Transfusion Institute of Serbia, Belgrade,

² Angelo Bianchi Bonomi Haemophilia and Thrombosis Center, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore, Mangiagalli e Regina Elena, University of Milan and Luigi Villa Foundation, Milan, Italy

Rare bleeding disorders (RBD) are inherited deficiencies of coagulation factors, other than FVIII and FIX (fibrinogen, FII, FV, FX, FXI, FXIII and multiple coagulation factors deficiencies). The prevalence in general population vary from one in half million to one in two million inhabitants. Patients with RBD have lifelong bleeding tendency, but highly variable ranging from a mild or moderate bleeding tendency to severe form with serious or life-threatening haemorrhages. Therapy of choice is viral inactivated plasma derived or recombinant concentrates, used for on demand or prophylactically. The use of FFP and cryoprecipitate is considered if no suitable alternative is available.

As a consequence of the rarity the true prevalence, the type and severity of bleeding symptoms, the underlying molecular defects and optimal management are not well established yet. The project European Network on Rare Bleeding Disorders (EN-RBD) was established in order to collect a consistent amount of clinical, genetic and treatment data with the aim to produce guidelines useful to the clinical practice and improve the quality of care of patients with RBD. The project was funded by the European Directorate General for Health and Consumer Affairs (DG SANCO) for three years. The final goal is to make the network accessible to all Centers in Europe and spread it worldwide once it will be established and correctly operating.

The database is conducted by Milan Center and it is an open-source engine web-based application. At first, 10 Haemostasis Centers were involved, among them is center from Belgrade. After a year 521 patients' records were included, 221 were complete and have been used for further analysis. 41% of patients entered in EN-RBD database were severe, 10% moderate and 49 % mild. 25 % of patients resulted to be

asymptomatic (9 % of severe, 30 % of moderate, 37 % of mild). So far Belgrade center have collected data and samples of 11 patients from 9 unrelated families. Those patients, suffering from the severe form of the disease, are enrolled in EN-RBD: 1 fibrinogen, 3 FVII, 4 FXIII, 1 FV+FVIII and 2 combined vitamin-K dependent coagulation factors deficiencies.

The European Network of Rare Bleeding Disorders (EN-RBD) database was established with the aim to improve diagnosis and to provide adequate treatment of the patients with RBD. Our preliminary results confirm that the structure of EN-RBD database is well designed and is effective. Harmonization of EN-RBD with other available databases is necessary in order to increase possibility for data collection on rare bleeding disorders.

NOVÉ TRENDY V LÉČBĚ HEMOFILIE

Z. Vorlová

Klinlab, spol. s r. o., Laboratorní diagnostické centrum, Oddělení hematologie, Praha, ČR

Začátky kausální léčby hemofilie A a B spadají do konce 60. a počátku 70. let 20. Století, kdy byly charakterizovány a izolovány faktory VIII a IX. Jejich příprava z plasmy ve formě koncentrátů umožnila substituční léčbu nemocných s hemofilií a zvládnutí těžkých krvácivých stavů. Rychlý vývoj separačních a inaktivačních metod přinesl na trh postupně preparáty středně čištěné, a později vysoce čištěné. Postupně byly vypracovány terapeutické zásady pro léčbu spontánních krvácivých stavů a zajištění operačních výkonů. Dostupnost dostatečného množství koncentrátů na trhu dovolila i zavedení preventivního podávání substituční léčby u těžkých hemofilií, i když tyto postupy se začaly v léčbě rychle uplatňovat, zůstávaly stále nedořešeny některé otázky, související s touto léčbou. Ekonomická náročnost této léčby nutila k racionálním postupům a objektivnímu vyhodnocení jejich výsledků. Průkaz přenosu viru HIV těmito preparáty a zjištění přenosu této infekce u 60 – 70 % nemocných spolu s přenosem hepatitidy B a C způsobilo odklon od preparátů připravovaných z plasmy k rozvoji metod molekulárně genetikých v přípravě koncentrátů f. VIII a IX.

Teprve devadesátá léta dovolují zavádění nových hodnotících kritérií které dovolují jednak objektivně zachytit stav nemocného a jednak

vyhodnocovat terapeutické postupy. Především jde o vyhodnocování preventivní léčby u dětských hemofilií, její zhodnocení z hlediska jejího začátku a trvání a srovnání jejich výsledků s intenzivní léčbou „on demand“. Protokoly využívající zobrazovací metody rtg a MRI kladou základ pro dlouhodobé sledování rozvoje poškození kloubů a měkkých tkání končetin. Jsou aplikovány i protokoly, užívané u jiných onemocnění pro funkční postižení muskuloskeletálního aparátu. Jsou vyvíjeny specifické protokoly pro sledování změn u hemofilií, které se uplatňují i při hodnocení výsledků ortopedických korekčních operací, především náhrad kloubních

Rozvoj metod molekulární genetiky dovolil rozlišit nemocné podle typu mutace daného faktoru a současně i vytypovat nemocné s pravděpodobným rizikem rozvoje inhibitoru v průběhu léčby. Hlavním přínosem těchto metod je ale umožnění prenatalní diagnostiky v rodinách s hemofilií a ověření eventuelního onemocnění plodu. Prenatální diagnostika je schopna snížit počet nově narozených nemocných ale dosud její plné rozvinutí je limitováno společenskými a náboženskými názory. Uplatnění nových genetických metod nachází své místo především v rozvoji genové léčby jejíž rozvoj je zpomalován nedořešenými etickými a legislativními aspekty ale v současné době již se pomalu dostává do fáze preklinických studií. Nicméně její klinické uplatnění je zatím stále vzdálené.

VON WILLEBRANDOVA CHOROBA – DIAGNOSTIKA A LÉČBA

P. Smejkal, M. Penka

Oddělení klinické hematologie FN Brno, ČR

Von Willebrandova choroba (VWCH) způsobená defektem von Willebrandova faktoru (VWF) je nejčastější vrozená krvácivá choroba. Sníženou hladinu VWF (< 50 %) lze nalézt až u 1 – 2 % populace, počet pacientů splňující všechna tři kritéria onemocnění (krvácivé projevy, defekt VWF, pozitivní rodinná anamnéza) je však o 1 – 2 řády nižší. První dvě kritéria jsou problematická pro ne zcela přesně určené cutoff mezi patologickým a normálním nálezem.

Pro určení klinické významnosti krvácivých projevů byly vyvinuty skórovací systémy. Ten používaný v evropské studii (MCMDM-1 VWD) hodnotil 12 různých krvácivých symptomů stupnicí v rozsahu -1 až +4 s celkově možným bodovým rozsahem

-3 až +45 (ne všetky krvácivé symptómy boli popísané celou škálou -1 až +4). Kontrolní jedinci dosáhli maximálně čtyři body. Bylo navrženo pro diagnózu VWCH za významné krvácivé projevy u mužů považovat skóre > 3 a > 5 bodů u žen.

Při hladině VWF < 30 % většinou není problém s diagnózou VWCH: je pozitivní krvácivé skóre i rodinná anamnéza, často je nalezena i kauzální mutace. Při hladině VWF 30 – 50 % je však situace odlišná a genetický defekt nemusí být nalezen. Bylo navrženo za prokázanou považovat VWCH jen v případech pozitivního krvácivého skóre dle výše uvedeného cutoff a výskytu choroby v rodině. Přesto však při hladinách VWF především 40-50% nelze vždy spolehlivě stanovit, zda se již jedná o VWCH či ne, protože na základě tří velkých studií bylo zjištěno, že u lehkého deficitu VWF nejsou v rodinách krvácivé projevy vždy závislé pouze na hladině VWF.

Mezi screeningovými testy je nejužitečnější PFA-100 (analýzátor funkce destiček) se senzitivitou pro VWCH 85 – 90 % (kromě 2N), pro typy 2A, 2B, 2M a 3 pak vyšší než 98 %.

Při stanovení funkční aktivity VWF nabývá na významu stanovení vazebné kapacity VWF pro kolagen (VWF:CBA), která lépe rozlišuje typ 1 od typu 2A, 2B než aktivita ristocetinového kofaktoru (VWF:RCo). Pro typy 2A a 2B je charakteristický poměr VWF:CBA/VWF:Ag $\leq 0,5$ a VWF: RCo/VWF:Ag $\leq 0,7$. Vhodné je používat oba testy, protože u typu 2M není VWF:CBA snížena vůči VWF:Ag, zatímco VWF:RCo/VWF:Ag je $\leq 0,7$.

Provedení elektroforézy multimerů VWF je nezbytné k subklasifikaci kvalitativního defektu VWF. Především typ 2A je značně heterogenní a lze ho kromě pravého typu 2A subklasifikovat minimálně i na subtypy 2C – porucha vzniku multimerů, 2D – porucha vzniku dimerů, 2E – tvorba abnormálních multimerů s poruchou sekrece i clearance. V diagnostice zvýšení clearance je využíván poměr mezi propetidem VWF a VWF:Ag, který se zvyšuje.

Molekulární analýza se uplatňuje především u typu 2, u kterého převládají zámenné mutace. U každého ze subtypů jich bylo popsáno několik desítek. Příčinou typu 1 a 3 může být širší spektrum mutací a u typu 1 tyto mnohdy v genu pro VWF nejsou nalezeny.

Korekce plazmatické hladiny VWF lze dosáhnout u lehčích defektů aplikací DDAVP (1-deamino-8-D-arginin vasopressin) uvolněním endogenního VWF z endoteliálních buněk, což je účinné u většiny pacientů s typem 1 a u části s typem 2. U typu 1 s hladinou VWF > 30 % a krvácivého skóre pod 3, resp. 5 bodů u žen, není nezbytně nutné před terapeutickým použitím DDAVP provádět terapeutický pokus.

Substituci VWF lze zabezpečit aplikací plazmatického koncentráту FVIII s obsahem vWF. V ČR je k dispozici Haemate P[®] s definovaným obsahem VWF:RCo/FVIII:C = 2,4; Fanhdi[®], u kterého výrobce uvádí tento poměr 1,2; nově preparát Wilate[®] s poměrem 0,9. Koncentrát plazmatického VWF v ČR není dosud registrován, v přípravě je i rekombinantní koncentrát VWF. Léčbu lze monitorovat pomocí VWF:RCo, případně VWF:CBA, reakci na DDAVP i pomocí PFA-100. Při substituční léčbě u těžších defektů nemusíme dosáhnout korekce PFA-100, protože tento test je závislý i na obsahu VWF v trombocytech.

BRAINSTORMING HEMOSTÁZA

22. máj 2010 – Štvrtok, 14.00 – 15.30

REZISTENCIA NA AKTIVOVANÝ PROTEÍN C – ANALÝZA KLINICKEJ MANIFESTÁCIE FAKTORA V LEIDEN

I. Plameňová¹, M. Jeseňák²,
M. Dobrotová¹, J. Chudej¹,
L. Bartošová¹, J. Staško¹, P. Kubisz¹

¹ Klinika hematológie a transfuziológie JLF UK a MFN, Národné centrum hemostázy a trombózy, Martin, SR

² Klinika detí a dorastu JLF UK a MFN, Martin, SR

Rezistencia na aktivovaný proteín C (APC-R) podmienená prítomnosťou faktora v Leiden je (FVL) je najčastejši vrodený trombofilný stav u príslušníkov bielej rasy. Záměna guanínu za adenín v pozícii 1 691 génu kódujúceho faktor V, ktorá sa prejaví záměnou glutamínu za arginín na 506. pozícii peptidového reťazca faktora V, vedie k rezistencii na antikoagulačný efekt aktivovaného proteínu C, potrebného k degradácii faktora v a VIII. Tým je narušená hemokoagulačná rovnováha v zmysle trombofilie (hyperkoagulácie). APC-R je rizikovým faktorom pre vznik trombózy predovšetkým vo venóznej časti cievneho riečiska, heterozygotná forma FVL zvyšuje riziko trombózy 3 – 8 x, homozygotná forma predstavuje

až 80 x vyššie riziko. V gynekológii a pôrodnictve je FVL zodpovedný za niektoré závažné stavy v priebehu tehotenstva a pôrodu. Riziko epizódy trombózy je asi 8 x vyššie u nositeliek FVL v porovnaní so zdravou populáciou tehotných a FVL má významný vplyv na opakované spontánne potraty v prvom trimestri tehotenstva.

Súbor 930 pacientov (401/43 % mužov, 529/57 % žien) – nositeľov mutácie FVL (56/6 % homozygotov, 874/94 % heterozygotov) sme analyzovali podľa klinických prejavov (371/40% bolo doteraz asymptomatických, VTE prekonalo 465/50% pacientov, artériová trombóza bola prítomná u 47/5 % pacientov a 5 % pacientov – 47 žien malo komplikácie gravidity). Ďalej sme súbor analyzovali podľa veku, v ktorom nastala prvá epizóda trombózy, počtu recidív trombózy, prítomnosti rizikového faktora pre vznik trombózy (operácia, úraz, antikoncepcia/hormonálna substitučná liečba, gravidita, dlhá cesta, artériová hypertenzia, diabetes mellitus, hyperlipoproteínémia, príp. iné) a inej poruchy hemostázy s hyperkoagulačným potenciálom (mutácia génu pre faktor II G20210A, defekt antitrombínu, proteínu S, syndróm lepivých trombocytov, hyperhomocysteinémia, antifosfolipidový syndróm, vysoká hladina faktora VIII, príp. iné).

Záver: Najčastejšou klinickou manifestáciou u nositeľov mutácie FVL je hlboká venózna trombóza (HVT), v 10 % bola komplikovaná pľúcnou embóliou (PE), u 35 pacientov s PE (50 % PE) sa nenašiel zdroj embolizácie. Najčastejšie vzniká venózna trombóza u pacientov s FVL spontánne (62 %), hlavným rizikovým faktorom pre vznik VTE je operácia, u žien gravidita. Kombinácia hyperkoagulačných stavov zvyšuje trombogénne riziko a pacienti majú prvú príhodu trombózy v mladšom veku a častejšie recidívy.

MUTÁCIA PROTROMBÍNÓVÉHO GÉNU 20210A V ZDRAVEJ POPULÁCII A U TROMBOFILNÝCH STAVOV

J. Chudej¹, I. Plameňová¹, P. Holly¹,
P. Chudý¹, P. Bánovčin ml.², L. Bartošová¹,
D. Kotuličová¹, J. Staško¹, P. Kubisz¹

¹ Klinika hematológie a transfuziológie MFN a JLF UK, Martin, SR

² Interná klinika-gastroenterologická MFN a JLF UK Martin, SR

V posledných 20 rokoch bolo odhalené celé množstvo príčin vedúcich k obrazu porúch hemostázy, označovaných ako protrombotické, resp.

trombofilné stavy. Mnohé z nich sú geneticky podmienené s typickým vznikom idiopatických trombóz v mladom veku s familiárnym výskytom, iné sú výsledkom aktivácie hemostázy v prítomnosti známeho protrombotického ochorenia. Mutácia protrombínu (FII G20210A) je vrodenný defekt, ktorý sa častejšie vyskytuje v skupine osôb s venóznou trombózou. Porucha sa zisťuje v 2 % belošskej populácie, u 6 % chorých s prvou venóznou trombózou a až u 18 % chorých v selektovaných súboroch s recidivujúcou a familiárnou formou trombotického venózneho postihnutia. Riziko trombózy je nezávislé od veku a pohlavia. FII 20210A zvyšuje trombotické riziko najmä v kombinácii s inými genetickými faktormi. Môže viesť k závažnej morbidite a svojimi následkami môže významne ovplyvniť kvalitu života postihnutého jedinca. Hlavným cieľom tejto práce bola identifikácia genetickej abnormality protrombínového génu 20210A v zdravej populácii a u pacientov s pozitívnou osobnou anamnézou na prítomnosť trombotického postihnutia. Vyšetrenie mutácie protrombínu 20210A je možné PCR analýzou (arteficiálnym namnožením špecifického úseku príslušného génu) chromozómovej DNA, ktorá sa izoluje z leukocytov, získaných z periférnej krvi pacienta. Štatistickou analýzou sme zistili pomerne významný výskyt mutácie FII 20210A, a to ako v populácii pacientov s pozitívnou osobnou anamnézou na výskyt trombózy, tak aj v kontrolnej skupine.

ZMENY HEMOSTÁZY PRI MNOHOPOČETNOM MYELÓME

E. Flochová, J. Ivanková, P. Kubisz
Klinika hematológie a transfuziológie
MFN a JLF UK, Martin, SR

Úvod: Pacienti s mnohopočetným myelómom majú zvýšené riziko tromboembolických príhod (obvyčajne hlboká venózna trombóza) v porovnaní so zdravou populáciou. Patogenéza hyperkoagulačného stavu u nádorových ochorení zahŕňa celý komplex faktorov a interakcií medzi nádorovými bunkami a hemostatickým systémom. Aktivácia krvného zrážania je výsledkom priamej prokoagulačnej aktivity tumoróznych buniek a nádorom indukovanej expresie prokoagulačnej aktivity monocytov, makrofágov, trombocytov a endotelových buniek.

Okrem všeobecných faktorov, prítomných u ostatných nádorov, sa na etiopatogenéze TECH u pacientov s mnohopočetným myelómom podieľajú aj špecifické faktory: prítomnosť monoklónového imunoglobulínu a s ním súvisiaci hyperviskóznny syndróm a interferencia s fibrínovými vláknami, efekt zápalových cytokínov na endotel, častá vysoká hladina vWF:Ag, F VIII, získaná APC rezistencia ako aj abnormality doštičkových funkcií. Významnú úlohu na zvyšovaní trombotických komplikácií zohráva aj imunomodulačná liečba, kombinovaná terapie s použitím antracyklínov a vysoko dávkovaných kortikoidov.

Cieľ a metódy práce: U 57 pacientov s mnohopočetným myelómom sme vyšetrili vWF:Ag, FVIII:c, Pro C global, Faktor v Leiden a porovnali s kontrolnou skupinou zdravých jedincov. Súčasne sme získané výsledky analyzovali v súvisi s aktivitou ochorenia, klinickým štádiom, typom choroby a liečby

Výsledky: Štatistickou analýzou súboru pacientov s MM a zdravých kontrol sme zistili významne zvýšenú hladinu FVIII:c u pacientov s MM oproti zdravým jedincom ($p = 0,00023$) a súčasne aj vysoké percento získaných APC rezistencií oproti bežnej populácii (34,5 %). Hladina vWF:Ag nebola štatisticky významne zvýšená oproti zdravej populácii ($p = 0,989$). V aktívnom ochorení však aj hladina vWF:Ag rovnako ako FVIII:c boli signifikantne zvýšené oproti pacientom v remisii MM.

Diskusia: Zvýšená hladina VIII:c ako aj vWF:Ag prítomná pri aktívnom ochorení pravdepodobne súvisí so zvýšenou angiogenezou v KD, pričom práve endotel v KD môže byť zdrojom vWF:Ag. Tieto faktory spolu s vysokým percentom získanej APC rezistencie sa spolupodieľajú na zvýšenom výskyte TECH u pacientov s MM.

PORUCHY KOAGULÁCIE A FIBRINOLÝZY PRI DIABETES MELLITUS 2. TYPU

P. Chudý¹, P. Kubisz¹, J. Staško¹,
D. Kotuličová¹, J. Chudej¹, J. Ivanková¹,
P. Galajda², M. Mokáň²

¹ Klinika hematológie a transfuziológie
JLF UK a MFN, Martin, SR

² 1. interná klinika JLF UK a MFN,
Martin, SR

Úvod: Poruchy koagulácie a fibrinolýzy pri diabetes mellitus 2. typu (DM 2) prispievajú k zvýšenému výskytu makrovaskulárnych komplikácií, akými sú infarkt myokardu a ischemická cievná mozgová príhoda. Cieľom našej štúdie bolo skúmať u pacientov s DM 2 s normo- a mikroalbuminúriou vzťahy medzi inhibítorom aktivátora plazminogénu 1 (PAI-1), trombínom aktivovateľným inhibítorom fibrinolýzy (TAFI), tkanivovým aktivátorom plazminogénu (t-PA), fragmentmi protrombínu 1 + 2 (F1 + 2), glykemickou kontrolou, hypertenziou, pohlavím, BMI a liečbou.

Metódy: Do štúdie sme zaradili 42 normoalbuminurických pacientov (NAU), 42 mikroalbuminurických pacientov (MAU) s DM 2 a 42 zdravých kontrol. TAFI, PAI-1, t-PA a F1 + 2 sa u všetkých zúčastnených stanovovali za použitia enzýmovej imunoanalýzy (ELISA).

Výsledky: TAFI bolo signifikantne zvýšené v MAU skupine, PAI-1 a F1 + 2 boli zvýšené v oboch skupinách, t-PA nebolo zvýšené v žiadnej skupine v porovnaní s kontrolnými jedincami. V NAU sme pozorovali nasledujúce pozitívne korelácie: TAFI a fibrinogén ($r = 0,65$; $p = 0,02$), PAI-1 a triacylglyceroly ($r = 0,67$; $p = 0,01$). V MAU sa zistili nasledujúce pozitívne korelácie: TAFI a F1+2 ($r = 0,48$; $p = 0,02$), TAFI a systolický tlak krvi ($r = 0,53$; $p = 0,01$), PAI-1 a BMI ($r = 0,43$; $p < 0,05$).

Záver: U diabetikov sa zistila porucha fibrinolýzy prejavujúca sa vzostupom PAI-1 v oboch skupinách pacientov, NAU aj MAU. Hypofibrinolytický stav u MAU pacientov sa ďalej prehľbuje vzostupom TAFI. Inhibícia fibrinolýzy sprostredkovaná TAFI je regulovaná nezávisle od PAI-1. ACE inhibítory, statíny a perorálne antidiabetiká (PAD) majú potenciál zvyšovať t-PA, zatiaľ čo betablokátozy zrejme znižujú hladiny TAFI. PAD u pacientov s DM 2 upravujú hypofibrinolýzu tým, že znižujú TAFI a PAI-1. U týchto pacientov sme potvrdili aj hyperkoagulačný stav, ktorý sa prejavuje vzostupom F1 + 2.

TROMBOFÍLIA A

FYZIOLOGICKÉ ZMĚNY V KREVNI DESTIČCE V PRŮBĚHU JEJÍ ADHEZE

M. Pecka, J. Malý, P. Dulíček, P. Sadílek, F. Vrbacký

II. interní klinika – Oddělení klinické hematologie FN a interní katedra LF UK, Hradec Králové, ČR

Adheze trombocytu je komplexní proces, při kterém dochází k přilnutí destiček na jiné než destičkové povrchy. Vyžaduje přítomnost několika složek. Vedle trombocytů se na adhezi podílejí:

- Endotel a struktury subendotelu (kollagen I a III, laminin, fibronectin)
- Adhezní proteiny (vWF, fibronectin, fbg)
- Hemodynamické změny (smykové rychlosti, množství a viskozita krve, velikost a tvar cév).

Hlubší vrstvy stěny větších cév, tvořené elastinem, svalovými buňkami, subendoteliálními mikrofibrilami a kolagenem váží velmi rychle krevní destičky. Krevní destičky adhezuji krevní destičky prostřednictvím GP komplexů. Adheze neprobíhá za normálních okolností na erythrocytech, leukocytech a endotelových buňkách.

Neaktivované krevní destičky jsou rychle navedeny do místa poškození, kde vytvoří monovrstvu. Dochází k adhezi trombocytů k subendotelu pomocí GP receptorů a ke stimulaci intracelulárních signálů. Monovrstva destiček reaguje změnou tvaru z diskoidní formy na aktivovanou s četnými výběžky – pseudopodiemi. Tím se zvýší adhezní a agregační schopnost destiček.

Trombocyt po styku se subendotelovými strukturami začne po povrchu rolovat, změní během několika sekund tvar a vytvořenými výběžky přilne k povrchu. V konečném výsledku pak dojde ke stabilizaci adhezovaných destiček na narušeném cévním povrchu. Monovrstva trombocytů, která je pevně přichycena k obnaženému cévnímu povrchu umožňuje připojení dalších destiček a růst destičkové zátky.

Krevní destičky mohou v průběhu adheze existovat ve třech různých stavech jako:

- pasivní
- stimulované
- aktivované

Pasivní stav je normální stav krevní destičky v krvi - v tomto stavu destička neadheruje. Jestliže pasivní destička interaguje s poškozenou cévní stěnou, stává se stimulovanou. Po aktivaci se po

určité době stává aktivovanou a adhezuje k cévní stěně. Aktivační čas se pro jednotlivé destičky pohybuje v přibližně stejném rozmezí – může lehce kolísat mezi zmíněnými stavy. Jestliže po uplynutí 5 s destička neadheruje, vrací se do pasivního stavu.

Adheze destiček na trombotogenní povrch (kolagen, laminin, fibronectin) je závislá na hemodynamických poměrech v cévním systému. Při ↑ smykovém napětí (arteriální systém, stenóza cév) je adheze závislá na vWF. Při ↓ smykovém napětí (venózní systém) může proběhnout i bez vWF – přímá vazba trombocytů na specifické receptory GP VI, Ia/IIa. Vazba destiček při ↑ střížných silách probíhá ve dvou fázích. Iniciální adheze je zprostředkována vWF a komplexem GP Ib/VI a pevná adheze je zajištěna vazbou GP Ia/IIa, GP VI a GP IIb/IIIa. k adhezi při nižším smykovém napětí může docházet pomocí i dalších adhezních receptorů nebo se na povrchu odhaleného subendotelu vytvoří monovrstva fibrinogenu, ke které se váže aktivovaný GPIIb/IIIa.

Kolagen je hlavní složkou extracelulární matrix. Existuje několik typů kolagenů podle struktury a pořadí AMK – známe 19 kolagenů, které dělíme na ty, které tvoří či netvoří fibrily. Kolagen je složen ze tří AMK v tripletní helikální konformaci. Kolageny hrají úlohu při vyvolání aktivace trombocytů, jejich adhezi (monomerní a fibrilární struktury), agregaci tripletní helikální struktury) a při nastartování reparačních pochodů. V cévní stěně se nachází kolageny: I, III-VI, VIII, XII-XIV – účinným aktivátorem agregace je kolagen III. Při rychlém průtoku krve se při adhezi krevní destičky ke kolagenu uplatňuje pouze interakce vWF s receptorem GPIIb. Umožňuje to navázání domény A1 vWF k receptoru GPIIb. V další fázi vlivem kontaktu kolagenu se svými receptory na destičkách nebo po uvolnění ADP se aktivuje integrin GPIIb/IIIa. Aktivace trombocytů kolagenem může být zprostředkována třemi různými interakcemi:

- GP Ib prostřednictvím vWF (GP Ib/IX/VI)
- integrinem $\alpha 2\beta 1$ (GP Ia/IIb)
- GP VI – úloha tohoto GP při zprostředkování adheze je nejméně prozkoumána

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MZO 00179906.

Literatura:

1. Gibbons, J.M. 2004. Platelet adhesion signaling and the regulation of thrombus formation. *Journal of Cell Science*. 117: 3415–3425.
2. Cambell, NA. Biology 1995. Éditions du renouveau pédagogique. Inc st. Laurent

22. máj 2010 – Štvrtok, 16.45 – 18.00

ETIOLOGIE TROMBÓZ MOZKOVÝCH SPLAVŮ U ŽEN

M. Košťál jr.¹, P. Dulíček¹, J. Malý¹, D. Krajíčková², F. Vrbacký¹

¹ Fakultní nemocnice Hradec Králové – II. interní klinika, Oddělení klinické hematologie, ČR

² Fakultní nemocnice Hradec Králové – Neurologická klinika, ČR

Úvod: Trombózy splavů se řadí k cévním mozgovým příhodám. Na jejich vzniku se podílí faktory vrozené (v 20 – 40 % případů) a získané.

Cíl: Zjistit nejčastější faktory vedoucí ke vzniku trombózy, vyšetřit četnost výskytu JAK 2 mutace v soboru u pacientů s i bez diagnostikovaného myeloproliferativního onemocnění.

Porovnat výskyt vrozených i získaných trombofilních faktorů ve skupině žen do 37 let a žen starších.

Soubor a metodika: Hodnoceni byli jedinci s trombózou nitrolebních splavů (prokázanou pomocí magnetické rezonance-angiografie) v retrospektivním i prospektivním souboru. Hodnoceny byly především následující parametry – věk nemocných s I. trombotickou příhodou, okolnosti vzniku trombózy, přítomnost vrozeného či získaného trombofilního stavu. Dále byly vyhodnoceny způsob a průběh terapie a dlouhodobé následky.

Výsledky: Doposud byla shromážděna data od 35 pacientek s CVT (věkový průměr 37 let). Nejčastější příčinou trombózy bylo užívání hormonálních preparátů nebo těhotenství (71 %). Z vrozených trombofilních stavů byla Leidenská mutace přítomna v 6 % a Protrombinová mutace v 9 %. Zajímavý byl i 9 % výskyt JAK2 mutace. Ve věkové skupině do 37 let se užívání hormonálních preparátů nebo těhotenství vykytovalo u 81 % pacientek (vs. 57 % u žen nad 37 let). Zastoupení mutací je u obou skupin stejné (25 % u pacientek do 37 let, 22 % u pacientek nad 37 let). Z ostatních trombofilních stavů se vykytla pouze 1 x malignita. U 4 pacientek nebyl přítomen žádný rizikový faktor.

Závěr: CVT je vzácné onemocnění s dobrou prognózou. Je typické pro mladší ženy, nejčastěji v souvislosti s užíváním hormonálních preparátů nebo těhotenstvím. Vzhledem k 9 % přítomnosti JAK2 mutace je nutné pomýšlet i na myeloproliferativní onemocnění.

PROTROMBIN G20210A – VÝSKYT U ŽEN S VENÓZNÍM TROMBOEMBOLIZMEM V ČASOVÉ SOUVISLOSTI S UŽÍVÁNÍM HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE

P. Dulíček¹, J. Malý¹, M. Beránek²

¹ II. interní klinika – Oddělení klinické hematologie, FN a LF, Hradec Králové, ČR
² Oddělení klinické biochemie, FN a LF, Hradec Králové, ČR

Úvod: Mutace F II G20210A se vyskytuje v naší populaci mezi 1 % – 2 %. Relativní riziko venózního tromboembolizmu (VTE) je 2 x – 3 x větší a dále stoupá v přítomnosti dalšího rizikového faktoru (RF) pro VTE. Takovým faktorem bývá často u žen v produktivním věku užívání kombinované hormonální antikoncepce (OC).

Cíl práce: Zhodnocení výskytu této mutace u žen s VTE v časové souvislosti s užíváním OC s cílem zhodnotit: frekvenci výskytu mutace, typ trombozy, okolnosti vzniku VTE, délku užívání OC do výskytu VTE.

Vlastní soubor: 500 žen z oblasti východočeského regionu, které byly vyšetřeny v letech 1997 – 2009 na trombofilní stav po prodělané VTE v časové souvislosti s užíváním hormonální antikoncepce. V každém případě se jednalo o objektivně prokázanou (zobrazovací metodou) VTE. Jako distální tromboza byla hodnocena tromboza v. poplitea a níže. Stanovení mutace bylo provedeno pomocí PCR (LightCycler, Roche).

Výsledky: Výsledky jsou shrnuty v tabulce

Počet žen	500 věk. r. (16 – 50), pr. věk. 30 let
Počet žen s F II G20210A	26 (5 %) věk. r. (17 – 50), pr. v. 28,5 l.
→ samotná mutace FGII20210A	22 ženy
→ + jiná, další trombofilie	4, vždy + F V Leiden v heter. f.
VTE + OC (bez dalšího RF)	17
VTE + OC + RF	9
Pr. délka užívání OC do VTE	3,5 roku
Typ VTE (počet)	Distální – 12 Proximální – 5 Proximální + PE – 6 PE bez VTE – 1 VTE v CNS – 1 VTE v horní k. – 1

Hodnocení: Mutace F G20210A byla nalezena v tomto souboru v 5 %. To je ve srovnání s jinými soubory (14 %) podstatně méně. Také

podstatně méně byla nalezena kombinace této mutace s F v Leiden v heterozygotní formě (1 %) ve srovnání s jinými pracemi (6 %). Ve většině případů VTE nebyl identifikován jiný RF než samotná mutace (17 : 9). Mezi rizikovými situacemi, které vedly k manifestaci VTE jasně dominovala imobilizace dolní končetiny – 7 x (sádra, dlahy, ar-troskopie), 1 x došlo k VTE po cestě letedlem déle než 8 h., 1 x po nadměrném sportovním výkonu.

Závěr: Mutace F II G20210A byla nalezena v souboru 500 žen s VTE v časové souvislosti s užíváním OC v 5 %, což je méně, než jsme očekávali. Vysvětlením může být buď nižší frekvence výskytu této mutace ve východočeském regionu či menší klinická expresivita.

KLINICKÉ VYUŽITÍ NĚKTERÝCH NOVÝCH GENETICKÝCH TROMBOFILNÍCH MARKERŮ – STRUČNÝ PŘEHLED, PRVÉ ZKUŠENOSTI

M. Šimek¹, G. Kiricová², A. Kollárová²

¹ Hematologické oddělení FN Nitra a Fakulty sociálních věd a zdravotnictva UKF, Nitra, SR

² Ústav laboratornej medicíny FN, Nitra a Fakulty sociálních věd a zdravotnictva UKF, Nitra, SR

Vyšetření mutací FV Leden, FII G20210A, MTHFR C677T a A1298C je v současné době nezbytnou součástí při vyšetřování trombofilních stavů. Do nabídky se dostávají další genetické markery, které mohou se mohou podílet na trombofilním stavu pacienta s následnou komplikací tromboembolizmu. Alela 4G inhibitoru aktivátorů plazminogenu (PAI-1) je spojena s vyšší transkripční geny a je považována jako rizikový faktor venózního tromboembolizmu (VTE) nebo infarktu myokardu (IM). Zvýšenou hladinu PAI-1 nacházíme i při zvýšené hladině angiotensinu II. Při inzerci nebo delecii genu pro angiotensin konvertující enzym (ACE) nacházíme zvýšenou přeměnu angiotensinu i na angiotensin II. Samostatná mutace FV R2 haplotyp (H1299R) lehce zvyšuje trombogenní riziko, ale pravděpodobně ve spojení s mutací FV Leiden se toto riziko nezvyšuje. Bodová mutace genu pro fibrinogen (- 455 G > A) elevuje hladinu β-fibrinogenu v plazmě a zvyšuje riziko předčasného IM a náhlé cévní mozkové příhody (NCMP). Naopak bodová mutace FXIII (Val34Leu) vykazuje protektivní vliv pro vznik VTE. Nosiči mutace endoteliálního receptoru proteinu C (EPCR) 4600 a > G (A3 haplotyp) vykazují vyšší hladinu solubilního EPCR a mají vyšší riziko VTE

nebo ztráty plodu. Homozygotní haplotyp A1 EPCR 4678 G > C může mít protektivní vliv pro nosiče FV Leden v důsledku zvýšené hladiny aktivovaného proteinu C (APC). Klinický význam těchto nových mutací není zatím úplně jasný pro rozdílné výsledky jednotlivých studií. V přednášce se pokusíme zhodnotit význam stanovení těchto parametrů při VTE, NCMP, IM, opakovaných ztrátách plodu a prezentovat naše dosažené výsledky.

ZVÝŠENÁ HLADINA KOAGULAČNÍCH FAKTORŮ JAKO RIZIKO TROMBOFILIE

J. Úlehlová, L. Slavík, V. Krčová,
J. Procházková, A. Hluší
Hemato-onkologická klinika FN,
Olomouc, ČR

Souhrn: Trombofilní stav je definován jako vrozená nebo získaná pohotovost ke tvorbě trombu, v důsledku abnormalit v koagulačním systému. Vrozené trombofilie jsou hlavní příčinou tromboembolické nemoci. Mezi genetiky podmíněné trombofilie se řadí F v Leiden, Protrombinová mutace (G20210A), dále také homozygotní forma (667C-T MTHFR) a PAI-1 (4G/5G). Mezi trombofilní stavy patří také deficit antitrombinu, proteinu C a proteinu S. Zvýšené hladiny cirkulujících koagulačních faktorů II, VIII, IX a XI podmiňuje také trombofilní stav. Na základě anamnestických a klinických dat by měl probíhat je indikován k vyšetření laboratorní trombofilní screening, při vysazené antikoagulační terapii.

Materiál a metody: Námi testovaný soubor trombofilního screeningu obsahoval 110 pacientů. Jedná se o pacienty s pozitivní rodinnou anamnézou TEN či předchozí prodělanou hlubokou žilní trombozou. Cílem naší studie bylo stanovit frekvenci hladin cirkulujících koagulačních faktorů (II, VIII, IX, XI) a jejich vztah manifestaci k tromboembolickým příhodám. Druhou část souboru tvoří pacienti s deficitem antitrombinu, proteinu C a proteinu S a také genetickým vyšetřením F v Leiden a protrombinové mutace.

Výsledky: V naší pilotní studii dokumentujeme vyšší hladiny těchto uvedených koagulačních faktorů (VIII, IX a XI) s možným rizikem trombofilie. U menší části pacientů byl také zjištěn deficit antitrombinu, proteinu C, proteinu S a plasminogenu, jako možný trombofilní stav. Kompletní výsledky markerů trombofilního screeningu budou prezentovány.

Závěr: Vrozené vzácně se vyskytující trombofilie se manifestují již v ranném věku (antitrombin,

protein C, protein S), jsou klinicky velmi závažné. F v Leiden je nejčastější příčinou genetické trombofilie. Stále častěji se prokazují různé kombinace jak vrozených tak získaných defektů, které mohou být příčinou většího rizika pro vznik trombózy.

Podpořeno grantem IGA MZD ČR NS 10319-3/2009 86-14 a NR 9282-3/2007 86-12.

MĚŘENÍ GENERACE TROMBINU U PACIENTŮ S TROMBOFILIÍ A JEHO MOŽNOSTI V PREDIKCI TROMBOEMBOLICKÝCH KOMPLIKACÍ

A. Hluší, L. Slavík, J. Úlehlová, J. Procházková, V. Krčová
Hemato-onkologická klinika FN, Olomouc, ČR

Úvod: Dosud užívané metody vyšetřování trombofilních stavů nepostihují dostatečně komplexitu procesu krevního srážení. Sledování generace trombinu, centrálního enzymu koagulační kaskády, umožňuje globální hodnocení funkce hemostázy. V práci posuzujeme korelaci parametrů trombin generační křivky s klinicky definovaným trombofilním stavem.

Metodika: Použit originální kit TECHNO-THROMBIN® TGA (Technoclone) na plně auto-

matickém analyzátoru Ceveron® Alpha, využíající fluorescenční detekce tvořeného trombinu. Generace trombinu v měřeném vzorku byla iniciována 7.16 pM rTF resuspendovaného v 0,32 μM fosfolipidových micel. Hodnocení bylo prováděno softwarově, kdy primárně měřené fluorescenční jednotky byly pomocí kalibrační křivky převedeny na aktuální koncentraci trombinu ve vzorku. Jednotlivé parametry TGT (lag fáze – TGTt, max. generace trombinu – TGTm, plocha pod křivkou TGTe) byly získány derivací z naměřené křivky.

Soubor: Trombin generační test (TGT) byl hodnocen u 71 nosičů vrozené trombofilní mutace (62 s FVL G1691A, 6 s FII G20210A, 3 s kombinací) a u 23 pacientů přítomností významného získaného rizikového faktoru (RF) bez trombofilní mutace. Hodnocen byl předchozí výskyt TEN komplikací. V souboru s genetickou mutací byla sledována i přítomnost (RF) v době vyšetření. Srovnávací skupinu tvořilo 66 zdravých dárců krve.

Výsledky: Analýza neprokázala v kontrolním souboru závislost mezi parametry TGT a věkem ani pohlavím. U nosičů trombofilní mutace i u pacientů s RF byla prokázána signifikantně vyšší generace trombinu v parametrech TGTm, TGTe

v porovnání s kontrolním souborem ($p < 0,0001$, med. TGTm 203 vs 219 vs 113 nM, med. TGTe 2 124 vs 2 158 vs 1 530 nM). V době do nástupu generace trombinu nebyl významný rozdíl prokázán. Subanalýza parametrů v jednotlivých podskupinách prokázala vyšší TGTe u pacientů s prodělanou TEN komplikací. Srovnání podskupin bez a s přítomností RF u trombofilní mutací prokázalo vyšší TGTm a TGTe při přítomnosti RF. Statisticky nebyl tento rozdíl významný. V rámci posouzení možnosti predikce TEN byla provedena statistická ROC analýza. Ani jeden z hodnocených parametrů TGT nebyl shledán jako vhodný prediktor pro odhad rizika vzniku TEN komplikace

Závěr: Ve sledovaných souborech byla nalezena zvýšená generace trombinu u pacientů s prokázaným trombofilním stavem i s přítomným získaným RF. Měření generace trombinu představuje určitě slibnou možnost v posuzování globální hemostatické funkce. V případě hyperkoagulačních stavů nejen naše zkušenosti, ale ani výsledky dosud publikovaných prací zatím neumožňují zavedení této metody do rutinní klinické praxe. Důvodem bude mj. nedostatečná standardizace testu, výrazný interindividuální rozptyl v naměřených hodnotách i významná mezilaboratorní variabilita.

TROMBOFÍLIA B

PROFYLAXE A LÉČBA ŽILNÍHO TROMBOEMBOLISMU U PACIENTŮ SE ZHOUBNÝMI NÁDORY

P. Kessler

Oddělení hematologie a transfuziologie, Nemocnice Pelhřimov, p. o., Pelhřimov, ČR

Souhrn: Výskyt žilního tromboembolismu (VTE) u pacientů se zhoubnými nádory (ZN) je vyšší, než u pacientů neonkologických. Léčba warfarinem je u pacientů s paraneoplastickou trombózou provázena významně vyšším rizikem rekurence trombózy i krvácivých komplikací, toto riziko je sníženo při léčbě LMWH. Zásady profylaxe a léčby VTE u onkologických pacientů se tedy v určitých podrobnostech liší od postupů v profylaxi a léčbě VTE u ostatních nemocných. Na základě výsledků publikovaných studií jsou formulována následující doporučení:

1. V pooperační profylaxi VTE jsou v našich podmínkách jednoznačně preferovány nízkomolekulární hepariny (LMWHs), ještě akceptovatelné jsou nefrakcionovaný hepa-

rin (UFH) 3 x denně 5 000 u nebo fondaparinux. Po velkých onkologických operacích je doporučena prodloužená profylaxe LMWH po dobu 4 týdnů. Pro nemocné s vysokým rizikem krvácivých komplikací představuje možnou alternativu intermitentní pneumatická komprese po dobu trvajícího vysokého rizika krvácení s přechodem na LMWH jakmile toto riziko odezní.

2. U pacientů se ZN hospitalizovaných pro akutní interní onemocnění nebo upoutaných na lůžko je doporučena profylaxe LMWH. U pacientů s mnohočetným myelomem je doporučena profylaxe LMWH během indukční terapie zahrnující nejméně 2 trombogenní léky (thalidomid, lenalidomid, dexametazon, prednison, anthracykliny). U ostatních ambulantních pacientů se ZN není doporučena paušální farmakologická profylaxe VTE, tato by však měla být zvažována zejména během probíhající chemoterapie u osob s pozitivní anamnézou VTE nebo při nakušení dalších rizikových faktorů VTE.

3. Pacienti se ZN, kteří onemocní VTE, by měli být léčeni LMWH po dobu nejméně 6 měsíců – 1. měsíc plnou antikoagulační dávkou, dalších 5 měsíců dávkou představující 2/3-3/4 původní dávky. Po 6 měsících by mělo být individuálně rozhodnuto o další léčbě (LMWH nebo warfarin) na základě komplexního zhodnocení stavu nemocného. V léčbě by mělo být pokračováno dlouhodobě, dokud není nádorové onemocnění vyléčeno nebo dokud se neobjeví závažné kontraindikace.

TROMBOFÍLIA A TEHOTNOST

J. Staško, D. Kotuličová, L. Bartošová, J. Chudej, P. Kubisz
Klinika hematologie a transfuziologie JLF UK a MFN, Martin, SR

Úvod: Trombofília sa zisťuje u 5 – 25 % kauzalskej populácie. Keďže tehotnosť je získaný hyperkoagulačný stav, ženy s trombofiliou môžu mať prvé klinické prejavy venózneho tromboembolizmu (VTE) a iných vaskulárnych komplikácií v tehotnosti alebo v šestonedelí.

22. máj 2010 – Štvrtok, 16.45 – 18.00

Trombofília a VTE v tehotnosti: Riziko VTE v tehotnosti je aj pri 1 trombofilnom rizikovom faktore zvýšené a stúpa v prípade kombinovanej trombofilnej poruchy. Najrizikovejším trombofilným stavom v tehotnosti pre VTE je deficit antitrombínu (AT), pri ktorom je riziko VTE až 40 %. U 25 – 40 % žien s VTE v tehotnosti je dokázaná mutácia faktora v Leiden (FVL). Mutácia protrombínu 20210A sa diagnostikuje v tehotnosti u 10 – 15 % žien s VTE. Deficit proteínu C (PC) je príčinou VTE v tehotnosti u 3 – 10 % žien s jeho deficitom a deficit proteínu S (PS) u 6 % žien s jeho deficitom. Význam deficitu PC a PS pre VTE stúpa v šestonedelí. Najčastejším získaným trombofilným stavom v tehotnosti je antifosfolipidový syndróm (APS). Pre profylaxiu a liečbu VTE v súvislosti s tehotnosťou sa odporúča postupovať podľa odporúčaní Americkej spoločnosti hrudníkových lekárov ACCP (American College of Chest Physicians) z roku 2008.

Trombofília a strata plodu: Vrodená trombofília sa zisťuje asi u 50 – 65 % žien s opakovanou stratou plodu. Žena s prítomnosťou FVL má 2-násobne zvýšené riziko opakovaného včasného a takmer 8-násobné riziko neskorého potratu. Riziko straty plodu je vyššie u homozygotných žien s faktorom v Leiden (FVL) než u heterozygotných žien s FVL a sestier trombofilných žien s FVL. Strata plodu môže byť spojená s prítomnosťou mutácie protrombínu 20210A, ale nie s TT polymorfizmom metyléntetrahydrofolátreduktázy (MTHFR).

Trombofília a profylaxia straty plodu: Nedávna štúdia u žien, ktoré mali trombofiliu a pri predošlej tehotnosti mali potrat po 10 týždňoch tehotnosti, potvrdila, že profylaxia nízkomolekulovým heparínom (NMH) viedla k významne lepšiemu donoseniu živého plodu v porovnaní s nízko-dávkovaným aspirínom (86 % vs. 29%). V štúdiách s NMH sa nezistil rozdiel v donosení plodu pri porovnaní štandardnej profylaktickej a dvojnásobnej profylaktickej dávky NMH.

Trombofília, tehotnosť a možnosti diagnostiky v predikcii straty plodu: Vhodným potenciálnym testom môže byť globálny test PC (ProCglobal), ktorý je abnormálny u väčšiny žien s opakovanou stratou plodu, ktoré nemajú inú trombofilnú poruchu. Podľa experimentálnych štúdií je pravdepodobné, že polymorfizmus endotelového receptora PC (EPCR) u matky a otca môže zvyšovať riziko straty plodu pre matku.

Záver: U pacientok s trombofiliou je potrebné zaistiť ich včasný manažment, aby u nich bolo možné už od začiatku tehotnosti stanoviť riziko trombózy a straty plodu, a aby čo najskôr bolo možné odporučiť vhodné preventívne a liečebné postupy.

ODPORÚČANIA PRE PREVENCIU A LIEČBU VENÓZNEHO TROMBOEMBOLIZMU U PACIENTOV S MALIGNITOU

J. Chudej, P. Hollý, P. Chudý, D. Kotuličová, I. Plameňová, R. Pizurová, J. Staško, P. Kubisz
Klinika hematológie a transfuziológie
JLF UK a MFN, Martin, SR

Venózne tromboembolizmus (VTE) je významnou komplikáciou nádorových ochorení. Vyskytuje sa u 4 % – 20 % onkologických pacientov a je jednou z hlavných príčin smrti u týchto pacientov. Pacienti s malignitou majú niekoľkonásobne vyššie riziko VTE vrátane hlbokaj venóznej trombózy (HVT) a pľúcnej embólie (PE). Zdá sa, že najväčšie riziko vzniku VTE je u hospitalizovaných onkologických pacientov a u tých, čo dostávajú aktívnu liečbu. Z populačnej štúdie vyplýva, že pri malignitách je 4,1-násobne vyššie riziko tromboembolizmu a podávanie chemoterapie ho zvyšuje na 6,5-násobok. Onkologickí pacienti tvoria 20 % a tí čo dostávajú chemoterapiu 13 % zo všetkých pacientov s VTE. Predpokladá sa, že udávaný výskyt VTE u pacientov s rakovinou je podhodnotený, pretože výskyt VTE v pitevných nálezoch je až 50 % v porovnaní s klinickými štatistikami udávajúcimi 4 % – 20 %. Vaskulárna toxicita je špecifická pre antiangiogénne liečivá. U novších režimov, ktoré obsahujú talidomid, lenalidomid, bevacizumab bolo hlásené veľmi vysoké riziko VTE. Mnohé randomizované klinické štúdie dokázali, že primárna profylaxia znižuje riziko HVT, PE a smrteľnej PE. Identifikácia pacientov s najväčším rizikom VTE, spolu so zahájením účinnej prevencie by mohla mať významný dopad na morbiditu, výsledok liečby onkologického ochorenia, využívanie finančných prostriedkov v zdravotníctve a predovšetkým na mortalitu onkologických pacientov. Pri formulovaní odporúčaní pre primeranú prevenciu a liečbu VTE u onkologických pacientov, sa vychádza z princípov vyplývajúcich z prehľadu údajov klinických štúdií. Je dôležité zdôrazniť, že odporúčania nepatria rovnako u všetkých pacientov. Je potrebné brať do úvahy individualitu zdravotného stavu každého jednotlivého pacienta. Danou problematikou sa zaoberala aj Slovenská spoločnosť pre hemostázu a trombózu, kt. Vypracovala odporúčania pre prevenciu a liečbu venózneho tromboembolizmu u pacientov s malignitou.

STANOVENÍ TROMBOGENNÉHO POTENCIÁLU MIKROPARTIKULÍ V TĚHOTENSTVÍ

L. Slavík¹, M. Procházka², J. Úlehlová¹, J. Procházková¹, A. Hluší¹

¹ Hemato-onkologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc, ČR

² Porodnicko-gynekologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc, ČR

Úvod: Těhotenství je spojeno se zvýšenou aktivací koagulace. V průběhu těhotenství rostou hladiny koagulačních faktorů a klesají hladiny inhibitorů, zejména proteínu S. Situace týkající se hladin mikropartikulí a jejich trombogenního potenciálu však zatím nebyla uspokojivě vysvětlena.

Destičkové (PMP) resp. endoteliální (EMP) mikropartikelule jsou fragmenty uvolněné z plasmatické membrány krevních destiček resp. buněk endotelu v průběhu jejich růstu, aktivace a destrukce. Takto povrchové immunoglobuliny PMP a EMP aktivují koagulační kaskádu a tato cesta může nahradit funkci krevních destiček.

Materiál a metody: Trombin generační test (TGT) může být využit v řadě aplikací. My jsme zvolili tento test pro monitoraci generace trombinu v normálním těhotenství v závislosti na množství mikropartikulí v plasmatickém oběhu.

Generace trombinu byla stanovena pomocí automatického fluorogenního koagulaometru Ceveron Alpha (Technoclone Austria) s excitací vlnovou délkou 360 nm a emisí 465 nm. Množství PMP resp. EMP bylo stanoveno průtokovou cytometrií s použitím monoklonální protilátky CD51 resp. CD144.

Pro měření trombogenního potenciálu byly mikropartikelule odstraněny pomocí ultrafiltrační jednotky Ceveron MFU 500 (Technoclone, Austria).

Cíle: Cílem našeho sdělení je porovnat generaci trombinu ve vzorcích před odstraněním a po odstranění mikropartikulí tak, abychom byli schopni stanovit trombogenní potenciál endoteliálních a trombocytárních mikropartikulí.

Výsledky: Vyšetřili jsme skupinu 35 těhotných, kterou jsme porovnali s 35 zdravými dárci krve. Stanovili jsme generaci trombinu v obou skupinách před a po odstranění mikropartikulí, čímž jsme zjistili jejich trombogenní potenciál.

Výsledky byly detailně porovnány a statisticky zhodnoceny. Na základě statistického hodnocení jsme zjistili signifikantní korelaci mezi trombogenním potenciálem mikropartikulí a těhotenstvím.

Závěr: Naše data ukazují, že v průběhu těhotenství narůstá trombogenní potenciál mikropartikulí, což může vést k objasnění jedné z příčin zvýšeného trombogenního rizika v těhotenství.

Podpořeno grantem MZD ČR IGA NS 10319-3/2009 86-14 a NR 9282-3/2007 86-12.

VYUŽITIE PLAZMATICKÉHO FIBRONEKTÍNU V PREDIKCII VZNIKU PREEKLAMPISIE

K. Biskupská Boďová¹, K. Biringer¹, M. Haško¹, J. Ivanková², J. Staško², J. Danko¹

¹ Gynekologicko-pôrodnická klinika JLF UK a MFN, Martin, SR

² Klinika hematológie a transfuziológie JLF UK a MFN, Martin, SR

Preeklampsia je multisystémové ochorenie komplikujúce tehotnosť. Viaceré štúdie poukazujú na možné využitie hladiny plazmatického fibronektínu v predikcii vzniku preeklampsie. Cieľom našej práce preto bolo odhaliť dynamiku hladiny plazmatického fibronektínu počas tehotnosti a jeho využitie pri skríningu a vo včasnej predikcii ochorenia.

Do prospektívnej longitudinálnej kontrolou podloženej štúdie bolo zaradených celkovo 141 žien, z toho u 20 sa vyvinula počas tehotnosti preeklampsia a 121 slúžili ako zdravé normotenzné kontroly. Preeklampsia bola definovaná ako maternálny krvný tlak vyšší ako 140/90 mmHg s proteínúriou (> 300 mg/24 hod.). Hladiny plazmatického fibronek-

tínu boli vyšetrené metódou enzýmovej imunanalýzy (Zymutest Fibronectin, HYPHEN BioMed, Neuville sur Oise, France) u každej pacientky tri krát v priebehu tehotnosti v 8. – 10. týždni tehotnosti, 15. – 17. týždni tehotnosti, 25. – 27. týždni tehotnosti. Dáta boli štatisticky spracované pomocou parametrického Studentovho t-testu ($p < 0,05$).

Cirkulujúca hladina fibronektínu v 8. – 10. týždni bola $343,8 \pm 105,9 \mu\text{g/ml}$ pri preeklampsii a $359,5 \pm 120,8 \mu\text{g/ml}$ u zdravých kontrol ($p = \text{NS}$), v 15. – 17. týždni $362,5 \pm 10,7 \mu\text{g/ml}$ a $329,25 \pm 107,3 \mu\text{g/ml}$ ($p = \text{NS}$), a 25. – 27. týždni $411,7 \pm 135,91 \mu\text{g/ml}$ a $351,6 \pm 111,35 \mu\text{g/ml}$ ($p < 0,01$).

Vzhľadom na nesignifikantné rozdiely v plazmatickej hladine fibronektínu u žien s preeklampiou aj zdravých kontrol je pravdepodobne jeho využitie v predikcii vzniku ochorenia limitované. Ďalšie práce by mali byť zamerané na dynamiku zmien fibronektínu v treťom trimestri a jeho využitie v stanovení prognózy ochorenia.

Práca bola podporená projektom CEPV, spolufinancovaného zo zdrojov ES, grantom VEGA MŠ 1/0077/08 a MZ SR 2008/60-MFN-03.

POLYCYTÉMIA VERA U MLADEJ PACIENTKY MANIFESTUJÚCA SA HLBOKOU VENÓZNOU TROMBÓZOU – KAZUISTIKA

P. Kružliak, A. Falát

Interné oddelenie NsP Topoľčany, n. o., Topoľčany, SR

Primárna polycytémia (polycythemia vera, PV) se od ostatných myeloproliferatívnych ochorení líši zvýšenou proliferáciou erytrocytárnych prekursorových buniek, ktorá je nezávislá na erytropoetíne. PV se objavuje najčastejšie vo veku okolo 60 rokov, incidencia je približne rovnaká u oboch pohlaví. Prejavom PV môžu byť krvácavé alebo trombotické komplikácie alebo známky zvýšenej viskozity krvi a zhoršeného prokrvenia mozku, u väčšiny chorých je prítomná splenomegália. Autori prezentujú klinickú kazuistiku mladej pacientky, u ktorej sa PV manifestovala hlbokou žilovou trombózou, na základe čoho bolo následne diagnostikované základné ochorenie.

STATE OF ART LECTURE

SYSTÉM RENÍN-ANGIOTENZÍN A HEMOSTÁZA

A. Remková

I.interná klinika FZŠŠ SZU Bratislava, SR

Systém renín-angiotenzín (RAS) ovplyvňuje nielen cievny tonus, ale aj rovnováhu hemostatického systému. Aktivácia RAS, ktorá sa zisťuje pri hypertenzii, vedie k vzniku protrombotického stavu, s poruchami funkcie endotelu, trombocytov, koagulácie a fibrinolýzy.

V súčasnosti pribúdajú dôkazy o protektívnom účinku inhibície RAS v prevencii aterosklerózy. Hoci inhibitory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) aj blokátory receptora pre angiotenzín II (ARB) typu 1 (AT₁) účinne znižujú TK, existujú rozdiely v ich klinickom účinku, čo môže čiastočne súvisieť s ich vplyvom na hemostatické abnormality.

U pacientov s hypertenziou sa zisťuje dysfunkcia endotelu, so zvýšením hladiny von Willebrandovho faktora (vWF) a trombomodulínu v plazme. Inhibícia ACE vedie k zníženiu hladiny vWF ako aj k zlepšeniu vazodilatácie artérií závislej na endotele. Mechanizmus tohto priaznivého

účinku na funkciu endotelu súvisí so zvýšením bradykinínu.

Hypertonici majú zvýšenú agregáciu a aktiváciu trombocytov, so zvýšením hladiny β -tromboglobulínu (βTG), trombocytového faktora 4 (PF4), solubilného P-selektínu (sPsel) a solubilného glykoproteínu v (sGpV) v plazme. Antihypertenzná liečba inhibítorom ACE významne znižuje agregáciu a aktiváciu trombocytov, so znížením sPsel a sGpV, s tendenciou k poklesu βTG a PF4. Výsledky nepriamo odrážajú protektívny účinok inhibície ACE na cievnu stenu. Aktivácia trombocytov je v prítomnosti intaktných endotelových buniek suprimovaná v dôsledku zvýšeného uvoľňovania PG_I₂ a NO, k čomu vedie zvýšenie hladiny bradykinínu pri ACE inhibícii. Tento mechanizmus sa neuplatňuje pri liečbe ARB.

U hypertonikov sa zisťuje hyperkoagulačný stav, so zvýšením hladiny fibrinogénu v plazme, ktorá koreluje so závažnosťou poškodenia cieľových orgánov. Existujú práce, kde liečba hypertonikov založená na inhibícii RAS vedie k zníženiu hladiny fibrinogénu. Zatiaľ nie je

celkom jasné, či ide o súvis s vlastnosťami použitého lieku.

Údaje z epidemiologických štúdií ukázali, že hypertenzia je nezávisle spojená so zvýšením hladiny antigénu PAI-1 a antigénu tPA. Mechanizmus poruchy fibrinolýzy pritom môže súvisieť s dysfunkciou endotelu. Je známe, že angiotenzín II (cez AT₁ receptor) stimuluje expresiu PAI-1, čo vedie k zvýšenému uvoľňovaniu PAI-1 z endotelových buniek. Expresiu PAI-1 endotelovými bunkami môže stimulovať aj angiotenzín IV. ARB môžu viesť k poruche fibrinolytického systému ako dôsledok zvýšenia angiotenzínu IV, ktorý vyplýva zo zvýšenia angiotenzínu II. Inhibitory ACE môžu priaznivo ovplyvňovať fibrinolytickú rovnováhu znížením angiotenzínom II sprostredkovaným uvoľnením PAI-1 a/alebo zvýšením bradykinínom indukovaným uvoľnením tPA z endotelových buniek. Podľa porovnávacích štúdií má ACE inhibícia priaznivejší účinok než antagonizmus voči AT₁ receptoru. Uvedené údaje poskytujú vysvetlenie, že účinnosť inhibítorov ACE v prevencii cievnych príhod spočíva aj v ich priaznivom účinku na protrombotický stav.

21. máj 2010 – Piatok, 09.20 – 09.50

ZAHRANIČNÉ PREDNÁŠKY I.

21. máj 2010 – piatok, 10.00 – 10.45

CIRCULATING ENDOTHELIAL CELLS, ENDOTHELIAL STABILITY AND PROGENITOR CELLS

H. Sinzinger^{1,2}

¹ Department of Nuclear Medicine, Medical University of Vienna, Austria

² Institute for Diagnosis and Treatment of Atherosclerosis and Lipid Disorders (ATHOS), Vienna, Austria

The stability of endothelial surface is a key determinant in atherosclerosis. Various studies revealed that endothelial function is deteriorated by a variety of risk factors such as cigarette smoking, hyperlipidemia, diabetes mellitus, etc., while on the other hand the benefit of a variety of compounds in atherosclerosis at least partly is explained by an improved endothelial stability.

In an experimental cross-perfusion model in rabbits where one animal was treated with certain compounds and the other one not, we examined the role of various drugs, among them various statins. These experiments clearly reveal that the vascular wall having been exposed to a certain drug is relevant for thromboresistance, not the contact with blood. Under clinical conditions the measurement of circulating desquamated apoptotic endothelial cells according to the methodology described by Hladovec in 1978 as well as the circulating endothelial progenitor cells (CEPC) showing an inverse behaviour and the derived endothelial stability index provide a useful clinical measure. In healthy adults CEC are $3.2 \pm 1.7 \mu\text{l}$, CEPC 314 ± 21 . In cigarette smokers CEC increase ($p < 0.01$) to 24.6 ± 9.6 and CEPC decrease to 206 ± 30 . Cigarette smoking hypercholesterolemics show CEC at 37.9 ± 8.1 and CEPC of 156 ± 22 . LDL-apheresis therapy decreases CEC from 28.4 ± 5.6 to 17.6 ± 6.1 ($p < 0.01$) and increases CEPC from 208 ± 26 to 299 ± 31 . A decreased CEPC count is associated with a decreased (re)endothelialization capacity, while circulating endothelial cells (CEC) nicely reflect the extent of vascular lesions.

The value of these parameters is presented in various risk factors (cigarette smoking, hyperlipidemia, diabetes mellitus, hypertension, irradiation, chemotherapy) as well as the influence of drugs (statins, ACE-inhibition, prostaglandins [E_2 , I_2], erythropoietin and others). Animal data and findings in human reveal that the endothelial stability is nicely correlated to the platelet

survival as assessed by means of autologous ^{111}In -radiolabeled platelets being the most reliable in-vivo measurement of platelet function. Assessment of CEC and CEPC in addition to ultrasonographic determination provides a reliable measure as to the endothelial function in patients.

AUTOLOGOUS BONE MARROW PROGENITOR CELL TRANSPLANTATION FOR THERAPEUTIC ANGIOGENESIS (TA) IN PATIENTS WITH CRITICAL LIMB ISCHEMIA

José Ernesto Novoa Gregorio
Clinical Hematology Service, MSP,
República Oriental del Uruguay

Therapeutic angiogenesis has recently been developed as a new method of treatment for several ischemic diseases. There are preliminary data suggesting that implantation of bone marrow mononuclear cells into ischemic limbs increases collateral vessels formation. Therapeutic angiogenesis using cell transplantation is a treatment strategy for no-option patients with critical limb ischemia (CLI). To evaluate safety and efficacy of TA, two populations of CLI patients were compared. Patients were enrolled for TA if they had severe CLI, including rest pain, ischemic skin ulcers or both, and were not candidates for conventional surgical or non surgical revascularization. Patients with malignant disorders in the last five years, grade IV diabetic retinopathy, active infection or lymphangitis were excluded. Written informed consent was given by each patient. The protocol was approved by the Ethics Committee of San Carlos Hospital (Uruguay) and Universidad Autonoma de Nuevo León (México). 70 patients developing critical lower limb ischemia were included in this study. 38 men and 32 women. Their median age was 63 years old. Bone marrow cell mobilization was performed with filgrastim $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ weight daily, 5 days. Bone marrow harvest at 6th day. Local anesthesia was employed in most patients (63/70) with 2% lidocaine for harvest and cell implantation. Unmanipulated bone marrow progenitor cells were obtained by gradient of density (HES/bone marrow 1/6) at 1500 cpm during 15 minutes. The cells were implanted in 2 ml aliquots into the gastrocnemius muscle. The mean number of implanted mononuclear cells was $2.6 \times 10^9/\text{mL}$.

The implanted final volume was 40 ml. After the procedure, all the patients received enoxaparine $40 \text{ mg}/\text{daily}$ subcut., clopidogrel $75 \text{ mg}/\text{po}/\text{daily}$ and pentoxifiline $400 \text{ mg}/\text{po}/\text{daily}$ during 60 to 90 days. A historical control population of 69 CLI patients was considered; they only received the antithrombotic schedule described. The follow up in both groups was 48 months. The procedure mortality rate was 0%. In the TA population, 63 patients showed an improvement in rest pain, peak walking time and healing of arterial ulcers. Five patients suffered major amputation. 65 patients avoided major amputation (92.8%). In control population major amputation was necessary in all the patients before 18 months of outcome. The statistical differences between the two groups were highly significant in favor of TA group. Our data suggested that autologous bone marrow progenitor cell transplantation can be performed safely and appears to be a beneficial therapy for selected patients with severe peripheral arterial limb disease.

CELL THERAPY IN CHRONIC WOUNDS MANAGEMENT

V. Procházka¹, J. Gumulec², F. Jalůvka³,
D. Šalounová⁴, J. Chmelová¹,
T. Jonszta¹, D. Czerný¹, J. Krajča¹,

L. Pleva³, P. Klement⁵, GL. Klement⁶

¹ Radiodiagnostic Institute, University Hospital, Ostrava, Czech Republic

² Hemato-Oncological Center, University Hospital, Ostrava, Czech Republic

³ Surgery Clinic and Traumatology Center, University Hospital, Ostrava, Czech Republic

⁴ Department of Mathematical Methods in Economy, VŠB-Technical University, Ostrava, Czech Republic

⁵ Henderson Research Center – McMaster University Hamilton, Ontario, Canada

⁶ Children's Hospital, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard MU, Boston, USA

Background: Treatment of chronic wounds in peripheral arterial occlusive disease is highly prevalent in diabetics that represent about 7% of general population. In Eurodiale Study group, PAOD was diagnosed in 49% of patients presenting with new diabetic foot ulcer. Critical limb

ischemia (CLI) develops suddenly and causes 50 % – 67 % of all nontraumatic amputations. Fifty two percents of diabetics with CLI die during the 4.5 year follow up. The aim of our study was to prevent amputation, morbidity and mortality associated with CLI, by the local autologous bone marrow stem cells (ABMSC) application.

Methods: A total of 42 patients, 36 (86 %) males and 6 (14 %) females mean age of 66.2 ± 10.6 , was recruited for the study of cell therapy for CLI and foot ulcer. Another 57 patients with CLI and diabetic ulcer were treated by a standard therapy and served as controls. **Primary endpoint:** major amputation during 90/120 days of follow-up was screened. **Secondary endpoints:** Prior treatment (Day – 0 “baseline”) and after ABMSC transplantation (Day – 7, 14, 30, 60, 90, 120) patients underwent follow-up clinical exams. Laser doppler flowmetry measurements of transcutaneous oxygen (T_{cp}O₂) and CO₂ (T_{cp}CO₂) levels with challenge test (O₂-inhalation 5l/min./10 min.), ABI – Ankle-Brachial Index, TP-Toe Pressure [mmHg], Toe Brachial index and SPP-Skin Perfusion Pressure [mmHg] were measured at the day 0 and 90 as well. Complete peripheral blood tests and bone marrow aspirate (BMA) and concentrate (BMC) were analysed to assess the number of CD 34+ progenitor cells [$\times 10^9/l$] as well as other cellular components. Wound diameter and character was documented, scaled and photographically documented. Pain level and claudication interval (in non-amputated patients) by EQ-50 quality of life questionnaire was monitored.

Results: In the ABMSC treatment group, limb salvage was 79 % in 33 patients, 9 patients (21 %) underwent indexed limb major amputation for infection and gangrene progression despite full antibiotic and podiatric care. Five patients die with no relationship to BMSC treatment.

In the control study group of 57 patients analysed at same time from 7th May 08 – 23rd March 09, that completed podiatric, vascular surgery and interventional vascular therapy for Fontaine stage-IV/ CLI with diabetic foot ulcer in Wagner II – v stage, 26 high amputations (44 %) – mostly for gangrene and infectious complications were observed.

In the ABMSC treatment group, significant difference ($p = 0.016$) in SPP-skin perfusion pressure at baseline was detected between healing and

non-healing group of patients, as well as in ABI-ankle brachial index ($p = 0.022$). During 90-days follow-up significant ($p = 0.049$) change in SPP was measured in the healing group firstly, between Day 90 and Day 0 significant ($p = 0.025$) change of LDP baseline perfusion was registered and significant ($p = 0.001$) change in heat LDP perfusion test in 90 days follow-up which might confirm inflammatory reaction reduction during healing period and tissue regeneration stabilisation. In the healing group of patients initial **Toe pressure** 22,66 (SEM +/- 5,32) increased in 90 days follow-up to 25,63 (SEM +/- 4,75) [mmHg], **Toe brachial index** increased from 0,14 (SEM +/- 0,03) to 0,17 (SEM +/- 0,03).

In peripheral blood of non-healing patients, C-reactive protein levels were significantly higher (D3, $p = 0.029$; D7, $p = 0.009$; D30, $p = 0.010$) while lymphocytes significantly lower (D1, $p = 0.018$; D3, $p = 0.036$; D14, $p = 0.021$; D30, $p = 0.002$) in the early stages of treatment, reflecting pro-inflammatory state. In BMC significant (Spearman's rho = -0.348, $p = 0.024$) correlation between Age and CD34+ count was observed that corresponds to the stem cells aging, but no difference in CD34+ stem cell count ($p = 0.873$) was seen between healing and non-healing group of patients. Interestingly a relative lymphopenia was evident in the BMC of patients that healed poorly and that difference was statistically significant at $p = 0.040$. The low lymphocyte counts represented a distinct immune defect.

By EQ-50 QOL-questionary for healing group of patients significant ($p = 0.000$) pain reduction between D0 and D90 was registered and also remains between D0 and D180 at the level ($p = 0.003$).

Conclusions: Out of 42 patients suffering from end-stage Fontaine-IV/CLI and diabetic foot ulcer, 33 responded to ABMSCs therapy resulting in limb salvage and its functional improvement with pain reduction. However, in 9 patients with depressed bone marrow lymphocytes count (significant lymphopenia), ABMSCs therapy failed leading to progression of infection and gangrene resulting in limb amputation. We speculate that significant bone marrow lymphopenia (possible immunodeficiency) may be a cause of failure. This is presently investigated in our laboratories.

Key words: Critical Limb Ischemia, Diabetic Foot Ulcer, Autologous Bone Marrow Stem Cells, Lymphopenia.

THE TREATMENT OF CRITICAL LIMB ISCHAEMIA WITH AUTOLOUS STEM CELLS

Ľ. Hlinka¹, R. Talapková², J. Hudeček³, P. Kubisz³, L. Patkaňová², I. Šinák²

¹ Rádiodiagnostická klinika JLF UK a MFN, Martin, SR

² Klinika transplantáčnej a cievnej chirurgie JLF UK a MFN, Martin, SR

³ Klinika hematológie a transfuziologie JLF UK a MFN, Martin, SR

Background: Peripheral arterial obliterative disease is serious all-over-the-world problem. In its terminal stage, so called critical limb ischemia (CLI), is patient in high risk of amputation. CLI is defined as a chronic rest pain, lasting more than 2 weeks, requiring analgesics and/or with present skin defects. Autologous transplantation of bone marrow mononuclear cells has been used successfully in CLI.

Aim: The salvage of critically ischaemic limb by stem cells from patient's bone marrow. To assess efficacy and safety of critical lower limb ischaemia treatment with marrow stem cell autotransplantation.

Methods: 20 patients suffering from CLI have been enrolled. They did not require emergency amputation and had previously been unsuccessfully treated with conventional therapy. Autologous stem cells were isolated from the bone marrow taken from iliac crest and injected in the gastrocnemius muscle and pedal region of the affected limb. Patients have had evaluated: local finding, pain index, quality of life index, ABI, fotoplethysmography, markers of endothelium and trombocytes' activation and digital subtractive angiography.

Results: The authors present the partial results of 20 patients concerning the number of saved limbs, the clinical picture, ABI, fotoplethysmography, pain severity, claudication interval. We have treated 20 patients, 3 of them had to undergo the major limb amputation. So the therapy was successful in 85 %.

Conclusion: Marrow stem cell autotransplantation into the ischaemic lower limb seems to be a potentially effective method of peripheral perfusion enhancement and the limb salvage.

JESSENIUS LECTURE

21. máj 2010 – Piatok, 12.00 – 12.50

FUNKCE TROMBOCYTŮ A JEJICH OVLIVNĚNÍ LÉČBOU

J. Malý

II. interní klinika LF a FN, Hradec Králové, ČR

HUXLEY, Andrew Fielding

Lékařský výzkum udělal takové pokroky, že koneckonců už na světě není zdravého člověka.

Historie ovlivnění primární hemostázy je relativně stará. V sedmdesátých letech se prokázal efekt acetylosalicylové kyseliny (ASA) u nemocných s arteriálními uzávěry. V devadesátých letech nastupují antagonisté destičkových receptorů pro ADP (thienopyridiny) a brzy po nich inhibitory glykoproteinových receptorů IIb/IIIa (inhibice GP IIb/IIIa)

Fyziologie primární hemostázy: K udržení trombocytu v inaktivním stavu hraje důležitou úlohu intaktní *endotelie*. Ta kontroluje aktivaci destiček různými mechanizmy:

- 1) syntézou *prostacyklinu*, který stabilizuje destičku stimulací cyklického adenosin monofosfátu (cAMP),
- 2) trvalým uvolňováním *oxidu dusnatého* (EDRF), tlumícího aktivaci pomocí cyklického guanosin monofosfátu (cGMP),
- 3) produkcí ektonukleotidáz (zejména CD39/ADPázy) konvergujících významný chemoatraktant a aktivátor trombocytů adenosin difosfát (ADP) na neaktivní adenosinmonofosfát (AMP),
- 4) negativním elektrostatickým nábojem inhibujícím nabalování trombocytů.

MOŽNOSTI OVLIVNĚNÍ

PROTIDESTIČKOVOU LÉČBOU:

- 1) **inhibitory adheze:** monoklonální protilátky proti vWF, destičkovému receptoru GPII α - fáze klinického zkoušení,
- 2) **inhibitory aktivity:**
 - a) **blokátoři tromboxanové cesty aktivity:** blokátoři COX (**ASA, indobufen**),

- inhibitory TX receptorů (ridogrel)
 - inhibitory tromboxan-syntázy (dazoxiben)
 - b) **blokátoři ADP receptorů:** blokátoři receptorů P2Y₁₂: **tiklopidin, klopidogrel**, blokátoři receptorů P2Y₁ – fáze klinického zkoušení
 - c) **blokátoři serotoninových receptorů:** naftidrofuryl, ketanserin
 - d) **blokátoři trombinových receptorů:** přímé a nepřímé inhibitory trombinu (hepariny, hirulog, ximelagatran, ve fázi klinického zkoušení inhibitory receptoru PAR-1 a PAR-4)
 - e) **multipotentní blokátoři destičkových receptorů:** (anagrelid)
- 3) **inhibitory agregace:** antagonisté receptorů GPIIb/IIIa (**abciximab, integrilin, eptifibatid**) ve fázi klinického zkoušení II. generace antagonistů,
 - 4) **stabilizace destiček:** cestou cAMP (**dipyridamol**), cestou cGMP (donátory NO).

ZAHRANIČNÉ PREDNÁŠKY II.

21. máj 2010 – piatok, 15.10 – 17.10

ARTERIAL THROMBOSIS IN ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

J. Musiał

Departament of Medicine, Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland

In antiphospholipid syndrome (APS) arterial thrombosis is less common than venous, but results in a greater disability and morbidity. The aim of the study was to find characteristic laboratory and/or clinical features which distinguish APS patients with arterial thrombosis.

We retrospectively studied 138 patients with definite APS (100 APS secondary to SLE and 38 without any features of other autoimmune diseases).

Laboratory determinations included: lupus anticoagulant (LA), anticardiolipin (aCL) and anti-beta2-glycoprotein I (anti- β 2GPI) antibodies (Abs) [IgG and IgM class].

Clinical features analysed included in the updated classification criteria as well as other antiphospholipid antibody-associated symptoms (e. g. livedo reticularis, thrombocytopenia).

Among our patients, 61 suffered from arterial thrombosis, 80 from venous and 51 women from recurrent fetal loss. Patients with arterial thrombosis had significantly higher levels of aCL IgG and anti- β 2GPI IgG antibodies and more often showed livedo reticularis. Interestingly, in venous thrombosis patients positive LA was found more often.

APS patients suffering from arterial thrombosis have usually higher levels of aCL and anti- β 2GPI of the IgG class and show signs of livedo reticularis.

Associations of arterial thrombosis in antiphospholipid syndrome with classic risk factors for ischemic stroke, genetic polymorphisms of platelet glycoproteins, and STAT4 signaling molecule will be also discussed.

PLATELET EFFECTS OF STATINS

H. Sinzinger^{1,2}¹ Department of Nuclear Medicine, Medical University of Vienna, Austria² Institute for Diagnosis and Treatment of Atherosclerosis and Lipid Disorders (ATHOS), Vienna, Austria

The clinical value of statins in the treatment of hyperlipidemia and the capacity to reduce morbidity and mortality are well known. In contrast to other lipid lowering agents this family of compounds exerts their benefit, both via lipid and non-lipid (also called pleiotropic) effects. While the lipid mechanisms are rather well defined, over the years a great many of beneficial non-lipid actions of statins have been discovered. Their relative extent how they are contributing to the clinical benefits of statin therapy still is unknown.

Extensive investigations on patients with different types (I – V according to Fredrickson) of hyperlipidemia are presented analyzing the relative role of plasma and the platelet membrane. Plasma-, serum- and urinary thromboxane (TX)_{B₂}, plasma-11-dehydro-TXB₂, ADP-, collagen- and epinephrine-induced platelet aggregation, platelet sensitivity against the antiaggregatory prostaglandins (E₁, I₂), the platelet proteins (β -thromboglobulin and platelet factor 4) as well as platelet survival determined after radiolabeling of autologous platelets with ¹¹¹Indium-oxine

have been examined among others. All available statins (atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin) were examined.

The data reveal overall a clearly diminished platelet activity upon various tests being apparently not significantly different between the 6 main compounds available. Antiplatelet action seems to be one of the beneficial effects statins are providing. The relevance for the overall benefit of these compounds, however, still needs to be assessed.

VALUE OF 8-EPI-PGF_{2α} AS A MARKER OF IN-VIVO OXIDATION INJURY IN VARIOUS COMPARTMENTS, A LONG-TERM MONITORING STUDY

F. Hajos¹, E. Trifina¹, A. Oguogho¹, A. Eder², H. Sinzinger¹

¹ Institute for Diagnosis and Treatment of Atherosclerosis and Lipid Disorders (ATHOS), Vienna, Austria

² Department of Conservative Dentistry, University Dental Medical School, Vienna, Austria

Oxidation injury is playing a key role in the pathogenesis of various diseases. Isoprostanes, a family of stable compounds derived from polyunsaturated fatty acids via a cyclooxygenase independent free radical catalyzed mechanism, and in particular 8-epi-PGF_{2α} has been shown to be a reliable marker of in-vivo oxidation injury. 8-epi-PGF_{2α} itself has been shown to be a vasoconstrictor, a mitogen and a mild proaggregatory agent.

We routinely were measuring 8-epi-PGF_{2α} in plasma, serum, urine and saliva in atherosclerosis and related diseases as well as its risk factors. In order to prove the reliability of increased 8-epi-PGF_{2α} the stability of this parameter determined via specific radioimmunoassay over a longer period of time validity assessed in 125 healthy subjects and 242 patients with hyperlipidemia with / without clinically manifested atherosclerosis. Presence of other risk factors known to cause oxidation injury such as cigarette smoking, parodontal disease and others was excluded. Only a lipid lowering therapy at an unchanged dose was allowed. An increase in 8-epi-PGF_{2α} at certain sampling points was related to flue in 31 patients at 43 sampling days. Sample series (at least 10 per group) from blood and saliva were drawn daily for 1 week in the morning in 2 hours intervals over 14 hours starting at 8:00 a.m., weekly or biweekly, respectively for one year. CRP, blood sedimentation rate, and

interleukin-6 were taken once at each day of investigation. Participants with CRP > 0.5 at entry were excluded. Provided a careful sampling the parameter seems to be surprisingly stable over a one year period. There is a strong correlation in 8-epi-PGF_{2α} (r = > 0.85) determined in the various compartments.

Despite the fact that in particular saliva sampling needs very careful standardization, our findings indicate that 8-epi-PGF_{2α} is robust, reliable and useful to assess in-vivo oxidation injury in men.

MICROPARTICLES' PROCOAGULANT ACTIVITY DURING PREGNANCY IN HEALTHY WOMEN AND WOMEN WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

M. Celinska-Lowenhoff, T. Iwaniec, A. Wojtowicz, J. Musial
Department of Medicine, Institute of Gynaecology and Obstetrics, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

Introduction: Microparticles (MPs) are procoagulant vesicles derived from various cells. There is evidence that MPs may play a role in autoimmune, cardiovascular, thromboembolic diseases and inflammatory disorders. Higher levels of MPs have been found in pregnant women with preeclampsia and thrombotic complications. The utility of D-dimer test in pregnancy is limited by the fact that elevations in D-dimer are found in uncomplicated pregnancy, increasing with gestational age and peaking at the time of delivery and the early postpartum period.

Objective: In the present study we compare the MPs' procoagulant activity and D-dimer levels during pregnancy in healthy women and women with antiphospholipid syndrome (APS), to see if they could become possible markers of thrombotic complications.

Patients and methods: We studied 52 pregnant women (30 healthy and 22 with APS). Patients in the APS group received prophylactic dose of enoxaparin and 75 mg of aspirin.

Blood samples were obtained twice: during first (6 – 8th week) and third trimester (30 – 32nd week). MP's procoagulant activity was measured using Zymuphen MP-Activity ELISA kit (Hyphen BioMed). D-Dimer level was checked using an ELFA technique (Vidas D-Dimer Exclusion, bioMerieux).

Results: During a 1st trimester MP's procoagulant activity was significantly higher in healthy pregnant women compared to the APS

group (p = 0.0001). It decreased in both groups in a 3rd trimester. As expected D-Dimer level increased in both groups p = 0.002. There was a negative correlation between MP-activity and D-Dimer level in a group of healthy women: r = - 0.5, p = 0.002.

Conclusions: There was an unexpected decrease in MP-activity at the end of pregnancy, whereas the D-Dimer level increased. Lower values found in APS patients were probably due to the effect of heparin.

TROMBOFILIA DISORDERS ARE THE CAUSE OF MATERNAL AND PERINATAL MORTALITY

I. Khashcha¹, A. Chaban², T. Mitso³

¹ Obstetrics and Gynecology Department, Uzhgorod National University

² Uzhgorod Perinatal Center

³ Health Protection Management Transcarpathian State Administration

Among the large number of different factors which affect the level of maternal and perinatal mortality and morbidity, the issue of blood clotting disorders occupy a special place. These issues are of particular attention because of the fact that they are complicated to be diagnosed at the beginning of its development; the search of preclinical markers is rather expensive and not always available; they often appear as a leading pathogenetic factor in the development of various obstetric complications. Moreover, hypo-coagulation and hypercoagulation both have clinical importance. Pathological conditions which are accompanied by increased bleeding, have either certain anamnesis which develop till pregnancy and childbirth, or are the result of obstetric disorders and yatrohenis, and develop very quickly. The phenomena of hypercoagulation which are gradually developing during the pregnancy, childbirth often have a hidden, adjustable character, and that's why they are hard to predict. It is known that the physiological pregnancy by itself increases the risk of venous thrombosis by 5 – 6 times. The background factors could be the disposition to stasis as a result of hormones changes (hyperestrogenia), physiological hypercoagulation, fibrinolysis inhibition, the decrease of contents and activities of natural anticoagulants and increase of the functional activities of platelets. Nowadays we are aware of the importance of heredity in the development of these problems. Hereditary defects of hemostasis such as mutations/genes' polymorphisms which lead to antithrombin III

deficiency, protein C, s and other conditions, and thus cause habitual pregnancy loss, premature cleavage of normal placenta location, obvious growth retardation syndrom, early beginning of severe preeclampsia. According to the data, about 40 % of tromboembolia and about 30 % of obstetric disorders are connected with hereditary trombofilias (Lin J, August P, 2005; Mignini LE, Latthe PM., Villar J et al 2005; Mohllajee, AP, Curtis, KM et al, 2006). The risk of venous thrombosis and tromboembolia is higher in women with thromboembolic conditions, combined with antiphospholipid syndrome (Folkeringa, N, Brouwer, JL, Korteweg, FJ, et al., 2007). In other cases the following phenomena, during the pregnancy or childbirth risk factors like obesity, smoking, pregnancy multifetation, veins varicosity, prolonged sedentary mode, gain special importance and urgent caesarian section.

Therefore, the study of trombofilij influence on pregnancy, childbirth and the appearance of maternal and perinatal loss is a relevant obstetric problem. The objective of our work is to explore the influence of trombofilia disorders on the maternal and perinatal mortality rate according to the results of maternity establishments in Transcarpathian region in 2009.

In 2009 the level of maternal mortality in Transcarpathia was 43.4 per 100 thousand live births (in 2008 it was – 5.5). In Ukraine, the rates correspondingly were 25.2 (14.7, in 2008). The main reason of the maternal mortality rate increase in Ukraine and Transcarpathia were the influenza epidemics and as a result of that the acute form of bilateral pneumonia. Thus, in Ukraine out of 131 cases of maternal mortality, 53 women died of influenza in November-December 2009.

The structure of the maternal mortality reasons in Transcarpathia is the following:

- extragenital pathology – 5 cases (3 cases of the flu, 1 case of meningoencephalitis, 1 case of toxic hepatitis B virus);
- obstetrics disorders – 3 cases (2 cases of the pulmonary artery thromboembolia, 1 case of postpartum bleeding).
- It is worth mentioning that the proportion of pulmonary artery thromboembolia in Ukraine made up 5.3 %, while in Transcarpathia – 25 %.

The analysis of the documentation showed that in both cases the deliveries were carried by emergency caesarean section. In one case the indication to the surgery was the disorder in one of the twins' fetus, and in the other case the surgery had to be done because of the scar on the uterus. Both women suffered from obesity, in one case the woman was smoking and had chronic bronchitis. In both cases the carried out studies didn't indicate the blood clotting pathology.

Thus, we can conclude that the refusal from non justified surgical intervention, especially in emergency, has an essential importance for the prevention of mothers mortality alongside with preventive treatment with the help of unfractionated or low molecular heparin if the appropriate risk factors are present. That is why the main focus should be put on keeping up the deliveries through natural ways of birth, providing adequate observation of fetus condition.

In 2009 in Transcarpathia 18 219 children were born (in 2008 – 18 146 children). In perinatal period, 198 children have died (the index of perinatal mortality was 10.9 %).

Antenatal losses happened in 112 cases (6.15 %), 8 children died in intranatal way. In none of the cases the connection of the present thrombofilia with the fetal death was noticed, though according to the scientific data about 30 % obstetrics complications are connected with hypercoagulation. It is explained by the absence of standard screening on thrombofilia, low level of doctors' observation regarding possible connection between them and perinatal losses, and plus insufficient information about accessible laboratory researches. Consequently, it happens because of the inadequate treatment and the prevention of such conditions. The source for decreasing of perinatal mortality level is an adequate and objective assessment of the fetus condition with the help of complex examination (ultrasound diagnosis, dopplerography, cardiocography), which enables during in case of threatening condition of fetus to complete the pregnancy in time.

Thus, in order to decrease the maternity and perinatal mortality level, connected with thrombofilia, it is necessary to carry out a complex clinical and laboratory examination for the detection of early signs of blood coagulation and correspondingly its adequate treatment and prevention. From the obstetrics point of view, it is necessary to choose strategy of conservative deliveries providing active controlled non-interference into the physiological process of pregnancy and childbirth, even in the cases of women with higher perinatal risk and get the share of physiological deliveries up to 85 %, accordingly with the data of evidence-based medicine.

POSTGRADUÁLNE PREDNÁŠKY III.

21. máj 2010 – piatok, 17.20 – 18.00

NOVÉ PERORÁLNE PÔSOBIACE ANTIKOAGULANCIA – PRIAME INHIBITORY FAKTORA Xa

M. Remko

Univerzita Komenského, Farmaceutická fakulta, Katedra farmaceutickej chémie, Bratislava, SR

Koagulácia je obranným mechanizmom organizmu, ktorá zabraňuje nadbytočnej strate krvi a vniknutiu mikroorganizmov. Neúmyselné vytváranie a dislokácia koagula môžu byť však škodlivé. Antikoagulancia sú liečivá, ktoré inhibujú chemické procesy vedúce k vzniku fibrínu, čím zabraňujú

vzniku koagula. Po objavení heparínu v r. 1914 sa v liečbe tromboembolických príhod dosiahli významné úspechy. Dlhodobu sa na antikoagulačnú terapiu používa nefrakcionovaný heparín (UFH), heparíny s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWH) a antagonisty vitamínu k (warfarín). Aj keď tieto liečivá sa ukázali byť ako veľmi efektívne pri liečení a znižovaní rizika tromboembolickej choroby, sú spájané aj s mnohými nevýhodami, ktoré limitujú ich terapeutické využitie.

S cieľom vyvinúť nové antikoagulancia so zlepšeným terapeutickým profilom a výhodnejšou liekovou formou sa hlavná pozornosť

sústredila na možnosť účinnej inhibície faktora Xa. Tento enzým je rozhodujúcou súčasťou koagulačnej kaskády. Jeho efektívny inhibitor by mohol byť novým potenciálnym antikoagulanciom. Takýto postup je navyše výhodný aj preto, lebo faktor Xa je dôležitým amplifikačným miestom. Jedna makromolekula faktora Xa katalyzuje vznik približne 1 000 molekúl trombínu. Navyše sa dokázalo, že v organizme faktor Xa vyvoláva len koaguláciu a zápal. V súčasnosti je v klinickej praxi už prvé antikoagulans rivaroxaban (Xarelto®), ktoré vyvinula farmaceutická spoločnosť Bayer.

Je všeobecne známe, že biologická aktivita liečiva je funkciou jeho priestorovej molekulej štruktúry a ďalších fyzikálnochemických vlastností (lipofilita, rozpustnosť, acidobázické vlastnosti). Toto je nutná, no nie dostačujúca podmienka. Liečivo musí mať aj dobré farmakokinetické parametre (ADMET absorpcia, distribúcia, metabolizmus, exkrécia a toxicita). Vo svojej prednáške sa budem zaoberať porovnávacím štúdiom molekuloých vlastností priamych inhibítorov faktora Xa (rivaroxaban, apixaban, otamixaban, betrixaban, razaxaban, a DX-9065a) a priameho inhibítora trombínu (dabigatran). Najstabilnejšia konformácia inhibítorov faktora Xa má charakteristický L tvar. Rozdeľovacie koeficienty sú v rozsahu medzi 1,7 až 3,9, t. j. tieto liečivá sa charakterizujú ako lipofilné látky. Všetky liečivá sú málo rozpustné vo vode, ale rozpustnosť z intervalu medzi 5 až 70 mg/L je dostatočná pre ich rýchlu absorpciu. Rivaroxaban s celkovým polárnym povrchom 88 patrí medzi antikoagulanty so zvýšenou absorpciou. Priamy inhibítor trombínu dabigatran je molekulou s vysokým počtom proton donorných a proton akceptorných skupín (15), vysokým polárnym povrchom (150) a najnižšou absorpciou (1).

1. M. Remko, Molecular structure, lipophilicity, solubility, absorption, and polar surface area of novel anticoagulant agents. *J. Mol. Struct., Theochem* 916; (2009): 76-85.

TROMBOFÍLIA A TEHOTNOSŤ

M. Hulíková

Centrum hemostázy a trombózy

Košice, Hemomedika, s. r. o., Košice, SR

Úvod: V ostatných rokoch sa pozornosť sústreďuje na trombofíliu ako rizikový faktor neúspešnej reprodukcie. Trombofília v tehotenstve nesúvisí iba s gestačným tromboemolizmom, ale je tiež príčinou tehotenských komplikácií (rekurentné potraty, intrauterinná retardácia plodu, mŕtvo narodené dieťa, preeklampsia, abrubcia placenty).

Trombín a vývoj placenty. Série experimentálnych štúdií v ostatných rokoch potvrdili, že trombín má kľúčovú úlohu pri vývoji placenty. Rast placenty je zvýšený pri kontakte maternálnej krvi a fetálnych buniek prostredníctvom koagulačného systému. Bunky trofoblastu exprimujú TF, zároveň majú nadbytok TM, PAR-1 a EPCR (endotelový receptor PC) a sú súčasne v kontakte s maternálnou krvou. Je pravdepodobné, že trombín generovaný pri kontakte s maternálnou krvou a trofoblastom sa viaže na TM a tento komplex aktivuje PC. Komplex

APC-EPCR aktivuje receptory PAR-1, PAR-2, čo vedie k bunkovej signalizácii podporujúcej rast a diferenciáciu trofoblastu. Trombín sa tiež viaže na PAR-4 na maternálnych trombocytoch a doposiaľ neznámym mechanizmom ovplyvňuje rast a diferenciáciu trofoblastu.

Trombocyty a placenta. V súčasnosti sa diskutuje o vplyve aktivovaných trombocytov na funkciu placenty. Tehotenské komplikácie (preeklampsia / HELLP syndróm) súvisia s trombocytopeniou a /alebo funkčnou poruchou trombocytov. Štúdie na zvieracích modeloch s alterovanou aktiváciou koagulácie a funkciou trombocytov poskytujú nový pohľad na úlohu trombocytov a aktiváciu trombocytov počas reprodukcie. Pre úspešnú placentáciu je dôležitá interakcia placentárneho TM s trombocytmi. Aktivácia koagulácie s PAR-4 dependentnou aktiváciou trombocytov je v kauzálnom vzťahu so stratou embrya. Presný mechanizmus, akým TM a trombocyty modulujú funkciu placenty nie je jasný. Zdá sa, že úloha trombocytov v súvislosti s placentáciou je odlišná od ich hemostatickej funkcie. Aktivované trombocyty ovplyvňujú vývoj a funkciu placenty prostredníctvom uvoľnených bioaktívnych peptidov a prostredníctvom mikropartikul. Trombocyty priamo pôsobia na bunky trofoblastu. Solubilné faktory uvoľnené z trombocytov indukujú a regulujú migráciu a diferenciáciu buniek trofoblastu. Trombocyty sú pravdepodobne regulátorom infiltrácie trofoblastu do maternálnych špirálových artérií. Interakcia maternálnych trombocytov s embryonálnymi bunkami trofoblastu zvýši invazívnosť trofoblastu a endovaskulárny fenotyp.

Mikropartikuly v tehotenstve a pri tehotenských komplikáciách. V ostatnom čase sa mikropartikulám pripisuje významná úloha pri trombóze, zápale, vaskulárnej dysfunkcii a angiogénéze. Predmetom diskusie je vzťah medzi mikropartikulami, trombózou a tehotenskými vaskulárnymi komplikáciami. Ich úloha pri tehotenských komplikáciách nie je jednoznačná. U žien so stratou plodu sa zistila zvýšená hladina mikropartikul. Endotelové partikuly boli vyššie u žien s preeklampiou a so stratou plodu v porovnaní s kontrolnou skupinou zdravých žien, ale aj žien s hypertenziou. Pri preeklampsii sú zvýšené aj mikropartikuly leukocytov, trombocytov, T buniek a granulocytov. Zaujímavé sú pozorovania, že nie tehotné ženy s preeklampiou, alebo stratou plodu v anamnéze, produkujú viac trombínu a majú vyššie hladiny doštičkových mikropartikul v porovnaní so ženami po fyziologickom pôrode. Z toho vyplýva, že pri tehotenských komplikáciách má kľúčovú úlohu

kombinácia hyperkoagulácie s inými trombogénymi faktormi. Iní autori nepodporili dôležitosť mikropartikul u žien s rekurentnou stratou plodu a zmeny v hemostáze podľa ich pozorovaní nie sú v súvislosti so zvýšenou hladinou cirkulujúcich mikropartikul. Podobne sa nezistila zmenená prokoagulačná aktivita generovaná celkovým annexinV-mikropartikulami pri patologickom tehotenstve. Mikropartikuly-PS, doštičiek, endotelové, generácia trombínu a markery aktivácie koagulácie boli veľmi podobné u žien s rekurentnou stratou plodu a zdravých žien. Prevalencia a trombogenicita mikropartikul pri tehotenských vaskulárnych komplikáciách nie je jednoznačná.

Trofoblastové mikropartikuly. Bunky trofoblastu majú kľúčovú úlohu v lokálnom procese hemostázy. Prokoagulačné vlastnosti trofoblastu sú dané vysokou hladinou TF. Trofoblast placenty počas diferenciácie produkuje TF – nesúce mikropartikuly, ktoré sú sú akumulované v intravilóznom priestore, alebo prechádzajú cez deciduálne vény do maternálnej cirkulácie. Súčasne maternálne MP z rôznych buniek (trombocyty, endotelové bunky, monocyt, leukocyty) osídli placentárny intravilózný priestor, kde spolu s MP trofoblastu ovplyvňujú lokálne placentálnu hemostázu. Pri tehotenských vaskulárnych komplikáciách hladina maternálnych a placentálnych MP je zvýšená a zvýšená je aj ich trombogenicita. U žien s preeklampiou sú voľne cirkulujúce syncytiotrofoblast – mikropartikuly signifikantne zvýšené a sú schopné viazať monocyt a stimulovať produkciu zápalových cytokínov. Zvýšené uvoľnenie syncytiotrofoblast – mikropartikul počas preeklampsie môže indukovať ischémiu placenty a oxidatívny stres.

Placentárna TF- TFPI rovnováha. Pre fyziologický priebeh tehotenstva je nevyhnutná rovnováha medzi TF s prokoagulačným účinkom a TFPI s antikoagulačným účinkom. Je nevyhnutná pre vývoj embrya, implantáciu a lokálnu placentárnu hemostázu. Porucha rovnováhy je implikovaná do patogenézy tehotenských vaskulárnych komplikácií, nepriaznivo ovplyvní embryogénézu, podieľa sa na dysfunkcii placenty a v konečnom dôsledku ovplyvňuje maternálnu morbiditu a fetálnu mortalitu. Predpokladá sa, že znížená hladina TFPI u žien s tehotenskými vaskulárnymi komplikáciami je výsledkom nepriaznivého vplyvu lokálnej hyperkoagulácie na trofoblast. To môže potencióálne zvýšiť apoptózu placentálneho trofoblastu so sekundárnym znížením TFPI, alebo, že prvotné zníženie TFPI spôsobí lokálne zvýšenie prokoagulačnej aktivity.

Vrodená, získaná trombofília a tehotenstvo. V ostatných rokoch sa pozornosť sústreďuje na trombofiliu ako rizikový faktor tehotenských komplikácií. Dnes vieme, že trombofília v tehotenstve nesúvisí iba s gestačným tromboemolizmom, ale je tiež príčinou tehotenských komplikácií (rekurentné potraty, intrauterinná retardácia plodu, mŕtvo narodené dieťa, preeklampsia, abrubcia placenty). U žien s neúspešnou reprodukciou je vyššia prevalencia vrodenej a získanej trombofílie. Keďže tehotenské komplikácie súvisia s trombózou, mikrotrombózou placentaálnych ciev, je pravdepodobné, že trombofília je potenciálny faktor, ktorý sa podieľa na patofyziológii týchto stavov.

Trombofília a tehotenské vaskulárne komplikácie. Trombofília má dôležitú úlohu v patogenéze vaskulárnych ochorení placenty. Preeklampsia, abrubpcia placenty, intrauterinná retardácia rastu plodu a mŕtvy plod súvisia s patológiou placentaálnych ciev a poruchou hemostázy so sekundárnou trombózou a s následnou neadekvátnou materno-fetálnou cirkuláciou a zníženou perfúziou placenty. U žien s tehotenskými vaskulárnymi komplikáciami je 8 krát vyššia prevalencia vrodenej a získanej trombofílie (deficit antitrombínu, deficit Pc, deficit PS, F v Leiden, mutácia protrombínu 20210, antikardiolipinové protilátky, alebo mutácia MTHFR C677T) v porovnaní s fyziologickým tehotenstvom. Podobná prevalencia trombofílie je u žien s abrupciou placenty.

Hemostáza a preeklampsia. Zmeny v hemostáze sa podieľajú na etiológii a klinickom obraze preeklampsie. Dysbalancia hemostázy s následnou hyperkoaguláciou vedie k excesívnej uteroplacentárnej trombóze, ktorá zohráva úlohu pri placentaárnej ischémii charakteristickej pre preeklampsiu. Trombotizácia v placente poškodí normálnu transformáciu špirálových artérií. Znížený intervilózný tlak a znížená perfúzia v intervilóznom priestore spolu s maternálnou

hyperkoaguláciou spustia lokálne koagulačný proces s následnými depozitmi fibrínu v placente a spôsobia infarkt placenty, ktorý iniciuje vývoj preeklampsie. Vzťah medzi vrodenu trombofiliou a preeklapsiou je veľmi pravdepodobný. U tehotných žien s preeklapsiou je zvýšená prevalencia trombofílie, majú zvýšené riziko venózneho tromboemolizmu a diseminovanej intravaskulárnej koagulácie

Asistovaná reprodukcia. Asistovaná reprodukčná technika, ktorá zahŕňa kontrolovanú ovariálnu stimuláciu exogennými gonadotropínmi súvisí so zvýšeným rizikom trombózy, ktoré je potencionálne biochemickými zmenami, trombogénnymi (vrodenná, získaná trombofília) a inými faktormi. Viac ako 2 % žien odpovedá na kontrolovanú ovariálnu stimuláciu neprimerane rozvojom ovariálneho hyperstimulačného syndrómu (OHSS), hyperkoaguláciou a venóznym tromboemolizmom. Etiológia trombózy pri OHSS je multifaktoriálna. Na jej vzniku sa podieľa niekoľko mechanizmov: 1. hemokoncentrácia, 2. hyperkoagulácia, 3. ascites, 4. iné predisponujúce rizikové faktory (vek nad 39 rokov, hyperhomocysteinémia, antifosfolipidové protilátky, vrodenná trombofília).

Úloha vrodenej a/alebo získanej trombofílie u žien s KOS a OHSS nie je dostatočne docenená ani ako rizikový faktor trombózy, ani ako jeden z faktorov podieľajúcich sa na neúspešnej reprodukcii. U žien s OHSS a žien s KOS komplikovanou trombózou je prevalencia trombofílie vyššia, ako u žien s fyziologickým tehotenstvom.

Trombofília a implantácia embrya. Príčina mechanizmu zlyhania implantácie embrya asistovanej reprodukčnou technikou nie známa. Uvažuje sa o súvislostiach medzi excesívnou aktiváciou koagulácie, trombofiliou a nepriaznivými výsledkami IVF. Jedna z hypotéz predpokladá, že hyperkoagulácia u matky s vrodenu alebo získanou trombofiliou (F v Leiden, mutácia FII 20210, hyperhomocysteinémia, antifosfolipidový

sy) vedie k poruche uteroplacentárnej cirkulácie (lokálna hyperkoagulácia a mikrotrombóza v mieste implantácie) zodpovednej za zlyhanie implantácie a placencie.

Získaná trombofília a tehotenstvo.

Antifosfolipidové protilátky a antifosfolipidový syndróm.

Klinická manifestácia APS u tehotných žien podľa ICS (International Consensus Statement, 1999) zahŕňa mŕtvy plod, predčasný pôrod (jeden a viac) v /alebo po 34. týždni tehotenstva, alebo spontánne potraty (3 a viac) pred 10. týždňom tehotenstva. S APA súvisia aj ďalšie tehotenské komplikácie. APS je asociovaný s placentaárnou vaskulárnou trombózou, deciduálnou vaskulopatiou, s depozitmi fibrínu v intervilóznom priestore a infarktom placenty. Tieto patologické zmeny vedú k intrauterinnej retardácii plodu, preeklampsii, placentaárnej insuficiencii, abrubpcii placenty, strate plodu, predčasnému pôrodu.

Mechanizmus účinku APA pri strate plodu nie je úplne jasný. Protilátky anti beta2 GPI inhibujú proliferáciu, maturáciu buniek trofoblastu. Znižujú fúziu a limitujú invazívnosť trofoblastu. APA sú zodpovedné za defektnú placenciaáciu. Ovplyvňujú fetálnu cirkuláciu a zvyšujú uteroplacentaárnu trombózu. Anti Annexin v protilátky kompromitujú antitrombotickú ochranu. Tvorba komplexov antifosfolipid-beta2GPI na fosfolipidovej membráne spôsobí disrupciu anexinu V. Anti annexin V zníži jeho schopnosť viazať sa na povrch trofoblastu a zapríčini placenciaárnu trombózu, nekrózu a stratu plodu. APA redukujú aj kvantitu anexinu V

Záver: U žien s opakovanými potratmi a tehotenskými vaskulárnymi komplikáciami je vyššia prevalencia vrodenej a získanej trombofílie. Keďže tieto komplikácie súvisia s trombózou, mikrotrombózou placentaálnych ciev, je pravdepodobné, že trombofília je potenciálny faktor, ktorý sa podieľa na patofyziológii týchto stavov.

SEKCIA SESTIER, LABORANTOV, ASISTENTOV A TECHNIKOV

OŠETROVATEĽSTVO A LABORATÓRNA DIAGNOSTIKA V HEMATOLÓGII I.

21. máj 2010 – Piatok, 10.30 – 11.30

LABORATÓRNA DIAGNOSTIKA ANTIFOSFOLIPIDOVÉHO SYNDRÓMU

D. Bošková¹, J. Ivanková²

¹ Hematologicko-transfúziologické oddelenie NsP, Bojnice, SR,

² Národné centrum hemostázy a trombózy MFN, Martin, SR

Antifosfolipidový syndróm je charakterizovaný kľúčovou klinickou manifestáciou venózne alebo arteriálnej trombózy a opakovanými spontánnymi abortmi. Môže sa vyskytovať izolovane alebo v spojení s inými autoimunitnými ochoreniami napr. Systémový lupus erythematoses. Laboratórna diagnostika antifosfolipidového syndrómu spočíva v detekcii antifosfolipidových protilátok (APA) ktoré sa dokazujú dvoma spôsobmi: 1. ELISA testami a 2. koagulačnými testami závislými na fosfolipidoch, ktorými dokážeme cirkulujúci anti-koagulant – LA.

LA je heterogénny, v dôsledku čoho je laboratórna diagnostika obtiažna a musí využívať viaceré testy. Používajú sa testy skriningové a konfirmačné, ktoré sú ďalej rozdelené na korekčné a testy stanovujúce fosfolipidovú závislosť.

Metodika: Retrospektívne sme vyhodnotili výsledky 46 pacientov, ktorí boli vyšetrení pre opakujúce sa trombózy alebo aborty. Ako skriningové testy boli použité: aktivovaný parciálny trombotoplastínový čas /APTT/, APTT citlivý k LA, test s riedeným jedom Russelovej zmiže /dRVVT/ a kaolínový čas /KCT/. Pri dlhých časoch zrážania boli vykonané korekčné testy s normálnou plazmou v pomere 1 : 1. Ako konfirmačné testy boli použité: test s riedeným tkaninovým trombotoplastínom /TTI/ a dRVVT s nadbytkom fosfolipidov.

Tiež boli použité enzýmoimunoanalýzy na stanovenie kardiopolipínu, β 2-glykoproteínu a protilátok proti zmesi fosfolipidov.

Výsledky: V sledovanom súbore boli APA: LA pozitívne/ELISA pozitívne dokázané v 39,1 %, LA pozitívne/ELISA negatívne v 13,1 %.

Diskusia: Odporúča sa použiť najmenej dva, lepšie tri skriningové testy, ktoré mapujú inú časť koagulačnej kaskády (Trippliet, 2000). Naše výsledky sa s tým zhodujú.

Záver: Neexistuje 100 % citlivý a špecifický test na dôkaz LA. Najviac senzitivný je APTT citlivý k LA, najšpecifickejší je dRVVT.

ZAJIŠTĚNÍ OŠETŘOVATELSKÉ PÉČE o NEMOCNÉ s HEMOFILII

I. Picková, J. Perháčová, M. Zelničková
Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha, ČR

V ÚHKT jsou léčeni dospělí pacienti s hemofilií (typu a i B) z celé ČR. Po dovršení věku 19 let jsou do ÚHKT předáváni i pacienti z dětské hematologické kliniky FN Motol.

Pro přesný přehled a evidenci vzniká REGISTR hemofiliků. Důvodem je snaha o centralizaci údajů i o nemocných s hemofilií, kteří jsou v léčeni na jiných pracovištích.

Základním klinickým projevem je krvácení, často bez příčiny a to nejčastěji do:

- kloubů,
- měkkých tkání (např. Svalů),
- zevní krvácení (hematurie, epistaxe),
- krvácení po úrazech (zevní – otevřené rány, vnitřní – klouby).

Opakovaná krvácení do kloubů vedou k postupné ztrátě hybnosti.

Hemofilie je chronické onemocnění vyžadující celoživotní léčbu.

Závažnost projevů nemoci a komplikací je závislá na hladině koagulačních faktorů (pod 1 % těžká, 1 – 5% středně těžká, nad 5 % lehká).

Pacientům jsou aplikovány lidské lyofilizované koncentrované koagulační faktory (např. Immunate f. VIII, Immunine f. IX, Fanhdi f. VIII). V případě výskytu protilátek proti FVIII dekombinantní aktivovaný FVII (Novo – Seven).

Důležitou součástí léčby je spolupráce ortopedem, fyzioterapií, psychologem a v první řadě s pacientem samým.

Správná edukace pacienta je jedním z nejvýznamnějších faktorů předcházení dlouhodobým komplikacím a udržení plnohodnotného životního stylu.

V rámci ÚHKT je zavedena „domácí léčba“, tzn. podávání krevních derivátů samotnými nemocnými ev. jejich rodinnými příslušníky (platí přímá úměra časové závislosti – čím déle nemocný krvácí, tím déle trvá vstřebávání hematomu, tím závažnější jsou komplikace). Základním předpokladem je dobrá spolupráce s nemocným ev. i s jeho rodinou a nekomplikovaný průběh choroby.

Nemocný podepisuje „Prohlášení k domácí léčbě“, ve kterém se zavazuje dodržovat veškerá opatření, o kterých byl poučen, včetně seznámení se stavy, kdy je nutno vyhledat ošetřujícího lékaře.

Na základě podpisu prohlášení obdrží nemocný „Protokol o léčbě“, do kterého zaznamenává veškeré údaje o domácí léčbě a počet balení krevních derivátů dle rozhodnutí lékaře.

Zde se otevírá velký prostor pro edukační činnost sestry:

- uskladnění krevních derivátů,
- kontrola expirací,
- příprava k aplikaci,
- aplikace,
- likvidace použitých pomůcek,
- zápisy do protokolů,
- poučení k ev. návštěvám jiných lékařů (nesmí dostávat i. m. a s. c. injekce, užívat některé léky - např. léky obsahující kys. acetylosalicylovou (ACP)),
- seznámení nemocného s kontakty na hematologické pracoviště vč. nocí a víkendů (tel. čísla, jména lékařů, sester a pod.).

Z výše uvedeného vyplývá, že při zavedení domácí léčby se výrazně snižuje četnost návštěv ošetřujícího lékaře a částečně i hospitalizací.

Tito nemocní jsou hospitalizováni nejčastěji ze dvou důvodů:

- 1) krvácení v rozsahu, kdy je nelze zvládnout domácí léčbou a krvácení do orgánů (CNS, GIT, močový systém),
- 2) příprava na a péče po operačním výkonu (nejčastěji extrakce zubní).

Ošetřovatelská péče vyplývá z celkového stavu nemocného a lokalizace krvácení (klid na lůžku, ledování, správná aplikace krevních derivátů).

Pozitiva zavedení domácí léčby:

- zkrácení doby mezi začátkem krvácení a podáním léčby,
- zmenšení rozsahu hematomů,
- snížení nutnosti podávání opakovaných dávek preparátů,
- snížení četnosti návštěv zdravotnického zařízení
- snížení četnosti hospitalizací,
- zvýšení zodpovědnosti nemocného,

- zvýšení jistoty nemocného v běžném životě, získání nezávislosti,
 - zkvalitnění života nemocného.
- Negativa zavedení domácí léčby:**
- nárůst spotřeby preparátů,
 - zvýšené sebevědomí nemocných,
 - omezení kontaktu nemocného s lékařem.

OŠETROVATEĽSKÁ STAROSTLIVOSŤ O PACIENTA S VON WILLEBRANDOVOU CHOROBOU – KAZUISTIKA

E. Gáborová, A. Mazúrová
Národné centrum hemostázy
a trombózy, Martin, SR
Klinika hematológie a transfúziológie
JLF UK a MFN, Martin, SR

Von Willebrandova choroba je dedičné ochorenie spôsobené nedostatkom alebo funkčnou poruchou Von Willebrandovho faktora, ktorý je nosičom faktoru VIII. Tento faktor pomáha pri vytváraní doštičkovej zátky, tá zabezpečí pri malých ranách provizórne upchatie rany. Ochorenie sa prejavuje predovšetkým krvácaním zo slizníc, do tráviaceho traktu alebo po chirurgických výkonoch.

V kazuistike je spracovaná ošetrovateľská starostlivosť o pacienta s touto diagnózou, ktorý bol prijatý na našu kliniku s krvácaním do GITu. Pacientovi bol aplikovaný koncentrát tohto faktora – HAEMATE P 500. Dôležitou súčasťou liečby

tejto choroby je aj edukácia pacienta o aplikácii prípravku a prevencii úrazov.

MOLEKULOVÉ MARKERY A ICH VÝZNAM V HEMOSTÁZE

A. Jašková, J. Kmeťová, J. Ivanková
Národné centrum hemostázy
a trombózy, Martin, SR
Klinika hematológie a transfúziológie
JLF UK a MFN, Martin, SR

Aktivácia koagulácie je sprevádzaná štiepením proteínov a uvoľnením malých fragmentov, ktoré je možné vyšetrovať už vo včasných štádiách aktivácie koagulácie, kedy sú skriningové testy normálne. Ich stanovenie umožňuje detekciu malých stopových medziproduktov aktivácie koagulácie a fibrinolýzy. Možnosť laboratorného stanovenia molekulových markerov je veľkým prínosom, pretože môže odhaliť:

- A/ **poškodenie endotelu** (solubilný trombo-modulín, vWF, t-PA, PAI, TF, TFPI),
- B/ **aktiváciu trom-bocytov** (PF 4, B-TG, P-selektín),
- C/ **včasnú fázu koagulácie** (F1+2 protrombínu, TAT, FPA, TF),
- D/ **aktiváciu a inhibíciu fibrinolýzy** (PAP, D-Diméry, FDP, t-PA, PAI).

Vyšetrenie molekulových markerov sa robí najčastejšie metódou ELISA, RIA metódou latexovej aglutinácie a turbidimetrickou metódou. Ich detekcia nachádza uplatnenie pri monitoro-

vaní antikoagulačnej liečby a klinických stavov vo vzťahu k vysokému riziku pre vznik trombózy. Vyšetrenia sú časovo a ekonomicky náročné a nie sú sú bežne dostupné.

ANTIKOAGULAČNÁ LIEČBA WARFARÍNOM A JEJ INTERAKCIE

T. Gajdošík
Oddelenie klinickej biochémie
a hematológie, Alphamedical,
Bratislava, SR

Antikoagulačná liečba je umelé navodenie poruchy krvného zrážania s cieľom zabrániť vzniku trombózy, ktorá predstavuje základný patogenetický mechanizmus celej rady závažných chorôb, alebo antikoagulačnou liečbou môžeme zaistiť progresiu už vzniknutého trombu. Existujú dva základné prístupy, u väčšiny pacientov sú používané obidve v rôznych fázach ochorenia, alebo sa navzájom dopĺňajú. Ide o priame antikoagulačnú – heparín a jeho frakcionované formy a o nepriame antikoagulačnú – kumarínové preparáty (warfarín), ktorých účinok laboratorne monitorujeme, aby sme zabránili vzniku nežiadúcich komplikácií, ako sú napr. krvácanie pri predávkovaní, naopak pri poddávkovaní liečiva môže dôjsť k novej progresii alebo recidíve trombotického procesu.

Kľúčové slová: antikoagulačná liečba, trombóza, warfarín, krvácanie, progresia, recidíva, interakcie, nežiadúce komplikácie.

SEKCIA SESTIER, LABORANTOV, ASISTENTOV A TECHNIKOV OŠETROVATEĽSTVO A LABORATÓRNA DIAGNOSTIKA V HEMATOLÓGII II.

21. máj 2010 – Piatok, 11.50 – 13.00

ZDRAVOTNÍ SESTRA – VÝZNAMNÝ ČLÁNEK V AMBULANTNÍ PÉČI O NEMOCNÉ S HEMOFILII

K. Krupová, E. Tobiášová
II. interní klinika – Oddelení klinické hematologie, Fakultní nemocnice, Hradec Králové, Česká republika

Hemofilie je vrozená krvácivá diatéza. Po von Willebrandově chorobě je nejčastější vrozenou krvácivou chorobou, která se vyskytuje s frekvencí 1 z 10 000 narozených chlapců. Jedná se o dědičné onemocnění, které je vázané na X-chromozom, proto jsou postiženi muži a ženy jsou přenašečkami tohoto onemocnění. Rozlišujeme hemofilii A (nedostatek F VIII) a he-

mofilii B (nedostatek F IX). Hemofilie A je podstatně častější (85 % případů). Klinické projevy jsou u obou chorob velmi podobné a značně závisí na tíži onemocnění. Jako těžkou formu označujeme onemocnění s aktivitou faktoru < 1 %, středně těžkou mezi 1 % – 5 %, lehkou s aktivitou 5 % – 25 %. Podstatné je, že ke spontánním krvácením (většinou do nosných kloubů) dochází u jedinců s hladinou faktoru kolem 1 % a méně.

V léčbě hemofilie došlo v posledních 20 letech v České republice k významnému pokroku a to zejména s dostupností koncentrátů F VIII a F IX. To zásadně změnilo osud těchto jedinců a přesunutím péče do ambulantní a domácí sfé-

ry. Zdravotní sestra se tak stala zcela esenciálním článkem v ambulantní péči a její úloha spočívá v následujících činnostech:

- vedení dokumentace: ambulantní karty, jejíž součástí je i protokol o domácí terapii. Zde nemocný zaznamenává typ krvácení a aplikaci koncentráty. Vždy kontroluje zápisy o krvácivých epizodách, vydává další koncentráty domů,
- v případě ambulantní terapie. Zavedení nitrožilního katétru, objednání a vydání koncentrátů dle ordinace lékaře,
- provádění laboratorních odběrů včetně pravidelných vyšetření v rámci dispenzarizace. T. Zn. 1 x ročně odběr na aPTT, stanovení

faktoru, vyšetrení inhibitoru (při podezření na něj), jaterní testy, serologická vyšetření na hepatitidu B a C, HIV,

- vedení evidence o koncentrátech (spotřeba),
- edukace o přípravě koncentrátu, pokud se objeví nový přípravek nebo nový nemocný s hemofilii,
- vydávání edukačních materiálů, v případě zájmu i hemofilického zpravodaje,

Závěr: Význam role zdravotní sestry v péči o nemocné s hemofilii stoupá s přesunem terapie do ambulantní složky.

KRITÉRIA ŠTANDARDIZÁCIE V HEMOKOAGULAČNOM LABORATÓRIU

A. Likavčanová, A. Jašková, J. Kmeťová
Národné centrum hemostázy a trombózy, Martin, SR
Klinika hematológie a transfuziológie, Martinská fakultná nemocnica, Martin, SR

Princípom šandarizácie laboratórných podmienok je zabezpečenie presnosti a správnosti stanovenia a dosiahnutie porovnateľnosti získaných výsledkov na lokálnej, národnej a aj na medzinárodnej úrovni. Správnosť laboratórných výsledkov závisí od mnohých faktorov (preanalytické, analytické a postanalytické). Za najdôležitejšie preanalytické faktory patrí príprava pacienta a správny odber krvi. Ďalším krokom je správne spracovanie odobratých vzoriek krvi, správna centrifugácia a správne skladovanie vzoriek, ktoré nie sú vyšetrované v deň odberu. Z analytických faktorov, ktoré môžu ovplyvniť laboratórny výsledok sú dôležité správne fungujúce a nakalibrované prístroje, používanie kvalitných reagentov, chemikálií a diagnostických setov, kvalitné kalibračné a kontrolné vzorky a pravidelná interná a externá kontrola kvality. Z postanalytických faktorov je dôležité stanovenie vlastných fyziologických hodnôt pre všetky vyšetrované parametre a správne vyjadrovanie výsledkov (sekundy, percentá, INR, racio, g/l, mg/l, ng/ml, IU/ml atď.)

HEREDITÁRNA HEMORAGICKÁ TELEANGIEKTÁZIA – KAZUSTIKA

T. Bíziková, P. Hollý
¹ Klinika hematológie a transfuziológie, Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského a Martinská fakultná nemocnica, Martin, SR

Hereditárna hemoragická telenagiektázia (morbus Rendu-Osler-Weber; HHT) je vrodeným ochorením, charakterizovaným poruchou regulácie cievnej steny, ktorá vedie k tvorbe

patologicky rozšírených drobných ciev (teleangiektázie) a arterio-venózných malformácií, a to v typickej lokalizácii na koži a slizniciach a/alebo vo vnútorných orgánoch. Zmena cievnej steny je spojená s chronickými krvnými stratami, stupňujúcimi sa s vekom a vedúcimi k rôzne ťažkému anemickému syndrómu. Ide o vzácne, autozomálne dedičné ochorenie, ktorého presný výskyt nie je známy. Jeho kauzálna liečba nie je v súčasnosti známa, terapeutické intervencie sú zamerané predovšetkým na prevenciu a liečbu anemického syndrómu a v menšej miere na obmedzenie krvácania z postihnutých ciev vrátane využitia chirurgickej intervencie.

V práci je opísaný prípad 65-ročného muža s HHT, dlhodobo sledovaného na našom pracovisku. Ochorenie sa manifestovalo opakovanými epistaxami, vedúcimi k protrahovanému anemickému syndrómu stredne ťažkého až ťažkého stupňa. V práci je opísaný klinický priebeh ochorenia za obdobie posledných 6 rokov s poukazaním na častý výskyt epizód krvácania a ich dôsledky ako aj potrebu dlhodobého sledovania a spolupráce s pacientom.

TROMBOFILNÉ STAVY - KOMPLIKÁCIA GRAVIDITY

A. Sláviková
Oddelenie klinickej hematológie a biochémie, Dolnooravská NsP, Dolný Kubín, SR

Fyziologický stav akým je normálne prebiehajúca gravidita, môžu výrazne komplikovať zmeny koagulácie smerom k jej zvýšeniu. Táto hyperkoagulácia je spôsobená na jednej strane nadbytkom koagulačných faktorov a na strane druhej nedostatkom ich prirodzených inhibitorov.

Ak sa k týmto prokoagulačným zmenám pridajú aj rizikové faktory trombofilie či už vrodené alebo získané, môže v tehotenstve nastať až život ohrozujúca situácia nielen pre matku ale aj pre plod.

Vzhľadom k závažnosti týchto komplikácií a ich podielu na celkovej materskej a neonatálnej morbidite a mortalite prebieha intenzívny výskum v oblasti trombotických komplikácií fetoplacentárneho riečišťa. Najväčšie riziko trombózy v tehotenstve a v šestonedelí je u nositeľiek mutácií génov vrodenej trombofilie.

Eliminácia následkov zvýšenej koagulácie v gravidite je aktuálny problém súčasného pôrodnictva a medziodborovej spolupráce. Rôznorodosť štúdií a nejednotnosť v stratifikácii pacientiek nedovoľujú presnejšie zhodnotenie rizika komplikácií gravidity u jednotlivých trombofilných stavov.

Kedže súčasné preventívne a liečebné režimy môžu významne znížiť morbiditu venózneho tromboembolizmu, pozornosť sa stále viac sústreďuje na možnosti identifikácie rizikových skupín a laboratórnu diagnostiku hyperkoagulačných stavov, markerov trombofilie, prípadne kontrolu antikoagulačnej liečby.

Kľúčové slová: gravidita, hemokoagulácia, trombofilia, spontánny potrat, tromboembolická choroba, trombofilné mutácie.

PORUCHY TROMBOCYTOV

B. Machová, Ľ. Babinská
Klinika hematológie a transfuziológie JLF UK a MFN, Martin, SR

Trombocyty sú najmenšie formované zložky krvi, zohrávajúce kľúčovú úlohu v hemostáze. Sú zdrojom viacerých látok účastiacich sa procesu tvorby krvnej zrazeniny a jeho regulácie. Rozlišujú sa 2 hlavné skupiny porúch trombocytov vedúce k zvýšenému krvácaniu:

- zníženie počtu trombocytov (trombocytopenia),
- narušená funkcia trombocytov (trombocytopenia).

Trombocytopenia vzniká pri nepomere medzi novotvorbou a zánikom trombocytov, príčinou býva zlyhanie tvorby doštičiek v kostnej dreni alebo ich rýchly zánik pri zvýšenej potrebe alebo skrátanom prežívaní v periférnej krvi.

Trombocytopenia zahŕňa vrodené alebo získané funkčné poruchy krvných doštičiek.

Symptomatológia celej tejto skupiny porúch hemostázy je v podstate spoločná. Najcharakteristickejšim príznakom je spontánne alebo traume neprimerané krvácanie do kože a slizníc (petéchie, sufúzie), event. pri ťažkej poruche krvácanie do vnútorných orgánov.

Pre stanovenie porúch trombocytov sa využívajú základné a špecializované laboratórne vyšetrenia. Liečba závisí od typu a charakteru poruchy trombocytov.

LABORATÓRNA DIAGNOSTIKA ANTIFOSFOLIPIDOVÝCH PROTLÁTKOV

J. Kmeťová, A. Jašková, J. Ivanková
Národné centrum hemostázy a trombózy a Klinika hematológie a transfuziológie JLF UK a MFN, Martin, SR

Prítomnosť antifosfolipidových protilátok patrí k najčastejšej získanej príčine trombofilie a významným spôsobom sa podieľa na vzniku trombózy. Laboratórna diagnostika týchto protilátok nie je jednoduchá, pretože neexistuje 100 % citlivý test na tento druh protilátok. V laboratórnej diagnostike

antifosfolipidových protilátok sa využíva schopnosť niektorých z nich predlžovať koagulačné testy závislé na fosfolipidoch. Medzi skriningové testy patrí: aktivovaný parciálny tromboplastínový test (APTT), kaolínový test (KCT), test so zriedeným jedom Russelovej zmiže (dRVVT). Dôkaz prítomnosti protilátok sa robí korekčnými testami vyšet-

rovanej a normálnej plazmy v rôznych pomeroch. V ďalšom kroku dokazujeme fosfolipidovú povahu protilátok testami:

A. so zvýšenou koncentráciou fosfolipidov: neutralizácia protilátok fosfolipidmi trombocytov (PNP), alebo neutralizácia protilátok hexagonálnou fázou fosfolipidovej molekuly (LAHEX);

B. so zníženou koncentráciou fosfolipidov: (dAPTT), protrombínový test (TTI). Nie všetky anti-fosfo-lipidové protilátky je možné stanoviť koagulačnými testami. Na dôkaz protilátok napr. proti kardiolipínu, fosfatidylserínu, B2-glykoproteínu, protrombínu používame metódu enzýmo-imunoanalýzy.

POSTGRADUÁLNE PREDNÁŠKY IV.

22. máj 2010 – sobota, 09.00 – 10.00

ANGIOGENEZA A CELULÁRNÍ TERAPIE

J. Hudeček¹, R. Talapková², J. Fedorová¹, R. Kirschnerová³, I. Šinák², P. Kubisz¹, L. Laca²

¹ Klinika hematológie a transfuziológie JLF UK a MFN, Martin, SR

² Klinika transplantácie a cievnej chirurgie JLF UK a MFN, Martin, SR

³ Ústav lekárskej biochémie JLF UK, Martin, SR

V postnatálnom období zajišťujú rúst ciev dva mechanizmy, angiogeneza a arteriogeneza. Prvný z nich predstavuje novotvorbu kapilár pučením endotelií, druhý pak rúst kolaterálnych arteriál v rámci kompenzácie ztráty funkcie uzavřených arterií. U kritické ischemie dolných končetin, definované chronickou ischemickou bolesťou vyžadujúci pravidelnou liečbu analgetiky, ktorá trvá déle jak dva týdny a je provázena kožnými defekty a event. i gangrénou, jsou možnosti obou mechanismů již vyčerpány. Pokud byly vyčerpány i možnosti chirurgické terapie (otevřené techniky, endovaskulární rekonstrukce) je nemocný odkázaný na konzervativní paliativní léčbu, která končí amputací postižené části končety. V této situaci představuje celulární terapie, která využívá plasticitu kmenových buněk (multilineární diferenciacní potenciál kmenových buněk) k rekonstrukci různorodých tkání, perspektivní alternativní léčbu. Vaskulogeneza zajišťovaná mezenchymálními kmenovými buňkami resp. hemangioblasty zlepšuje prokrvení tkání a v iničiální fázi produkci cytokinů a trofických faktorů usnadňuje jejich regeneraci a zachraňuje částečně poškozené buňky. V rámci projektu MZ SR 2006/36-MFN-03 jsme vytvořili postup přípravy suspenze kmenových buněk diferenciacní centrifugací a ověřili účinnost a bezpečnost terapeutické angiogeneze s jejich použitím při léčbě kritické ischemie dolných končetin. V souboru našich nemocných byl efekt této léčby ve smyslu záchrany ischemické končety před vysokou amputací (amputace v oblasti bérce) 85 %.

LEUKOCYTOSIS AS A RISK FACTOR OF THROMBOSIS IN ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA

E. Tóthová

Klinika hematológie a onkohe-

matológie Fakultnej nemocnice L.

Pasteura Košice a LF UPJŠ, Košice, SR

Thrombosis is a leading cause of morbidity and mortality in patients with essential thrombocythemia (ET) and polycythemia vera (PV). Several mechanisms have been proposed to cause or to contribute to the acquired thrombophilic state of these patients, including platelet and red blood cell abnormalities. The increase in white blood cell count, found in most subjects with these disorders, raises the possibility that circulating leukocytes may represent another prothrombotic factor, as demonstrated for other conditions, including sickle cell, coronary heart, and peripheral arterial diseases. Published data demonstrate that neutrophil activation occurs in ET patients in parallel with the appearance of laboratory signs of hemostatic system activation, suggesting an involvement of these cells in the pathogenesis of the thrombotic predisposition of these subjects. In 2005, an acquired point mutation in the pseudokinase domain of Janus kinase 2 (JAK2V617F) has been described in these disorders, and has attracted an enormous interest both as a diagnostic and prognostic tool, and as a potential therapeutic target. Retrospective data have identified JAK2V617F as a risk factor for thrombosis in ET, and have also shown a close association with abdominal vein thrombosis. JAK2V617F is variably associated with thrombosis and, more consistently, with elevations in blood cell counts. A clear link appears to exist between leukocytosis, JAK2V617F, and the hemostatic system activation in patients with Bcl-negative myeloproliferative disorders.

HOMOCYSTEÍN A MARKERY FUNKCIE ENDOTELU U PACIENTOV S CHRONICKÝMI OCHORENAMI PEČENE

A. Remková

I. interná klinika FZŠŠ SZU, Bratislava, SR

Úvod: Hyperhomocysteinémia je poruchou metabolizmu metionínu, pri ktorom zohráva pečeň významnú úlohu. Často ju môžu spôsobovať nutričné poruchy, najmä nedostatok folátu. Cieľom práce bolo posúdiť koncentráciu homocysteínu (Hcy) v sére u pacientov s chronickými ochoreniami pečene (CLD), ako aj vzťah medzi Hcy, hladinou folátu a markermi funkcie endotelu.

Metódy: Vyšetřili sme 71 pacientov s CLD a 51 zdravých jedincov rovnakého veku a pohlavia. V súbore pacientov s CLD mali 19 pacienti steatózu a 52 pacientov malo fibrózu/cirhózu pečene. Závažnosť fibrózy/cirhózy pečene sa klasifikovala na základe skóre podľa Childa–Pugha ako skupina A, B a C. Na stanovenie hladiny Hcy a folátu v sére na lačno sa použil diagnostický systém IMx (ABBOTT, USA). Hladina trombotmodulínu (TM) a von Willebrandovho faktora (vWF) v plazme ako markerov dysfunkcie/ poškodenia endotelu sa stanovovala pomocou ELISA metód (diagnostické súpřavy Diagnostica Stago, Francúzsko).

Výsledky: Významné zvýšenie hladiny Hcy sa zistilo vo všetkých skupinách pacientov s CLD: pri steatóze (P<0,01) ako aj pri fibróze/cirhóze pečene – v skupine A (P<0,01), B (P<0,0001), C (P<0,001). U pacientov s CLD sa nezistilo významné zmeny v hladine folátu v sére, ale pozorovala sa negatívna korelácia medzi koncentráciou Hcy a folátu (r² = 0,1076, P<0,001). U pacientov s CLD sa zistilo významné zvýšenie markerov dysfunkcie endotelu: TM pri steatóze (P<0,05), fibróze/ cirhóze pečene – v skupine A (P = 0,001), B (P<0,0001), C (P<0,0001), vWF pri fibróze/cirhóze pečene – v skupine A (P<0,001), B (P<0,0001), C (P<0,0001). Významná korelácia medzi hladinou Hcy v sére a markermi funkcie endotelu sa nezistila.

Záver: U pacientov s CLD sa zistila hyperhomocysteinémia a poruchy funkcie endotelu. Významnú úlohu pri tom zohráva postihnutie metabolizmu pečene a lokálne zmeny cievnej integrity.

VASKULÁRNA MEDICÍNA

22. máj 2010 – sobota, 09,00 – 10,00

DIAGNOSTIKA VENÓZNEHO TROMBOEMBOLIZMU OČAMI ANGIOLÓGA

I. Vacula

II. interná klinika LF UK a FN, Bratislava, SR
Angiologická ambulancia, Trnava, SR

Úvod: Všeobecné odporúčania pre diagnostiku VTE (venózneho tromboembolizmu) stavajú na použití skórovacích systémov. Tie sa odvíjajú od dôslednej anamnézy a fyzikálneho vyšetrenia. Na podklade Wellsových alebo Genevských kritérií sa má výpočtom odhadnúť miera rizika prítomnosti hlbokoj žilovej trombózy resp. pľúcnej embólie a nasledovať majú pomocné vyšetrovacie metódy na potvrdenie/vylúčenie ochorenia. Pri nízkom riziku je vhodné použiť metodiku D-diméru, ktorá pre svoju vysokú senzitivitu môže u pacienta s nízkym rizikom s vysokou pravdepodobnosťou vylúčiť prítomnosť VTE. U pacientov v strednom a vysokom riziku sa okrem D-diméru má použiť ultrasonografické resp. echokardiografické vyšetrenie a následne CT pulmoangiografické vyšetrenie. V diagnostike a sledovaní vývoja hlbokoj žilovej trombózy má centrálné miesto kompresívna ultrasonografia a v diagnostike a najmä stratifikácii rizika pacientov s pľúcnou embóliou sa stáva čoraz významnejšou echokardiografia.

Metodika a výsledky: Autor ponúka sériu kazuistik z vlastného materiálu. Centrálné miesto má popis prípadu neobvyklej žilovej trombózy dolnej dutej žily (DDŽ) u mladej pacientky: 30-ročná žena bola odoslaná na angiologickú ambulanciu v decembri 2009 s anamnézou trombózy DDŽ, liečenej perorálnymi antikoagulantami od marca 2009 iným rajónnym angiológom. Pri vyšetrení na ambulancii bola pacientka bez významnejších symptómov, len občas udávala ťažobu v lýtkach, ktorá sa zmierňovala nosením kompresívnych podkolienok. Pri rutinnom ultrasonografickom vyšetrení bola potvrdená hlboká žilová trombóza DDŽ, ktorá však v takmer celom rozsahu vľavajúca, s kotvením v ľavej panvovej žile. Hlava trombu siahala ku pravej predsieni. Pacientka bola okamžite konzultovaná s NÚSCH. Po následnom CT sa pre vysoké riziko fatálnej embólie a súčasne nemožnú implantáciu krvného filtra rozhodlo pre operačné riešenie – trombektómiu. Realizovala sa 23. 12. 2009 za účasti dvoch tímov – angiochirurgického, ktorý extraperitoneálne otvoril panvovú žilu a uvoľnil trombus, ktorý kardiochirurg odstránil priamo

z prvej predsieni. Dĺžka trombu predstavovala 31cm. Pacientka je po operačnom výkone aj naďalej v starostlivosti angiológa, ostáva kandidátkou trvalej antikoagulačnej liečby.

Záver: Všeobecné odporúčania pre diagnostiku a liečbu VTE narážajú v bežnej klinickej praxi na niektoré problémy, ako je dostupnosť kvalitného sonografického prístroja alebo interpretácia hodnoty D-dimérov. Výzvou ostávajú prípady recidivujúcich a závažných trombóz a embólií, niekedy s nutnosťou netradičných intervenčných riešení.

MODIFIKACE PLETENÝCH CÉVNÍCH PROTÉZ TENKOU VRSTVOU FIBRINOVÉ SÍTĚ PRO VYLEPŠENÍ ENDOHELIALIZACE

T. Riedel^{1,2}, E. Brynda², J. Chlupáč^{3,4}, E. Filová³, L. Bačáková³, J. E. Dyr¹¹ Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha, Česká Republika² Ústav makromolekulární chemie, Akademie věd České Republiky, v. v. i., Praha, Česká Republika³ Fyziologický ústav, Akademie věd České Republiky, v. v. i., Praha, Česká Republika⁴ Klinika transplantáční chirurgie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká Republika

Pletené cévní protézy se běžně využívají jako náhrada poškozených cév. Pokud není možný autologní štěp a není možná transplantace, jsou pletené protézy jedinou volbou k záchraně lidského života. Nicméně tenké cévní protézy s průsvitem menším než 4 mm vykazují vysokou míru selhání a ucpání štěpu v důsledku formace trombů a perianastomické hyperplasii. Komerčně dostupné pletené cévní protézy impregnované kopolymerem poly (L-laktid-glykolidem) nebo terpolymerem poly (L-laktid-glykolid-kaprolaktonem) jsme modifikovali fibrinovou sítí pomocí nové techniky založené na katalytické aktivitě povrchově vázaného trombinu na roztok fibrinogenu obsahujícího antitrombin III a heparin. Fibrinová síť, která se tvoří okamžitě po poranění cév z fibrinogenu, slouží později jako dočasný skelet pro růst buněk zúčastněných na hojení poraněné tkáně. Fibrinovou sítí na povrchu cévní protézy jsme následně modifikovali proteiny extracelulární matrix a osadili je vaskulárními endotelialními buňkami z plicní

arterie skotu. Ačkoli modifikace protézy snížila iniciální adhezi endotelialních buněk, zvýšila rychlost jejich proliferace. Nejlepší proliferace byla zjištěna na površích potažených fibrinovou sítí a fibrinovou sítí modifikovanou fibronektinem a vaskulárním endotelialním růstovým faktorem, na kterých bylo za týden dosaženo téměř konfluentní vrstvy endotelialních buněk. Vyvinutá metoda potahování fibrinovou sítí je vhodná k povzbuzení endotelializace cévních protéz, zatímco volný prostor ve stěnách cévních protéz zůstává volný pro potenciální kapilární vaskularizaci.

Tato práce vznikla za podpory grantu AVČR KAN200670701, VZ ÚHK MZ č. 2373601 a IGA MZd ČR 9636-3/2008.

SRDCOVOCIEVNA CHIRURGIA A rFVIIa – KLINICKÉ SKÚSENOSTI

J. Cocherová, M. Hulíková, I. Sopko, A. Hermely

OAIM, VÚSCH, a. s., Košice, Centrum trombózy a hemostázy, Košice, SR

Krvácanie v srdcovocievnej chirurgii, hlavne u výkonov v mimotelovom obehu, je závažnou klinickou komplikáciou, ktorá sa významne podieľa na zvýšení mortality. Liečba závažného, ťažko kontrolovaného krvácania je zložitý multifaktoriálny problém, ktorý sa dotýka nielen anesteziológa, ale aj chirurga a hematológa.

V rokoch 2003 – 2010/febr./ sme podali rFVIIa u 74 pacientov so závažným, pooperačným krvácaním. Je ťažké nájsť kritérium, podľa ktorého by sa dala vyhodnotiť klinická efektívnosť rFVIIa. Preto u 19 pacientov, sme sledovali krvné straty pred podaním i po podaní rFVII a vplyv na niektoré laboratórne vyšetrenia /PT,aPTT/.

HEMOSTÁZA A TRANSPLANTÁCIA PEČENE

E. Čellárová¹, A. Wild¹, S. Pelikánová¹, M. Peprný², J. Hudec², J. Valky³¹ Hematologické oddelenie FNŠP FDR, Banská Bystrica, SR² Národná transfúzna služba, Banská Bystrica, SR³ Oddelenie anestézie a intenzívnej medicíny FNŠP FDR, Banská Bystrica, SR

Pečeň zohráva kľúčovú úlohu v primárnej aj sekundárnej hemostáze. Ochorenia pečene spôsobujú kvalitatívne aj kvantitatívne zmeny na úrovni trombocytov, koagulačných faktorov,

inhibitorov hemostázy aj na úrovni fibrinolytického systému. Vzniká získaná komplexná porucha hemostázy charakterizovaná variabilitou laboratórných nálezov u jednotlivých pacientov. Hemostazeologické laboratórne parametre často nekorelujú s klinickými prejavmi, pacienti môžu mať krvácajúce prejavy, trombotické prejavy. Aj pri závažných laboratórných nálezoch nemusia mať klinickú symptomatológiu.

Kuratívnu liečbu akútneho aj chronického pečeneového zlyhania predstavuje ortotopická transplantácia pečene (OLTx). Samotný výkon býva sprevádzaný väčšími krvnými stratami, je náročný na zabezpečenie hemosubstitučnej liečby. Počas OLTx dochádza ku závažnej alterácii hemostázy s charakteristickými zmenami v jednotlivých fázach operačného výkonu. Pri nekomplikovanom priebehu vedie OLTx ku rýchlej úprave hemostázy.

V prednáške prezentujeme vlastný súbor pacientov, analýzu hemostazeologických parametrov pred, počas a po OLTx. Uvážame spotrebu krvných liekov, ktorá nekoreluje s predoperačným stavom hemostázy.

HEMOFILICKÁ ARTHROPATIE – ROZVOJ KLOUBNÍHO POSTIŽENÍ

Z. Vorlová, R. Kubeš, M. Mašek

Klin lab, s. r. o. Praha, ČR
FN Bulovka, Praha, ČR

Cíl: Pokusili jsme se na sestavě 135 sledovaných nemocných s těžkou a středně těžkou formou hemofilie a a B sledovat časový rozvoj kloubních změn a hledat etiopathogenetické mechanismy při jejich rozvoji.

Metoda: Nemocní byli vyšetřeni hematologicky a orthopedicky během 5 let v průměru 10 x. Vyšetření bylo prováděno podle protokolu Colorado PE1 /score 30 bodů/, zachycující především funkční postižení, protokolem rtg dle-Pettersona /score 13 bodů/ a vyšetření MRI dle Dobona /score 13/. Hodnoceny byly klouby kolenní, kyčelní hlezenné, ramenní a loketní. Nemocní byli rozděleni do 5 věkových skupin.

Výsledky: Ve skupině I bylo zjištěno u 37 % nemocných postižení kloubů hlezenných a 25 % kloubů loketních, ve skupině II /16 – 25 let/ stoupá počet postižení na 44 % u kloubů hlezenných a na 43 % kloubů loketních a 41 % kloubů kolenních. Postižení kloubů kyčelních a ramenních se pohybuje kolem 8 a 14 % a udržuje se i ve vyšších věkových skupinách. Ve skupině nemocných nad 45 let dosahuje 35 a 40 %, zatím co postižení kloubů hlezenných a kolenních dosahuje 80 % a loketních až 90 % Průměrné score podle protokolu Pettesona ve skupině I, 2,7 bodů

postupně dosahuje score 55 bodů a počty postižených kloubů stoupají od 1 kloubu ve skupině I na 8 ve skupině V.

Dynamika rozvoje postžení jednotlivých struktur kloubů byla srovnávána ve dvou věkových skupinách, do 30 a nad 30 let a byly srovnávané změny inicialní se score do 4 bodů a změny pokročilé se score 5 – 8 bodů. Takto bylo srovnáno 390 kloubů vyšetřených dle Pettersona a 140 technikou MRI.

Prvé morfologické změny postihují subchondrální partie kloubů, objevují se ve 21 % kloubů s e score do 4 a to jako erose kloubní chrupavky, a tvorba subchondrálních cyst. U kloubů se score do 8 stoupá procento poškození v subchondrálních partiích na 40 % . obdobně při vyšetření technikou MRI jsou inicialní změny ve skupině nemocných do 30 let patrné na chrupavce a to ve 30 % v inicialním stadiu a 62 % ve stadiu pokročilém. Hypertrofie synovialní membrány je teprve na druhém místě co do četnosti výskytu.

Závěry: Dosud převládající názor, že arthropatické změny kloubní jsou iniciovány hypertrofickou synovialní membránou a ostatní změny, t. j. chrupavky a kostí jsou důsledek změn v synovialní membráně je nepravděpodobný a jde spíše o paralelně probíhající procesy. Tento fakt může vysvětlit i klinicky prokázaný pokračující rozvoj arthropatie po provedení synovectomie.

ENDOVASKULÁRNA LIEČBA TEPENNEJ A ŽILOVEJ TROMBÓZY

L. Špak, Š. Pataky, R. Molčan, J. Jaščur, M. Koščo

Angiologické oddelenie Kliniky kardiológie VÚSCH, a. s. a LF UPJŠ, Košice, SR

Trombóza v oblasti žilového a tepenného systému je závažné ochorenie. V oblasti žilového systému ohrozuje pacienta často fatálnou plúcnou embolizáciou či chronickým postihnutím venózneho systému vyúsťujúcim do vzniku chronickej venóznej insuficiencie často invalidizujúcej pacienta.

V tepennom systéme extrakardiálnych tepien vedie k vzniku ischemického syndrómu pri ktorom hrozí často strata končatiny so všetkými zdravotnými i socioekonomickými dôsledkami pre pacienta i celú spoločnosť.

V liečbe ochorení venózneho systému dominuje farmakoterapia. V oblasti trombembolického ochorenia tepien dominujú chirurgické odbory.

S rozvojom endovaskulárnej terapie ochorení tepien a žíl sa však dostávajú do popredia minimálne invazívne metódy terapie týchto ochorení.

V našej prezentácii poukážeme na moderné endovaskulárne možnosti terapie venózneho i tepenného trombembolizmu tak ako ich vykonávame na našom pracovisku.

Prezentujeme súbor 14 pacientov s vysokou hlbokou žilovou trombózou liečených trombolytickou terapiou kde u 12 (85 %) pacientov došlo k rekanalizácii a ročnom sledovaní 8 (67%) zo sledovaných pacientov so zachovaným prietokom v rekanalizovanej žile.

V oblasti tepenného systému sme retrospektívne vyhodnotili krátkodobé výsledky pacientov, ktorí podstúpili intra-arteriálnu trombolýzu v období medzi májom 2008 a januárom 2010. Pacienti (n = 47, 50 intra-arteriálnych trombolýz, 70,2 % muži, 29,2 % ženy, priemerný vek 67,9 rokov) podstúpili trombolytickú liečbu podľa nášho protokolu. Zahájenie trombolýzy (ako primárna terapeutická stratégia) pred chirurgickou revascularizáciou viedlo k úspešnej záchrane končatiny v 90 % prípadov. Z celkovej počtu prípadov, 80 % bolo liečených iba endovaskulárne (40 prípadov úspešnej intra-arteriálnej trombolýzy + event. následnej angioplastiky), pričom po 3 mesiacoch po prepustení boli končatiny vo všetkých prípadoch úspešne zachránené. Zvyšných 20 % prípadov bolo do jedného mesiaca po trombolýze riešených chirurgicky pre zlyhanie trombolýzy, pričom z 10 chirurgických intervencií došlo v 7 prípadoch k záchrane končatiny, v 2 prípadoch došlo k amputácii končatiny.

Na našom pracovisku rozvíjame i perkutánne mechanické trombektomické techniky (systém Rotarex). Tieto sú schopné nahradiť aplikáciu trombolytika u pacienta s kontraindikáciou a rozširujú naše terapeutické možnosti. Prezentujeme súbor 11 pacientov s aplikáciou týchto moderných systémov v oblasti trombózy tepien dolných končatín.

IDIOPATICKÁ TROMBOCYTOPENICKÁ PURPURA – LAPAROSKOPICKÁ ČI OTVORENÁ SPLENEKTÓMIA?

M. Mýtnik, P. Pastierik, J. Vaško, S. Palasthy

Chirurgická klinika FN sP J. A. Reimana, Prešov, SR

Úvod: Súčasnosť chirurgie je jednoznačne charakterizovaná trendom minimálne invazívnej terapie. Autori prezentujú svoje skúsenosti s liečbou 54 pacientov s ITP po splenektómii.

Cieľom tejto štúdie je prezentovanie výsledkov laparoskopickej splenektómie (LS), vyhodnotenie a porovnanie jej výsledkov s open splenektómiou (OS).

Materiál a metódy: Výsledky 27 pacientov po laparoskopickej a 27 pacientov po otvorenej splenektómii pre idiopatickú trombocytopenickú purpuru (ITP) sú vyhodnotené so zameraním na: výskyt komplikácií, ich charakter a rozsah, s ohľadom na vek, pohlavie, krvné straty, trvanie výkonu, dobu hospitalizácie, a najmä hemokoagulačné parametre, predovšetkým dynamiku počtu trombocytov.

Výsledky: V prvej skupine po LS autori udávajú tieto komplikácie: krvácanie 2, subfrenický absces 1, poškodenie sleziny 1, infekciu rany 1, ileus 1, reoperácie 2. Priemerné trvanie výkonu bolo 89 minút, doba hospitalizácie 4,4 dní, v skupine po OS sa vyskytli nasledovné komplikácie: Subfrenický absces 1, krvácanie 1, prietrž 1, počet reoperácií 1, dĺžka výkonu 67 minút, priemerná hospitalizačná doba 5,7 dní.

Diskusia: Hoci v literatúre možno nájsť rôzne názory jednoznačných zástancov laparoskopickej, či otvorenej splenektómie, predsa len väčšina publikovaných štúdií v súlade s našimi výsledkami považuje laparoskopickú splenektómiu za v súčasnosti výkon vyžadujúci síce dlhší operačný čas, ale kratšiu hospitalizáciu, menšie krvné straty, rýchlejší ústup trombocytopenie, nižšiu bolestivosť a podstatne nižší výskyt prietrží v operačnej rane.

Záver: Laparoskopickú splenektómiu pri porovnatelnom počte a druhu komplikácií, možno vďaka všeobecne známym výhodám miniinvasívneho prístupu jednoznačne považovať za perspektívnu alternatívu chirurgickej liečby ITP.

POVRCHOVÁ TROMBOFLEBITIDA – RIZIKOVÉ FAKTORY EXTENZE DO HLUBOKÉHO ŽILNÍHO SYSTÉMU

J. Hirmerová, J. Seidlerová

II. interní klinika LF UK a FN, Plzeň, ČR

Cíl studie: Porovnat charakteristiky pacientů s izolovanou povrchovou tromboflebitidou dolních končetin oproti pacientům s povrchovou tromboflebitidou komplikovanou hlubokou žilní trombózou (HŽT) a/nebo plicní embolií (PE).

Metody: vyšetřili jsme 69 pacientů (věk 59,1 ± 14,4 let, 75 % žen) s povrchovou tromboflebitidou. Byla provedena duplexní sonografie žil a vyšetření trombofilie. Rozdíly mezi oběma skupinami byly porovnány pomocí T-testu a Fisherova exaktního testu.

Výsledky:

Charakteristiky celého souboru:

Body mass index 30,6 ± 7,4

Diabetes mellitus 11,8 % pacientů

Hypertenze 55,9 %

Hyperlipoproteinémie 57,4 %

Kouření 14,7 %

Tromboflebitida na varikózní žíle 94,1 %

Pozitivní rodinná/osobní anamnéza povrchové tromboflebitidy 27,9 % /55,9 %

Pozitivní rodinná/osobní anamnéza HŽT či PE 27,9 % /23,1 %

Tromboflebitida s jasným vyvolávajícím faktorem 35,3 % (úraz, zánětlivé onemocnění, imobilizace, hormonální léčba, gravidita, dlouhá cesta, malignita, stripping, skleroterapie)

Lokalizace tromboflebitidy: 22,1% nad kolenem; 39,2 % pod kolenem; 39,7 % obojí 48,5 % vpravo; 47,1 % vlevo; 4,4 % oboustranně

Trombofilie: faktor v Leiden (FVL) 26,5 %; mutace v genu pro protrombin G20210A 2,9 %; deficit proteinu C 1,5 %; deficit proteinu S 1,5 %; antifosfolipidový syndrom 1,5 %; vysoká hladina faktoru VIII 26,5 %, hyperhomocysteinémie (> 15 μmol/l) 29,4 %

Signifikantní rozdíly mezi pacienty s izolovanou tromboflebitidou oproti pacientům s tromboflebitidou komplikovanou HŽT/PE

mužské pohlaví (12,8 % vs. 41,4 %, P = 0,016)

FVL (15,4 % vs. 41,4 %, P = 0,025)

tromboflebitidy bez jasného vyvolávajícího faktoru (76,9 % vs. 48,3 %, P = 0,021)

Závěr: Ze 69 pacientů s povrchovou tromboflebitidou byla u 29 zjištěna současně HŽT a/nebo PE. V této podskupině bylo významně více mužů, více příhod s jasným vyvolávajícím faktorem a vyšší prevalence FVL. Mužské pohlaví a FVL by mohly být rizikovým faktorem extenze trombotického procesu z povrchového do hlubokého žilního systému.

SURGICAL ASPECTS OF THE THROMBOPHLEBITIS SUPERFICIALIS VARICOSA OF THE LOWER EXTREMITIES

J. Mazuch, D. Mištuna, E. Huľo, M. Smolár, Z. Červená

Department of Surgery of Jessenius Faculty of Medicine Comenius University and MFN, Martin, Slovakia

Thrombophlebitis superficialis varicosa (TSV) is relatively frequent complication of advanced insufficient varicose veins. It is thrombotic-inflammatory process affecting varicose convolutions and conglomerates in the course of great saphenous vein or small saphenous vein. Varicose vein is thrombotized, hard tender nodes creates, skin is reddish, edematous and painful.

The causes of TSV are multifactorial: blood congestion in insufficient venous system, coagulation system activation, hypercoagulation, hypoxia, trauma, previous surgical procedure. Degenerative affection of the vascular wall with endothelial damage is considered to be the most important etiologic factor of TSV. The age increased level of lipoproteins, skin infections (interdigital mycosis, pyoderma) and toxic lesion of vascular wall caused by the bacterial toxins or other noxae are another risk factors of TSV.

Authors analysed 202 cases of TSV. They treated 11 (5,54 %) cases conservatively and 191 (94,5 %) surgically. Ascension of the thrombosis were registered in 13 (6,4 %) cases. In 11 cases the thrombosis reached sapheno-femoral function. In 2 patients the thrombosis spreaded into deep venous system and therefore also the thrombectomy was performed. From the amount of 191 surgically treated patients with TSV we performed discision and extirpation of thrombotized varicose vein in 184 patients, stripping of great saphenous vein 152 times and ligature of perforating vein 76 times. All the patients have recovered and we have not registered any mortality. Radical surgical treatment in compare to conservative treatment is more preferable, reduces time of treatment and hospitalisation lenght. Also the long-term results are better.

PREZENTÁCIA POSTEROV

21. máj 2010 – Piatok, 08.20 – 18.00

NESKORÁ TROMBOTICKÁ A HEMORAGICKÁ KOMPLIKÁCIA U PACIENTA PO TRANSPLANTÁCII OBLIČKY

T. Baltesová¹, Ľ. Beňa¹, J. Rosenberger¹,
M. Hulíková², E. Tóth¹, Š. Hulík¹,
Ľ. Špak³, J. Radoňák¹

¹ Transplantačné pracovisko pri
I. chirurgickej klinike FNLP, Košice, SR

² Centrum hemostázy a trombózy
Košice, SR

³ Východoslovenský ústav
srdcovocievnych chorôb, Košice, SR

Pacienti po transplantácii obličky majú vyššie riziko vzniku a rekurencie tromboembolických komplikácií ako všeobecná populácia. Výskyt hlbokéj venózne trombózy u transplantovaných pacientov je 6,2 – 8,3 %. Nízkomolekulový heparín (LMWH) sa štandardne používa na liečbu a profylaxiu venózne tromboembólie aj v tejto skupine chorých. U pacientov s poruchou renálnych funkcií je riziko komplikácií antikoagulačnej liečby vyššie.

V práci prezentujeme kazuistiku 52-ročného pacienta s retroperitoneálnym krvácaním pri liečbe hlbokéj venózne trombózy. Pacient s chronickou tubulointersticiálnou nefritídou bol v čase manifestácie ileo-femoro-popliteo-krurálnej flebotrombózy 9 mesiacov po transplantácii obličky od mŕtveho darcu. Funkcia štepu bola v tom čase stabilizovaná, glomerulová filtrácia bola 0,83 ml/s/1,73 m². Z indikácie ischemickej choroby srdca užíval antiagreganciá. Iniciálne sme pre hroziacu trombózu žily transplantovanej obličky zvažovali trombolýzu, ale pre epistaxu sme výkon kontraindikovali. Pacientovi sme ordinovali LMWH v terapeutickú dávku, čo v priebehu 14 dní viedlo k zlepšeniu klinického stavu a parciálnej rekanalizácii postihnutých vén. Genetickým vyšetrením sme potvrdili kombinovanú vrodennú trombofiliu (mutácia FXIII val 34leu homozygótna forma, mutácia fibrinogénu G455A heterozygótna forma, mutácia MTHFR C677T heterozygótna forma, vrodenná APC rezistencia FV Leiden heterozygótna forma). Dva týždne po prepustení z nemocnice sa stav pacienta skomplikoval náhlou intenzívnou bolesťou v ľavom mesogastriu. Vykonané vyšetrenia potvrdili rozsiahly retroperitoneálny hematóm vľavo a zhoršenie funkcie štepu (vzostup kreatinémie zo 140 na 280 μmol/l). Pre rozvoj hemoragického šoku pacient vyžadoval urgentnú chirurgickú revíziu, pri ktorej chirurg zistil difúzne krvácanie z mäkkých štruktúr retroperitonea. Pri akútnom krvácaní laboratórne vyšetrenia

svedčili pre poruchu hemostatických mechanizmov na viacerých úrovniach (stredne závažná trombocytopenia, poruch agregácie trombocytov a anti Xa aktivita na terapeutické rozmedzie). Pri dočasnom vysadení LMWH nedošlo k progresii existujúcej trombózy ani ku klinickej manifestácii trombózy v inej lokalizácii. Po zastavení krvácania sme pokračovali v liečbe LMWH, pričom dávku sme titrovali podľa anti Xa aktivity, ktorú sme pravidelne kontrolovali. Klinický stav pacienta ako aj funkcia štepu sa upravili.

Kazuistikou chceme poukázať na možné kombinované poruchy hemostázy, význam ich diagnostiky a potrebu monitorovania antikoagulačnej liečby v prevencii vzniku nežiadúcich komplikácií u rizikového pacienta po transplantácii obličky.

PRIETOKOVO-CYTOMETRICKÉ VYŠERENIE TROMBOCYTOV U TEHOTNÝCH S PREEKLAMPSIOU

L. Bartošová¹, J. Fedorová¹, P. Kubisz¹,
K. Biskupská Boďová², J. Danko²

¹ Klinika hematológie a transfuziológie
JLF UK a MFN, Martin, SR

² Gynekologicko-pôrodnická klinika JLF
UK a MFN, Martin, SR

Úvod: Preeklampsia – tzv. pravá (genuinná) gestóza, je potencionálne životohrožujúce ochorenie v tehotnosti, ktoré postihuje cca 5 % gravidít. Špecificky sa vyskytuje po 20. týždni tehotnosti alebo v rannom šestonedelí. Ide o poruchu prekrvenia fetoplacentárnej jednotky z dôvodu insuficientnej trofoblastickej invázie materských aa. arcuatae. Presná etiológia preeklampsie nie je známa, za pravdepodobnú príčinu sa považuje generalizovaná cievná dysfunkcia charakterizovaná aktiváciou endotelových buniek, krvných doštičiek a prokoagulačných faktorov. Predpokladá sa, že endotelová dysfunkcia je prítomná ešte pred plným rozvinutím klinických symptómov ochorenia a môže byť prediktívnym faktorom neskoršieho vývinu preeklampsie. Trombocyty zohrávajú dôležitú úlohu v patomechanizme preeklampsie. Bolo dokázané, že u žien s preeklampiou trombocyty vo väčšej miere cirkulujú v aktivovanom stave v porovnaní so zdravými tehotnými. Trombocytový receptor CD63 sa podľa niektorých prác zdá byť nezávislým rizikovým faktorom rozvoja preeklampsie. V ďalších prácach bola pri preeklampsii popísaná významne vyššia expresia aj iných markerov doštičkovej aktivácie (napr. CD62 - P-selektínu).

Cieľ práce: Vyšetriť expresiu od aktivácie závislých povrchových doštičkových glykoproteínov (GP) pomocou prietokovej cytometrie u žien s preeklampiou a u zdravých tehotných.

Charakteristika súboru a metóda práce: Vyšetrených bolo 77 tehotných s preeklampiou a 70 zdravých tehotných. Expresia povrchových GP exprimovaných po aktivácii trombocytov (CD62, CD36, CD63) sa stanovovala pomocou prietokového cytometra BD FACS Calibur USA. Získané údaje o expresii jednotlivých GP sú vyhodnotené histogramovou štatistikou v programe CellQuest BD. Výsledné stredné hodnoty expresie príslušného GP v súbore tehotných s preeklampiou boli štatisticky porovnané s výsledkami súboru zdravých tehotných pomocou Mannovho-Whitneyho U-testu.

Výsledky: Priemerné stredné hodnoty jednotlivých GP v súbore tehotných s preeklampiou boli nasledovné: CD62: 34,7 ± 43,8, CD36: 291,4 ± 158,3, CD63: 14 ± 18,2; v súbore zdravých tehotných: CD62: 48,1 ± 52,2, CD36: 222,6 ± 69,9, CD63: 12,1 ± 17,1.

Záver: Preeklampsia je ochorenie stále spojené s vysokou materskou a perinatálnou morbiditou a mortalitou, ktorého etiopatogenéza je nie celkom objasnená. Prietokovo-cytometrickým vyšetrením trombocytov u tehotných s preeklampiou v porovnaní s kontrolným súborom sme dokázali štatisticky významný rozdiel v expresii CD36 (p<0,05), avšak nepotvrdili sme v literatúre uvádzanú zvýšenú expresiu P-selektínu a CD63 (p>0,05). Význam stanovenia markerov aktivácie u žien s preeklampiou je preto sporný.

*Práca bola podporená grantom
VEGA 1/00067/08 a UK 57/2009.*

IMUNOADSORPCE V LÉČBE MYASTHENIA GRAVIS

M. Bláha¹, J. Piňha², V. Bláha³, M. Lánska¹,
J. Malý¹, H. Langrová⁴

¹ Lékařská fakulta UK, II. interní klinika,
OKH, Hradec Králové, ČR

² 1. lékařská fakulta UK, Neurologická
klinika, Praha, ČR

³ Lékařská fakulta UK, Klinika geronto-
metabolická, Hradec Králové, ČR

⁴ Lékařská fakulta UK, Oční klinika,
Hradec Králové, ČR

Úvod: Myasthenia gravis je neuromuskulární choroba, vedoucí k svalové slabosti a únavnosti.

V súčasnej dobe je väčšina prípadů zvládnuteľná medikamentosní terapií a/nebo thymectomií. Jinak je účinná výměna plazmy, zejména v krizích. V resistantních případech připadá v úvahu imunoabsorpční léčba. Předkládáme zkušenost s dlouhodobou terapií extrakorporální imunoabsorpce imunoglobulinů pomocí adsorberů s protilátkami proti lidským imunoglobulinům.

Metodika a soubor nemocných: Léčba sestává ze dvou kroků: 1) separace plazmy separátorem Cobe-Spectra a 2) pasáž plazmy párem kolon Adsopak, které obsahují ovší protilátky proti lidským globulinům. V současné době je léčeno v myasthenické poradně 1. lékařské fakulty UK Praha 1 916 pacientů. 6 z nich nebylo možno dlouhodobě stabilizovat přes provedenou thymektomii a medikamentosní terapii (včetně kortikosteroidů, imunosupresiv a imunoglobulinů), takže byli zařazeni do programu pravidelné dlouhodobé imunoabsorpční léčby (průměrně $4,7 \pm 2,9$ let; range 1,1 – 8,0). Kromě klinického stavu byl sledován titer protilátek proti acetylcholinovým receptorům (AChRA).

Výsledek: Klinický stav pacientů se zlepšil a stabilizoval. Analyzováno bylo 474 vzorků (232 párových vzorků před a po výkonech) a byl zjištěn pokles AChRA po výkonech ($p = 0,025$). Bylo zjištěno 6,8 % jen klinicky nezávažných vedlejších reakcí.

Závěr: Extrakorporální imunoabsorpce je léčebná metoda, která může při dlouhodobé terapii zlepšit stav nemocných i v případech, kdy jinak nebylo možno docílit dlouhodobé stabilizace. Je účinná a bezpečná.

Práce byla podporována výzkumnými projekty MŠM ČR 0021620820, MZ ČR MZO 00179906.

NEBEZPEČÍ POKLESU HLADINY STATINŮ PO LÉČBĚ EXTRAKORPORÁLNÍ ELIMINACÍ LDL-CHOLESTEROLU

M. Bláha, L. Nováková, V. Bláha, H. Vlčková, D. Solichová, P. Solich, M. Lánská
Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice, Hradec Králové, ČR
Farmaceutická fakulta UK, Hradec Králové, ČR

Úvod: Léčba extrakorporální eliminací (EE) cholesterolu je jednou z moderních metod terapeutické hemaferézy, která může podstatně zlepšit osud nemocných těžkou formou familiální hypercholesterolemie (FH), i když ji nelze zvládnout standardními metodami. Jde o náročnou léčbu, která s sebou přináší problémy,

z nichž některé dosud nebyly uspokojivě vyřešeny. Jde např. o pokles účinné hladiny některých léků. Účelem práce bylo ověřit, zda po EE dochází k významnému poklesu hladiny statinů a co je příčinou.

Metoda: Jako metodika pro stanovení statinů byla vybrána námi vyvinutá vysokoúčinná kapalinová chromatografie (HPLC = high performance liquid chromatography).

Soubor nemocných:

Skupina dlouhodobě léčených pacientů (3 – 12 let) s těžkou formou FH, 7 mužů a 5 žen ve věku průměrně 47 ± 17 let byla léčena pravidelně LDL-aferézou (imunoabsorpce s ovčími protilátkami) nebo hemorheoferézou (kaskádovou filtrací).

Výsledek: Bylo vyšetřeno celkem 170 vzorků krve (85 párových vyšetření – před a po výkonech). Po EE klesla hladina statinů a jejich metabolitů (po LDL-aferéze z 8.83 na 3.45 nmol/l, po hemorheoferéze z 16.69 na 9.92 nmol/l). Při poklesu hrál úlohu časový interval mezi začátkem a koncem procedury a typ procedury, ale byl zjištěn i specifický záchyt statinů ve filtrech a adsorberech (po LDL-aferéze 0.32 nmol/l v promývací tekutině, po hemorheoferéze 13.38 nmol/l ve filtrech). Těmto ztrátám lze zabránit prodloužením intervalu mezi dávkou statinů a procedurou (více nežli je t/2, t. j. asi 15 hodin).

Závěr: Metoda měření hladiny statinů a jejich metabolitů se ukázala být rychlá, sensitivní, selektivní a proto vhodná k měření jejich koncentrace během EE. Pokles statinů lze omezit změnou farmakoterapeutického režimu podle uvedeného doporučení.

Podporováno grantem IGA MZ ČR NS/9738-4, MŠM ČR 0021620820, MZ ČR MZO 00179906.

STAROSTLIVOST Ů PACIENTA PO ORTOTOPICKEJ TRANSPLANTÁCI PEČENE S TROMBOTICKOU A NÁSLEDNE KRVÁČAVOU KOMPLIKÁCIU V POOPERÁČNOM OBDOBÍ – KAZUISTIKA PACIENTA

E. Čellárová¹, A. Wild¹, J. Valky², P. Kothaj³, F. Hamp³, J. Janek³, S. Okapec⁴

¹ Hematologické oddelenie FNsP FDR, Banská Bystrica, SR

² Oddelenie anestézie a intenzívnej medicíny FNsP FDR, Banská Bystrica, SR

³ Chirurgická klinika FNsP FDR, Banská Bystrica, SR

⁴ Radiologické oddelenie FNsP FDR, Banská Bystrica, SR

Ortotopická transplantácia pečene (OLTx) predstavuje v súčasnosti jedinú kuratívnu liečbu

pre pacientov so zlyhaním pečene. Ide o výkon, ktorý vyžaduje interdisciplinárnu spoluprácu viacerých medicínskych odborov. Pri nekomplikovanom priebehu vedie ku rýchlej náprave komplexnej poruchy hemostázy sprevádzajúcej ochorenia pečene.

Transplantácia pečene býva v dôsledku komplexnej poruchy hemostázy spájaná s nadmernými peroperačnými krvnými stratami. V pooperačnom období pretrvávajú zvýšené riziko krvácania, pacient môže byť súčasne ohrozený vznikom trombotickej príhody, hlavne v mieste cievnych anastomóz.

V kazuistike prezentujeme 46-ročného pacienta s terminálnym ochorením pečene, ktorý podstúpil OLTx. V pooperačnom období dochádza ku vzniku trombózy vena portae (VP). V liečbe trombózy nízkomolekulárny heparín (LMWH), neskôr perkutánna transhepatálna angioplastika s odstránením trombu a embolizáciou portokaválnych skratov. Niekoľko dní po výkone progredujúce intraparenchymové krvácanie do pečeneového graftu s hrozbou ruptúry pečene. CT angiografia neodhalila zdroj krvácania, predpokladáme ruptúru v parenchýme v mieste vpichu po predchádzajúcej transhepatálnej angioplastike, navodenú zvýšením intraabdominálneho tlaku pri vomite. Krvácanie potencované terapeutickou dávkou LMWH. Po vyčerpaní konzervatívnej liečby a pri nemožnosti vykonať chirurgické ošetrenie podávame po interdisciplinárnom konzíliu (chirurg, hematológ, intenzivista, hepatológ) rFVIIa ako štep zachraňujúci výkon. Jednotlivá dávka rFVIIa 90ug/kg, spolu podané 2 dávky, po ktorých dochádza ku zástave krvácania, normalizácii pečeneových funkcií a postupnej resorbcií hematómu. Po podaní rFVIIa nedošlo ku trombotickej komplikácii.

Záver: Incidencia trombózy VP po OLTx je nízka (1 – 3 %), predstavuje však bezprostredne po OLTx vážnu komplikáciu s možnosťou ischémie a následnej straty pečeneového štepu. V súvislosti s OLTx vzniká obyčajne ako následok anatomických a reologických zmien po operačnom výkone. Krvácanie do parenchymového orgánu po predchádzajúcej biopsii má incidenciu 0,6 – 23 %. Možnosť krvácania sa zvyšuje v určitých rizikových skupinách. Uvedenú krváčovú komplikáciu sme podobne ako predchádzajúcu trombózu hodnotili ako štep/život ohrozujúcu. Prezentovanou kazuistikou sme chceli poukázať na možnosti a zároveň úskalia liečby pacienta so závažnou trombotickou a následne krváčovou komplikáciou.

ZLYHANIE ANTIKOAGULAČNEJ LIEČBY – POPIS DVOCH PRÍPADOV

M. Dobrotová¹, E. Haláková², J. Ivanková¹

¹ Klinika hematológie a transfuziológie JLF UK a MFN, Národné centrum hemostázy a trombózy, Martin, SR

² Klinika detí a dorastu JLF UK a MFN, Martin, SR

Liečba žilového tromboembolizmu antikoagulantami sa riadi štandardnými pravidlami. Sú však situácie, kedy laboratórne potvrdená účinná dávka antikoagulantov nemá očakávaný klinický efekt a trombóza progreduje alebo recidivuje.

Autori ilustrujú „zlyhanie“ antikoagulantov na príklade dvoch pacientov s opakovanou manifestáciou žilového tromboembolizmu. U oboch bola diagnostikovaná kombinovaná hyperkoagulačná porucha: v prvom prípade hyperhomocysteinémia stredného stupňa a syndróm lepivých doštičiek typ I., v druhom prípade deficit antitrombínu a syndróm lepivých doštičiek typ II. Kombinovaná dlhodobá antitrombotická prevencia (antikoagulantia + antitrombocytové prípravky) zabránila recidíve trombózy.

ANTIFOSFOLIPIDOVÝ SYNDRÓM AKO PRÍČINA RECIDIVUJÚCICH TROMBOEMBOLICKÝCH PRÍHOD U MLADEJ ŽENY

M. Fuchsbergerová¹, E. Milatová¹, Z. Podobová², A. Remková¹

¹ I. interná klinika FZŠŠ SZU, Bratislava, SR

² Nemocnica Sv. Michala, Bratislava, SR

Antifosfolipidový syndróm (APS) je nezápalové autoimunitné ochorenie, charakterizované trombózami alebo poruchami tehotenstva spôsobenými autoprotilátkami proti komplexom fosfolipidy-bielkoviny. Je najčastejšou príčinou získaného trombofilného stavu. V tejto kazuistike referujeme prípad 22-ročnej pacientky s pozitívnou rodinnou anamnézou tromboembolickej choroby, u ktorej sa v priebehu troch mesiacov dvakrát vyskytla hĺbková trombóza žíl dolných končatín so suspektnou embolizáciou do pľúc a následným rozvojom pravostrannej exudatívnej pleuropneumónie. k recidíve došlo dokonca počas liečby heparínom s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWH). Laboratórne sa u pacientky opakovanne zistila vysoká koncentrácia lupusového inhibítora, ako aj pozitívna antikardiolipínových a neskôr aj anti-β2-glykoproteínových protilátok. Genetické a ďalšie vyšetrenia nepotvrdili vrodený trombofilný stav. Pacientka počas antikoagulačnej liečby LMWH otehotnela, preto nebol možný prechod na

perorálnu antikoagulantnú liečbu warfarínom. Gravidita však skončila spontánnym abortom v 12. týždni tehotenstva. Vzhľadom na pozitívitu ANA a anti-DNP protilátok sme pátrali po klinických prejavoch typických pre systémový lupus erythematosus (SLE), prípadne iné systémové ochorenie. Z reumatologického hľadiska klinický obraz pacientky nespĺňa diagnostické kritériá SLE, avšak vývoj tohto ochorenia nie je vylúčený. Stav hodnotíme zatiaľ ako primárny APS. Pacientka zostáva v sledovaní a liečbe hematológa a reumatológa.

KLINICKÝ AUDIT K HODNOCENÍ EFEKTIVITY HEMOTERAPIE

D. Galuszková¹, J. Galuszka², B. Sklář³, T. Rous³

¹ Transfúzní oddělení FN, Olomouc, ČR,

² I.interní klinika FN, Olomouc, ČR,

³ STAPRO, Česká republika

Úvod: Transfúzní lékařství má těsnou vazbu na řadu klinických medicínských oborů. Bezpečnost hemoterapie závisí na řadě faktorů, jež musí být splněny jak na straně výrobce transfúzních přípravků, tak i na straně lékařů, kteří tyto přípravky indikují a aplikují k léčbě nemocných. Vzhledem k tomu, že v České republice nejsou platná jednotná celostátní doporučení k hemoterapii, má Fakultní nemocnice Olomouc (FNOL) vytvořené vlastní doporučení. Pro kontrolu dodržování tohoto standardu a s cílem zvýšení bezpečnosti hemoterapie byla provedena analýza hemoterapie za první pololetí roku 2008.

Cíl: Rozbor hemoterapie za prvních šest měsíců roku v jednotlivých klinických oborech FNOL. Zároveň byla provedena kontrola vykazování hemoterapie do zdravotních pojišťoven.

Metodika: Jedná se o klinický audit na základě spojení dat uvedených v informačním systému transfúzního oddělení (TO) – výdej transfúzních přípravků (TP) na konkrétního pacienta, laboratorních výsledků v nemocničním informačním systému (NIS) v den aplikace transfúzního přípravku a dat vykázaných pojišťovně. Jako neindikované podání je hodnocena aplikace bez opory v laboratorních vyšetřeních (krevní obraz, INR, APTT); u erytrocytárních přípravků aplikace při hladině hemoglobinu (Hb) nad 130 g/l, aplikace plazmy při normálních hodnotách INR a APTT. V této části auditu není hodnocen klinický stav pacienta.

Závěr: Auditem prokazujeme, že 7 % aplikovaných transfúzních přípravků není vykázáno na pojišťovnu. Dále, že 208 pacientů t. j. 3,8 % mělo v den aplikace hodnotu Hb nad 130 g/l. Tato skupina není indikována k aplikaci erytro-

cytárních transfúzních přípravků. Zjišťujeme, že v den aplikace trombocytárních koncentrátů 2,3 % pacientů nemají aktuální výsledek hladiny trombocytů. Zjišťujeme, že skoro u 50 % pacientů je indikace k aplikaci plazmy sporná. Takto získané výsledky je nutné konzultovat s jednotlivými klinickými pracovišti. Provedený audit napomůže k eliminaci nesprávně indikovaných transfúzních přípravků a tím ke snížení počtu nepříznivých reakcí po jejich aplikaci. Nepřímo dojde taktéž ke zlepšení ekonomických parametrů pracoviště a ke kontrole správnosti vykazování transfúzních přípravků zdravotním pojišťovně.

REKOMBINANTNÝ FAKTOR VIIa V LIEČBE KRVÁCANIA V NESCHVÁLENÝCH INDIKÁCIÁCH – NAŠE SKÚSENOSTI

P. Hollý, M. Dobrotová, P. Kubisz
Klinika hematológie a transfuziológie JLF UK a MFN, Martin, SR

Rekombinantný aktivovaný faktor VIIa (rF-VIIa; NovoSeven, NovoNordisk, Dánsko) je okrem schválených indikácií (liečba a prevencia krvácania pri vrodenej a získanej hemofilii A, hemofilii B, deficite FVII a Glanzmannovej trombasténii) využívaný v rastúcej miere pri terapii krvácania u iných patologických stavoch vedúcich k závažnému, život ohrozujúcemu krvácaniu (tzv. off-label použitie). Odhaduje sa, že off-label použitie predstavuje až do 90 % všetkých podaní rFVIIa [1]. rFVIIa sa ukazuje byť účinným hemostatickým faktorom v rôznych klinických situáciách. Bezpečnostný profil rFVIIa sa javí ako dobrý, aj keď viaceré práce poukazujú na relatívne vyšší výskyt trombotických komplikácií [2, 3].

V práci je retrospektívne zhodnotený off-label použitie rFVIIa v liečbe závažného krvácania, a to v rôznych klinických situáciách vrátane chirurgického krvácania a krvácania pri traume v Martinskej fakultnej nemocnici v období posledných 5 rokov (od januára 2005 do januára 2010). Analýza bola zameraná prednostne na hemostatickú účinnosť a bezpečnosť rFVIIa.

Literatúra:

1. Magnetti S, Oinonen M, Matuszewski K. An evaluation of off-label use of recombinant activated human factor VII (NovoSeven): patient characteristics, utilization trends, and outcomes of an electronic database of US academic health centers. *P&T* 2007; 32: 218–30.
2. Hsia CC, Zurawska JH, Tong MZY. Recombinant activated factor VII in the treatment of non-haemophilia patients: physician under-reporting of thromboembolic adverse events. *Transfusion Medicine* 2009; 19: 43–49.
3. Levy JH, Fingerhut A, Brott T, et al.: Recombinant factor VIIa in patients with coagulopathy secondary to anticoagulant therapy, cirrhosis, or severe traumatic injury: review of safety profile. *Transfusion* 2006; 46: 919–933.

HEMATOLOGICKÉ KOMPLIKÁCIE U PACIENTOV PO TRANSPLANTÁCII OBLIČKY – VÝZNAM SPOLUPRÁCE S HEMOSTAZEOLÓGOM

Š. Hulík¹, E. Tóth¹, P. Závacký¹,
T. Baltesová¹, L. Beňa¹, M. Hulíková²,
J. Radoňák¹

¹ Transplantačné pracovisko pri I.
chirurgickej klinike FNLP, Košice, SR

² Centrum hemostázy a trombózy
Košice, SR

V práci prezentujeme kazuistiky dvoch pacientov s hemoragickými komplikáciami vo včasnom potransplantačnom období.

Prvou pacientkou je 34-ročná žena s chronickou glomerulonefritídou bez anamnestických údajov o prejavoch zvýšeného krvácania s normálnymi hodnotami základných hemokoagulačných parametrov pred operáciou. Druhý deň po transplantácii obličky od mŕtveho darcu došlo ku zakrvácaniu do retroperitonea na strane transplantovanej obličky s útlakom v femoralis a jej následnou trombotizáciou. Stav pacientky vyžadoval operačnú revíziu s evakuáciou 400 ml koagúl, ale jednoznačný zdroj krvácania nebol identifikovaný. Napriek hemostyptickej liečbe a opakovaným krvným prevodom nasledujúci deň znovu došlo k masívnemu krvácaniu s príznakmi hemoragického šoku a rozvojom DIC. Ani pri opakovanej operačnej revízii sa zdroj krvácania nenašiel. Vzhľadom na rozsah krvácania bola indikovaná Mikuliczova tamponáda operačnej rany. Hemokoagulačná porucha, ktorá bola najpravdepodobnejšou príčinou komplikácií, bola hemostazeológom definovaná ako získaná forma hemofílie v dôsledku prechodnej prítomnosti protilátok proti faktoru IX. Po zvládnutí akútnych komplikácií sa rozvinula funkcia štepu, ktorá sa stabilizovala na suboptimálnej úrovni.

V druhom prípade išlo o 41-ročného muža s chronickou tubulointerstiálnou nefritídou s krvácaním do retroperitonea po sekundárnej transplantácii obličky. Pacient mal anamnézu krvácania po primárnej transplantácii obličky od žijúceho nepríbuzného darcu, ktoré sprevádzalo akútnu humorálnu reakciu. Nástup funkcie štepu bol v oboch prípadoch primárny, tretí pooperačný deň sa začali prejavovať známky akútnej reakcie, ktorú sa napriek adekvátnej liečbe nepodarilo zvládnuť. Piaty deň po transplantácii došlo k masívnemu krvácaniu z oblasti operačnej rany čo indikovalo urgentnú operačnú revíziu. Vzhľadom na makroskopické známky akútnej reakcie bola vykonaná grafektómia s revíziou operačného poľa, pri ktorej sa nepodarilo identifikovať jednoznačný zdroj krvácania. Pooperačne

pretrvávalo zvýšené krvácanie z operačnej rany, ktoré si napriek intenzívnej konzervatívnej liečbe po 14. hodinách vynútilo druhú operačnú revíziu. Peroperačne bolo evakuovaných 300 ml čerstvej krvi a koagulá. Jednoznačný zdroj krvácania sa nepodarilo identifikovať, ale masívne difúzne krvácanie z retroperitonea bolo indikáciou na zavedenie Mikuliczovej tamponády. Napriek všetkým opatreniam a intenzívnej konzervatívnej liečbe v nasledujúcich dvoch dňoch pretrvávalo závažné krvácanie z operačnej rany pri rozvinutej koagulopatii, ktoré sa po konzultácii s hemostazeológom podarilo zvládnuť podaním rekombinantného faktora VIIa.

Pacienti po transplantácii obličky sú multidisciplinárnym problémom, ktorý si vyžaduje úzku spoluprácu špecialistov. Charakteristické sú poruchy hemostázy v perioperačnom období sprevádzané klinickými prejavmi zvýšeného krvácania z operačnej rany alebo naopak trombózou. Spolupráca s hemostazeológom v perioperačnom období môže viesť k úspešnej prevencii týchto závažných komplikácií a konzervatívnej liečbe, ktorá môže zabrániť následným nežiaducim operačným revíziám, iatrogenizácii pacientov a zvyšovaniu nevyhnutných nákladov za zdravotnú starostlivosť.

SPONGIOPLASTIKA KOSTNÉHO DEFEKTU A REGENERÁCIA POŠKODENÉHO TKANIVA CHRUPAVKY KOLENNÉHO KLBU AUTOLÓGNymi MEZENCHYMÁLnymi PROGENITOROVými BUNKAMI U PACIENTA S HEMOFILIOU A

M. Hulíková, P. Cibur, J. Rosocha,
J. Kubašovský, I. Mitró

Centrum hemostázy a trombózy, Košice
Klinika úrazovej chirurgie LF UPJŠ, FN L.
Pasteura, Košice

Združená tkanivová banka, LF UPJŠ, FN
L. Pasteura, Košice

Štandardné postupy pre zabezpečenie hemostázy substitúciou koagulačných faktorov u pacientov s hemofiliou sú dobre definované a dnes už všeobecne známe.

Nedostatočná substitučná liečba (nízka dávka, nesprávne stanovený dávkovací interval a dĺžka podávania) môže spôsobiť vážne pooperačné krvácanie a krvácanie počas rehabilitácie a rekonvalescencie, ktoré skomplikuje a zmarí výsledok úspešne vykonanej operácie.

V práci prezentujeme priebeh a výsledky štyroch ortopedických operácií u pacienta s hemofiliou A, cystou v proximálnej meta-epifýze tíbie pravej dolnej končatiny. Operácie,

rehabilitácia a rekonvalescencia boli pod clonou substitučnej liečby.

Prvá operácia zahŕňa artroskopiou pravého kolenného kĺbu, synovektómiu, kobláciu. Počas operácie bol tiež vykonaný odber kostnej drene za účelom kultivácie autológnych mezenchymových progenitorových buniek, ktoré budú použité na plánovanú spongioplastiku kostného defektu metafyzárnej cysty proximálnej tíbie. Perioperačne hemostáza bola kontrolovaná substitúciou koagulačných faktorov. 17. deň po operácii stav sa komplikuje, dochádza ku krvácaniu, rozvoju hemartrozu pre nedostatočnú substitučnú dávku koagulačného faktora a predčasné ukončenie hematologickej liečby

Počas druhej operácie bola vykonaná spongioplastika kostného defektu, transplantácia autológnych mezenchymálnych progenitorových buniek s naviazaním na kostnú spongiózu. Resurfácia kĺbového povrchu. Opäť vykonaný odber kostnej drene na plánované ošetrenie kĺbných defektov. Optimálna substitučná liečba predchádza krvácaným komplikáciám.

Tretia operácia zahŕňa artroskopiou ľavého kolenného kĺbu, synovektómiu, kobláciu, odber kostnej drene, redres kolenného kĺbu pre flekčnú kontraktúru. Pri optimálnej substitučnej liečbe bol perioperačný priebeh bez krvácaných komplikácií. resurfácia kĺbového povrchu.

Štvrtá operácia - reoperácia pre pretrvávajúcu redukovanú hybnosť v ľavok kolennom kĺbe, pokus o zlepšenie hybnosti a odstránenie osteofytov pre kostný impingement syndróm, vykonané debridement, sekundárna synovektómia v laterálnom recese kĺbu, redres kolenného kĺbu, odber kostnej drene. Peroperačne zistený nález novovytvoreného väzivovo-chrupkového tkaniva.

Uvedené liečebné postupy hemofilickej artropatie a kostnej cysty s optimálnou substitúciou koagulačných faktorov boli u pacienta opodstatnené. Významne sa zlepšila kvalita jeho života, je bez recidívy krvácania, bez substitúcie koagulačných faktorov, neužíva analgetiká. Menežment hemofílie v súčasnosti by mal pozitívne ovplyvniť nie len prežívanie pacientov, ale aj ich klinické symptómy, perioperačný priebeh, ortopedické výsledky a celkovú kvalitu života pacientov s hemofiliou. menežmentm ktorý prezentujeme bol motivovaný vekom pacienta. Navrhovaná indikácia na implantáciu revíznej totálnej protézy pravého kolena a totálnej protézy ľavého kolena v tomto veku (31 rokov) ako aj vysoké riziko infekčných komplikácií v tejto populácii pacientov boli motiváciou pre vykonanie záchovného typu operácie s pokusom regenerovať poškodené tkanivo chrupavky kolenných kĺbov.

STICKY PLATELET SYNDROME A POLYMORFIZMY GÉNU GPVI

J. Ivanková¹, M. Škereňová²,
M. Dobrotová¹

¹ Klinika hematológie a transfuziológie JLF UK a MFN, Národné centrum hemostázy a trombózy, Martin, SR

² Ústav klinickej biochémie JLF UK a MFN, Martin, SR

Úvod: Sticky platelet syndrome (SPS) je autozomálne dominantný defekt trombocytov vedúci k arteriálnej a venózne trombóze. SPS je charakterizovaný hyperagregabilitou trombocytov po nízkych koncentráciách ADP a Epinefrínu. Presná etiológia tohto defektu nie je celkom objasnená, predpokladá sa, že na hyperagregabilite trombocytov sa môžu podieľať polymorfizmy membránových glykoproteínov ale aj iné mechanizmy. Klinicky sa SPS najčastejšie manifestuje ako cerebrovaskulárna trombóza, retinálna trombóza, akútna koronárna trombóza, hlboká venózna trombóza a opakovaná strata plodu.

Cieľom našej práce je zistiť, či existuje vzťah medzi hyperagregabilitou trombocytov a polymorfizmami trombocytového génu GPVI, ktorý hrá dôležitú úlohu v kolagénom aktivovanej agregácii trombocytov a patrí mu významné miesto v komplexe procesov aktivácie, agregácie, degranulácie a prokoagulačnej aktivity.

Vykonalí sme haplotypovú analýzu celého génu GPVI. Vytýpovali sme 6 polymorfnych miest: rs1654410, rs1671153, rs1654419, rs1613662, rs12610286, rs1654431.

Materiál a metóda: Na prítomnosť SPS sme vyšetrili 861 pacientov, ktorí prekonalí tromboembolizmus. Agregáciu trombocytov sme stanovili metódou podľa Borna na agregometri PAKS-4 (Helena Laboratories) v plazme bohatej na trombocyty po indukcii ADP (2,34 uM, 1,17 uM, 0,58 uM) a EPI (11 uM, 1,1 uM, 0,55 uM), (ADP, EPI, Helena Laboratories). Hodnotili sme zmeny v transmisii svetla (agregáciu (%) a slope). Polymorfizmy génu GP VI sme stanovili polymerázovou reťazovou reakciou.

Výsledky: SPS sme diagnostikovali u 201/861 pacientov (23,3 %), u 72 mužov a 129 žien s priemerným vekom 41,6 rokov. Polymorfizmy génu GP VI sme stanovili vo vybranej skupine pacientov, ktorí prekonalí cerebrálnu trombózu a ktorým sme diagnostikovali SPS. Analýzou distribúcie haplotypov medzi pacientmi a kontrolnou skupinou sme zistili štatisticky významné rozdiely v distribúcii haplotypov.

FIBRINOGEN OSTRAVA I A OSTRAVA II

R. Kotlín¹, J. Suttner¹, T. Riedel^{1,2},
B. Blažek³, J. E. Dyr¹

¹ Ústav Hematologie a Krevní Transfúze, Praha, ČR,

² Ústav Makromolekulární chemie AV ČR, Praha, ČR,

³ Klinika Dětského Lékařství, Fakultní Nemocnice s Poliklinikou Ostrava, ČR

Úvod: Fibrinogen je glykoprotein krevní plazmy, který je sestaven ze tří párů různých polypeptidových řetězců. Hraje klíčovou úlohu v krevní koagulaci a účastní se mnoha dalších fyziologických procesů. Přeměna fibrinogenu na fibrinovou síť je několikastupňový proces, který začíná odštěpením N-koncových fibrinopeptidů A a B, které je katalyzováno serinovou proteasou trombinem. Vrozená dysfibrinogenemie je vzácná choroba, kde vrozená abnormalita ve struktuře fibrinogenu způsobí změnu jeho funkčních vlastností. Úkolem této studie bylo charakterizovat příčinu abnormálních výsledků koagulačních testů u dvou nepříbuzných rodin z Ostravy.

Metody: Polymerace fibrinu a fibrinolýza byly studovány turbidimetrickou metodou při 350 nm. Kinetika odštěpování fibrinopeptidů byla sledována pomocí RP-HPLC metody podle to Suttnera et al. [1]. Proteomické studie byly provedeny pomocí SDS-PAGE a hmotnostní spektrometrií [2]. Genová analýza byla provedena dideoxysekvencovací metodou. Skenovací elektronová mikroskopie (SEM) byla provedena ve vzorku plazmy pacientů pomocí VEGA Plus TS 5135 elektronového mikroskopu [3].

Výsledky: Fibrinogen Ostrava I: pacienti – osmiletý chlapec a jeho dvouletý bratr měli prodloužený trombinový čas, nízkou hladinu funkčního fibrinogenu, abnormální polymeraci fibrinu a odštěpování fibrinopeptidů ukázalo větší množství odštěpeného fibrinopeptidu B. U pacienta i jeho bratra byla nalezena heterozygotní bodová mutace v exonu 2 FGA genu způsobující záměnu Aalfa 16 Arg/Cys. SEM odhalila užší vlákna.

Fibrinogen Ostrava II: pacient – dvouletý chlapec a jeho příbuzní měli prodloužený trombinový čas a nízkou hladinu fibrinogenu dle Clause. Polymerace fibrinu byla porušená a kinetika odštěpování fp ukázala větší množství odštěpeného fpB. U pacienta a jeho příbuzných byla odhalena heterozygotní mutace v exonu 2 FGA genu způsobující substituci Aalfa 16 Arg/His.

Závěr: Nalezené mutace u obou nepříbuzných rodin postihují místo hydrolytického od-

štěpování fpA, čímž ovlivňují odštěpování fp a následnou polymeraci fibrinových monomerů.

Poděkování: Tato práce byla podpořena grantem IGA Ministerstva Zdravotnictví ČR číslo NS 9636-3/2008, grantem Ministerstva Zdravotnictví ČR číslo 2373601 a grantem Grantové Agentury AV ČR číslo KAN200670701 a grantem od firmy Baxter.

VPLYV DIABETICKEJ LIEČBY NA ENDOTELOVÚ DYSFUNKCIU U PACIENTOV S DM 2. TYPU

D. Kotuličová¹, P. Chudý¹, J. Chudej¹,
P. Kubisz¹, J. Staško¹, P. Galajda²,
J. Ivanková¹

¹ Klinika hematológie a transfuziológie JLF UK a MFN Martin, SR

² Interná klinika JLF UK a MFN Martin, SR

Úvod: Diabetická endotelopatia sa prejavuje komplexnou poruchou funkcie endotelu, ktorá sa neskôr podieľa na vzniku závažných mikro- a makrovaskulárnych komplikácií. Charakteristicky je postihnutá protitrombotická funkcia endotelu. Dobrá kompenzácia diabetu môže včasne týmto zmenám zabrániť, prípadne spomaliť ich progresiu.

Metódy: U pacientov s diabetes mellitus 2. typu bez makrovaskulárnych komplikácií sme skúmali vplyv liečby diabetu na hladiny endotelových markerov, konkrétne sérového cievného endotelového rastového faktora (VEGF), von Willebrandovho faktora (vWF) a solubilného trombomodulínu (TM). Do štúdie bolo zaradených 84 pacientov bez klinických známok makrovaskulárneho postihnutia. Na základe typu liečby diabetu boli pacienti rozdelení do skupín: na diabetickú diétu (n = 25), na inzulínu (n = 20) a na perorálnych antidiabetikách (PAD) (n = 32). Do kontrolnej skupiny bolo zaradených 42 darcov krvi. Sérové hladiny VEGF a plazmatické hladiny vWF a TM sa u všetkých účastníkov štúdie merali pomocou enzýmovej imunoanalýzy (ELISA). U každého pacienta sa zároveň hodnotil stav metabolickej kompenzácie diabetu.

Výsledky: U diabetikov sme pri porovnaní s kontrolnou skupinou zistili signifikantne zvýšené hladiny VEGF a TM. U vWF sme pozorovali trend k štatistickej významnosti. Medzi skupinami diabetikov pri delení podľa liečby sme v uvedených parametroch medzi skupinami nepozorovali žiadne rozdiely. Pacienti na diabetickú diétu mali vyššie hladiny VEGF v porovnaní s kontrolnou skupinou (p < 0,05). Hladiny TM boli zvýšené vo všetkých troch skupinách v porovnaní s kontrolným súborom. Hladiny vWF sa od kontrolného súboru signifikantne nelíšili. Hladiny VEGF

inverzne korelovali s hladinou glykémie nalačno a HbA1c. Hladiny glykémie nalačno pozitívne korelovali HbA1c, triacylglycerolmi a inverzne so sérovým kreatinínom a kyselinou močovou.

Záver: Liečba diabetu môže zmierniť endotelovú dysfunkciu stanovovanú pomocou VEGF. Metabolické a renálne parametre vo včasných štádiách diabetu vzájomne negatívne korelujú, čo môže byť spôsobené zapojením rozličných kompenzačných mechanizmov.

IDIOPATICKÁ TROMBOCYTOPENICKÁ PURPURA U GERIATRICKÉHO PACIENTA S MNOHOPOČETNÝMI KRVÁČAVÝMI PREJAVMI

P. Kružliak, A. Falát

Interné oddelenie NsP Topoľčany, n. o., Topoľčany, SR

Primárna trombocytopenická purpura (ITP) je autoimunitné ochorenie charakterizované izolovanou trombocytopeniou s poklesom počtu trombocytov v periferej krvi pod $100 \times 10^9/l$ pri absencii iných príčin alebo ochorení spôsobujúcich trombocytopeniu trombocytopenii. Diagnóza primárnej ITP je stále stanovená per exclusionem. Hlavným klinickým problémom primárnej ITP je zvýšené riziko krváčovacích komplikácií. Autori prezentujú klinický prípad polymorbídneho geriatrického pacienta s polyvalentnou liekovou alergiou, s mnohopočetnými hemoragickými prejavmi, u ktorého bola diagnostikovaná ITP.

ZMĚNY PROTEOMU AKTIVOVANÝCH KREVNÍCH DESTIČEK

P. Májek, Z. Reicheltová, J. Štikarová,

A. Sobotková, J. Suttner, J. E. Dyr

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha, ČR

Klíčovým procesem pro správnou funkci krevních destiček, které hrají nepostradatelnou roli v hemostáze, je jejich aktivace, která je provázána změnami destičkového proteomu. Znalost těchto přirozeně probíhajících změn usnadňuje pochopit vnitřní pochody, které aktivaci destiček provázejí a lokalizovat je v rámci vnitřního uspořádání destiček. Tyto fyziologicky probíhající změny proteomu krevních destiček také mohou přispět k pochopení patologických stavů, k návrhu nových diagnostických metod a léčbě takových stavů. Cílem této práce bylo pomocí elektroforetických technik nalézt změny proteomu krevních destiček po jejich aktivaci třemi různými agonisty – kyselinou arachidonovou, kolagenem a trombinem.

Krevní destičky zdravých dárců byly izolovány diferenciatní centrifugací a poté aktivovány. Pro

aktivaci destiček jsme zvolili tři agonisty – kys. arachidonovou, kolagen a trombin. Aktivace destiček byla sledována agregometricky. Proteiny destiček byly separovány pomocí dvojrozměrné elektroforesy s isoelektrickou fokusací (pH 4 – 7) v prvním směru a SDS-PAGE (gradientový gel 5 – 15 %) v druhém. Gely byly barveny koloidní Coomassie. Po vizualizaci proteinů byly gely převedeny do elektronické podoby, rozděleny do čtyř vzájemně porovnávaných skupin (neaktiv. destičky a třemi agonisty aktiv. destičky) a zpracovány pomocí softwaru Progenesis SameSpots (Nonlinear Dynamics, USA). Proteiny signifikantně významných spotů byly štěpeny trypsinem. Pomocí nanoLC-MS/MS byly peptidy separovány na reverzní fázi (Ultimate 3 000, Dionex, USA) a následně identifikovány hmotnostní spektrometrií na principu nanoESI-TRAP (HCT Ultra, Bruker Daltonics, USA).

Celkem bylo připraveno 40 gelů, jeden gel ze skupiny destiček aktivovaných kolagenem byl vyřazen. Nalezli jsme 190 spotů, které se signifikantně lišily ($p < 0,05$, ANOVA) alespoň ve dvou skupinách. Proteiny ve 180 spotech byly úspěšně identifikovány a odpovídaly 144 různým proteinům. Mezi nimi bylo pět nových, dosud v lidských krevních destičkách nenalezených proteinů.

Poděkování: Tato práce byla podpořena granty AVČR KAN200670701, VZ ÚHKM Z 02373601 a MZ NS10633-3/2009.

TROMBOFILNÍ RIZIKO PŘI ZVÝŠENÝCH HLADINÁCH ZÁNĚTLIVÝCH MARKERŮ

I. Malíková, J. Kuncířová, M. Husáková,

L. Landová, A. Valečková, R. Brzežková

UKBLD Centrální hematologické laboratoře a Trombotické centrum VFN, Praha, ČR

Trombofilii, která je sekundárním projevem zánětlivé reakce akutní fáze, nám pomůže odhalit laboratorní sledování koagulace spolu se sledováním hladin proteinů akutní fáze.

Cílem naší studie bylo ukázat na zvýšené trombofilní riziko při vyšší generaci trombinu související s vyššími hodnotami fibrinogenu, nízkými hodnotami aPTT a vysokými hladinami faktoru VII, VIII a CRP.

Výsledky studie:

	Fbg (g/l)	F VIII (%)	F VII (%)	CRP (g/l)	aPTT (s)	t Lag (s)	Peak trom. (g/l)	AUC (ETP)
N měření	40	40	40	40	40	38	38	38
Průměr	4,72	238,9	185,5	21,7	21,9	2,5	1072	5 279
Medián	4,43	225,6	161,4	23,45	22,3	2,4	998	4 989
CV %	5,77	1,26	6,65	4,46	5,89	3,61	4,39	9,69

Do studie bylo zařazeno 40 koagulačních stanovení a zároveň změřena i hladina faktoru VIII, VII, CRP a TGT s reagenty RC low.

Metodika: Fibrinogen byl stanoven pomocí modifikované Clausovy metody, reagentie Fibrinogen TC, Technoclone, aPTT byl stanoven pomocí kitu Pathromtin SL, Siemens, faktor VII koagulační metodou s faktor VII deficitní plasmou, Grifols, optický analyzátor BCS XP, Dade Behring, SRN, aktivita faktoru VIII koagulační metodou při použití faktor VIII deficitní plasmy, IL, optický koagulometr ACL TOP, IL, Itálie, trombin generační čas pomocí kitu Technotrombin TGA for Ceveron, Reagent Technoclone, koagulometr s fluorimetrickým modulem Ceveron Alpha, Rakousko, CRP nefelometricky, kit HsCRP Siemens, SRN, nefelometr BN II, Dade Behring, SRN.

Správnost koagulačních stanovení, faktoru VIII, VII, CRP byla ověřena mezinárodní kontrolou kvality INSTAND, SRN, platnost certifikátu je periodicky aktualizována po 6 měsících.

Závěr: Byla prokázána souvislost mezi zvýšenými hodnotami proteinů akutní fáze a vyšší generací trombinu. Mezi sníženými hodnotami aPTT a vysokými hladinami faktoru VIII byla také prokázána vysoká korelace. Výsledky měření trombin generačního času ukazují na vysoké trombofilní riziko u sledované skupiny pacientů. Generace trombinu je v těchto případech zvýšena více než dvojnásobně proti normálním hodnotám.

Studie byla podpořena MZO VFN2005.

MASÍVNE KRVÁCANIE DO OBLIČKY AKO KOMPLIKÁCIA PERORÁLNEJ ANTIKOAGULAČNEJ LIEČBY PRI BEHCETOVEJ CHOROBE

E. Milatová, M. Fuchsbergerová,

A. Remková

I. interná klinika FZŠŠ, Slovenská

zdravotnícka univerzita v Bratislave, SR

Behcetova choroba je systémové zápalové ochorenie, s predispozíciou pacienta na arteriálne a venózne trombózy. Opisujeme prípad 41-ročného pacienta, ktorý trpel niekoľko rokov na recidivujúce horúčky, atralgie, epizódy výsevu kožných vyrážok a recidivujúce bilaterálne hlboké venózne ileofemorálne trombózy, ktoré sa rozšírili až do v.cava inferior napriek

antikoagulačnej liečbe. Neskôr sa pridružili recidivujúce aftózne orálne a genitálne lézie a očné problémy. Laboratórne bol obraz chronického zápalu, normocytovanej anémie, ako aj nález lupusového inhibítora a antifosfolipidových protilátok. Pozitronová emisná tomografia zvýšila podozrenie na vaskulitídu, postihujúcu veľké cievy. Počas antikoagulačnej liečby warfarínom (dávka zodpovedajúca podľa INR hornému limitu terapeutického rozmedzia) sa pre akútne retroperitoneálne krvácanie musela odstrániť ľavá oblička. Histologicky išlo o obraz nefritídy. Detailné retrospektívne hodnotenie anamnézy a ostatných klinických nálezov zvýšili podozrenie na systémovú vaskulitídu, akou je Behcetova choroba, sprevádzaná antifosfolipidovým syndrómom. Pacient dobre odpovedal na kombináciu kolchicínu a antikoagulačnej liečby heparínom s nízkou molekulovou hmotnosťou. Epizódy horúčok, kožného výsevu a iné symptómy vymizli. Stav hodnotíme ako zriedkavý prípad Behcetovej choroby s prejavmi poškodenia obličiek. Patológia obličky komplikovala perorálnu antikoagulačnú liečbu pre recidivujúce venózne trombózy a viedla k masívnemu renálnemu krvácaniu, vyžadujúcemu si nefrektómiu pre akútne retroperitoneálne krvácanie. Včasné rozpoznanie toho, že Behcetova choroba je spojená s nefritídou, môže byť užitočným údajom z hľadiska prevencie renálneho krvácania v súvislosti s antikoagulačnou liečbou.

HYPERTENZIA A CYTOKÍNY

M. Nosál, M. Blažeková, D. Kotulová, I. Balážovjeh
FNsP – Nemocnica Staré mesto,
Bratislava, SR

Úvod: Hladiny pro- a protizápalových cytokínov sú zmenené pri esenciálnej hypertenzii (EH) zhodne s aktiváciou imunokompetentných buniek v cirkulácii. Pacienti s EH v počiatočných štádiách majú zvýšené cirkulujúce hladiny IL-1ra, ale aj TNF- α -IL-1 α a IL-6 v porovnaní so zdravými, ktorí majú normálne hodnoty krvného tlaku. TNF- α je dôležitým stimúlom transkripčného angiotenzinogénového receptora. Cirkulujúce hladiny IL-6 majú významný proaterogénny účinok. Pôsobením niektorých cytokínov dochádza k expresii tkanivového faktora (TF) na cirkulujúcich monocytoch, tak dochádza k aktivácii koagulačnej kaskády a prostredníctvom trombínu aj k aktivácii krvných doštičiek.

Ciel: Chceli sme zistiť ako sa budú chovať niektoré cytokíny (IL-6 a TNF- α u pacientov s hypertenziou v porovnaní s inými zápalovými markermi.

Výsledky: Zistili sme zmenené hladiny dvoch cytokínov (IL-6 a TNF- α u pacientov s hypertenziou, ale nie v takej miere ako u pacientov s ischemickou cievnu mozgovou príhodou.

Záver: U pacientov s hypertenziou účinkom niektorých cytokínov dochádza cestou TF k aktivácii hemokoagulácie a cestou trombínu k aktivácii krvných doštičiek. Hypertenziu tak možno považovať za protrombotický stav.

KATASTROFICKÝ ANTIFOSFOLIPIDOVÝ SYNDRÓM – KAZUISTIKA

M. Očovská¹, I. Mrázová¹, K. Gbúrová²

¹HTO NsP Š. Kuku Michalovce, a. s.,

Michalovce, SR

²HEMO MEDICA, spol. s r. o., Košice, SR

Katastrofický antifosfolipidový syndrom (KAPS) je vzácna, ale závažná komplikácia antifosfolipidového syndrómu (APS) s vysokou mortalitou, prejavujúca sa ako multiorgánové zlyhanie v dôsledku extenzívnej vaskulárnej trombózy. Trombotické manifestácie potencie aj syndróm systémovej zápalovej reakcie (SIRS), ktorý je súčasťou KAPS. Dochádza k mnohopočetnému postihnutiu hlavne malých ciev (vén a artérií) v abdominálnej oblasti avšak postihnutý môže byť ktorýkoľvek orgán, či tkanivo. V 15 – 20 % bývajú postihnuté aj veľké cievy. Patogeneticky sa pri KAPS uvažuje o tzv. „cytokínovej búrke“, kde dôležitú úlohu zohráva aktivácia endotelových buniek. Liečba KAPS zahŕňa: A/ Odstránenie spúšťacieho mechanizmu pokiaľ sa dá identifikovať t. z. 1. Ukončenie podávania liekov podozrivých z vyvolania KAPS, 2. liečbu infekcie, 3. odstránenie vyvolávajúcich príčin napr. centrálného žilového katétra, amputáciu akéhokoľvek nekrotického tkaniva, 4. potlačenie cytokínovej búrky – plazmaferézou, kortikosteroidmi, vysokodávkovanými imunoglobulínmi prípadne inými imunosupresívami. B/ Liečbu orgánovej angiopatie 1. antikoagulantami (i. v. podávanie heparínu), 2. fibrinolytikami (systémovo u pacientov neodpovedajúcich na heparín), 3. prostacyklínmi, 4. inými látkami (defibrotid, pentoxifyllin).

Kazuistika: Predstavujeme 40-ročného pacienta polinotika s APS typu lupus antikoagulans (IIa) v súvislosti s malígnym ochorením, ktorý vyústil v KAPS. Pacient bol s trombotickými komplikáciami riešený od novembra 2008 do augusta 2009. Trombofilný stav u pacienta bol doménou predovšetkým získaných dispozícií v súvislosti s malígnym ochorením, kde radíme aj pozitivitu lupus antikoagulans. Z vrodeným trombofilných rizík bola zistená len homozygotná mutácia MTHFR A1298C sprevádzaná ľahkou

hyperhomocysteinémiou. Nádorové ochorenie sa napriek kompletnému prešetreniu pacienta nepodarilo identifikovať. Histologické vyšetrenie metastaticky postihnutého lymfatického tkaniva (krk, mediastinum) signalizovalo málo diferencovaný adenokarcinóm z veľkých buniek. Pacient bol v dobrom klinickom stave a okrem trombotickým komplikácií nemal žiadne iné prejavy základného ochorenia. Je otáznne, či u pacienta s APS sme mali trvať na realizácii transbronchiálnej punkcie mediastina spojenej so zmenou dávkovania antikoagulačnej liečby, ktoré teoreticky mohli byť provokujúcim momentom spustenia KAPS. S krátkym časovým odstupom od tohto výkonu sa u pacienta objavuje dysartria a známky pravostrannej hemiparézy. Neurologický nález sa zhoršuje, vyvíja sa mozgová dysfunkcia s kómatóznym stavom, pričom CT mozgu odhaľuje ischemický areál v povodí artéria cerebri media vľavo. Objavujú sa známky zlyhávania obličiek, hepatálna lézia, poškodenie myokardu v. S. na podklade trombembolickej mikroangiopatie, livedo reticularis, akralné ischemie s najvýraznejším postihnutím ľavého chodidla. Ôsmy deň od objavenia prvých neurologických symptómov pacient zomiera. Pitvu pacienta príbuzní rezolútne odmietli. Klinickými úvahami sme dospeli k presvedčeniu, že pacient splnil diagnostické kritériá KAPS (Taormine 2002) medzi ktoré patrí: 1. postihnutie troch alebo viacerých orgánov, systémov alebo tkanív, 2. rozvoj prejavov simultánne alebo do jedného týždňa, 3. histopatologický dôkaz oklúzie malých ciev najmenej v jednom orgáne alebo tkanive, 4. laboratórne potvrdená prítomnosť antifosfolipidových protilátok (APA).

Záver: Náhly klinický zvrät pacienta s multiorgánovým postihnutím vyúsťujúci v skorý exitus nás zaväzuje upozorniť na túto diagnózu, pretože vyžaduje nielen správne, ale hlavne rýchle rozhodovanie. Radi by sme získali aj pripomienky hematologickej verejnosti k tomuto prípadu, ktorý zároveň potvrdzuje údaje o vysokom riziku trombembólie v súvislosti s nádorovým ochorením.

REALITA ANTIFOSFOLIPIDOVÉHO SYNDRÓMU – KAZUISTIKA

M. Očovská¹, M. Linková¹, B. Beňová²

¹HTO NsP Š. Kuku Michalovce, a. s.,

Michalovce, SR

²HEBEA, s. r. o., Košice, SR

Antifosfolipidový syndróm je získaným autoimúnnym ochorením, ktoré charakterizuje laboratórne dôkaz antifosfolipidových protilátok (APA) a klinicky známky trombembólie, pričom diagnózu

potvrzuje jeden klinický a jeden laboratórny parameter. Antifosfolipidové protilátky vznikajú následkom poruchy imunitného dozoru po A/ idiopaticky a po B/ v rámci iných ochorení. To v minulosti podnietilo delenie na primárny a sekundárny antifosfolipidový syndróm. Táto klasifikácia sa na základe revidovaných kritérií z roku 2006 neodporúča. Uprednostňuje sa tzv. laboratórna klasifikácia APS, kde typ I zahŕňa pozitívitu viacerých APA, typ IIa lupus antikoagulans, IIb antikardiolipínovú a IIc protilátku proti beta-2-glykoproteínu 1 samostatne. Tieto 3 typy protilátok predstavujú aj tzv. isté laboratórne kritéria diagnózy APS. Pozitívita ostatných typov APA nám dovoľuje stanoviť iba diagnózu pravdepodobného APS. Medzi isté klinické diagnostické kritéria patria trombotické prejavy a jasne vymedzené poruchy tehotenstva. S APS však súvisia aj tzv. „non kritéria“ alebo „APA-asociované prejavy“. Ide o príznaky, ktoré priamo nesúvisia s trombózou. Predpokladá sa pôsobenie APA priamo na bunkové receptory, čím dochádza k zmene funkčného nastavenia bunky alebo nepriamo zásahom do imunitných reakcií. S tým súvisí bohatá symptomatológia neurologická (chorea, kŕče, Guillain-Barré sy, epilepsia, transverzálna myelitída, migréna, klinicky obraz SM), hematologická (trombocytopenia, trombocytopenia, hemolytická anémia, neutropénia, zníženie aktivity protrombínu), kožná (livedo reticularis, purpura, trieskovité hemoragie, distálne kožné ischémie, či nekrózy, sy fialových palcov na nohách, porcelánové biele jazvy), ďalšie pôrodnické komplikácie (chorea gravidarum, preeklamptická toxémia, popôrodná serozitída) a iné prejavy.

Kazuistika: Predstavujeme kazuistiku 38-ročného muža s ťažkým priebehom antifosfolipidového syndrómu (typ I), kde sa k pozitívite antikardiolipínových protilátok pridružila i pozitívita lupus antikoagulans a trombembolickej komplikácie nevynechali takmer žiadny z orgánových systémov, dokonca v istých situáciách hraničili s komplikáciou katastrofického antifosfolipidového syndrómu.

Záver: Chceme upozorniť na závažnosť tohto stavu v súčasnom trende nárastu autoimunitných ochorení.

JE POLYTRAUMATIZOVANÝ PACIENT OHROZENÝ TROMBOEMBÓLIU?

T. Olos¹, F. Burša¹, R. Kula¹, J. Jahoda¹, I. Dvořáček²

¹ Anesteziologicko-resuscitačná klinika (ARK) FN, Ostrava, ČR

² Ústav súdneho lekárstva FN Ostrava, ČR

Úvod: Tromboembolická choroba (TECH) sa podľa pôvodu delí na venóznú a artériovú. Venózna tromboembolická choroba, zahŕňa

hlbkovú venóznú trombózu (HVT) a pľúcnu tromboembóliu (PE). Najzávažnejšou formou TECH je pľúcna tromboembólia, ktorá je tretou hlavnou príčinou smrti u poranených pacientov, ktorí prežili prvý deň hospitalizácie. Incidencia TECH pri polytraume nie je presne známa. Odhadovaný výskyt HVT v intenzívnej medicíne je 10 %.

Ciel: Zistiť incidenciu HVT a výskyt PE u polytraumatizovaných pacientov hospitalizovaných na 3 lôžkových oddeleniach ARK a odhaliť rizikové faktory, ktoré výskyt HVT a PE potencujú.

Metodika a súbor: Retrospektívnou analýzou v rozmedzí rokov 2008 – 2009 zistiť výskyt HVT a PE u pacientov s polytraumou hospitalizovaných na ARK FN Ostrava. Výber analyzovaných parametrov: celková dĺžka pobytu na ARK a outcome pacientov, riziková anamnéza TECH pri prijatí, závažnosť polytraumy, ISS, záchyť HVT a PE, dĺžka UPV a imobilizácie, potreba operácie či reoperácie, septické komplikácie, nutnosť ČŽK, potreba aplikácie sedatív, relaxancií a vazopresorov, dĺžka a dávkovanie antikoagulancií, hodnota D-dimérov, trombocytov, CRP a prokalcitonínu. U všetkých úmrtí pacientov s polytraumou zistiť príčinu smrti a overiť, či nie je prítomná predtým klinicky nediodagnostikovaná TECH.

Výsledky: Celkom bolo hospitalizovaných 138 pacientov s polytraumou (priemerný vek 42,4 rokov, vekové rozmedzie 18 – 83 rokov), 93 mužov, 45 žien. Zo súboru (n = 138) pacientov s polytraumou prežilo 92 (66,6 %), symptomatická HVT bola zistená u 4 pacientov (2,9 %) a u jedného pacienta sa zistila fatálna PE (0,7 %). Zomrelo 46 pacientov (mortalita 33,3 %), 1 pacient zomrel na fatálnu PE (0,72 %), u ostatných (n = 45) bola príčinou smrti iná diagnóza. U všetkých úmrtí (n = 46) bol analyzovaný sekčný nález, známky tromboembólie boli potvrdené u 1 pacienta, u žiadneho úmrtia nešlo o predtým klinicky nemú TECH.

Priemerná doba pobytu na ARK bola 9,3 dňa, 76 % pacientov dostávalo tromboembolickú profylaxiu (enoxaparín, dalteparín, nadroparín).

Záver: Fyzikálne metódy prevencie HVT a PE (pasívne a aktívne cvičenie, skorá mobilizácia) sa spolu s farmakologickou profylaxiou považujú za účinné preventívne opatrenia znižujúce riziko výskytu pľúcnej tromboembólie u pacientov s polytraumou.

DEFIBRINAČNÝ SYNDRÓM – KAZUISTIKA

M. Pietrzyková¹, J. Danko²

¹ Klinika hematológie a transfuziológie JLF UK a MFN, Martin, SR

² Gynekologicko-pôrodnická klinika JLF UK a MFN, Martin, SR

Abstrakt nedodaný.

OXIDAČNÍ STRES A JEHO VLIV NA KREVŇÍ DESTIČKY U MYELOYDYSPLASTICKÉHO SYNDROMU

K. Pimková, P. Májek, A. Sobotková, L. Chrastinová, J. Čermák, J. Suttar, J. E. Dyr

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha, ČR

Myelodysplastický syndróm je onemocnění postihující diferenciaci pluripotentní kmenové krvetvorné buňky. Bylo zjištěno, že zvýšená krvácivost u MDS pacientů souvisí nejen s trombocytopenií, ale také s poruchou funkce krevních destiček. Byla popsána špatná agregáčnı odpoveď pripisovaná morfológickým zmenám membrány destiček. Funkční změny destičkových membránových glykoproteinů mohou souviset s pozměněnou expresí, ale také s oxidační nerovnováhou v prostředí periferní krve. Časná stádia MDS onemocnění jsou charakterizována jako refrakterní anémie způsobená neefektivní hematopoesou vznikající v důsledku dysplázie a zvýšené apoptozy buněk v kostní dřeni. Neefektivní erytropoese a časté krevní transfuze vedou ke zvýšené hladině nevázaného železa, které je schopno katalyzovat reakce vedoucí ke vzniku reaktivních kyslíkatých a dusíkatých látek. Oxid dusnatý jako zástupce reaktivních dusíkatých látek je schopen v přítomnosti rozpuštěného kyslíku S-nitrosylovat volné – SH skupiny cysteinů a tímto modifikovat buněčné i plasmatické bílkoviny. Cílem naší práce bylo identifikovat S-nitrosylované bílkoviny detekované v krevních destičkách MDS pacientů a normálů.

Promyté krevní destičky byly získány z krve MDS pacientů odebrané do EDTA. Jako normál byly použity destičky zdravých dárců izolovaných z EDTA krve. S-nitrosylované proteiny byly detekovány metodou „Biotin switch technique“, přečištěny na streptavidin-agarosových kuličkách, rozděleny SDS PAGE a identifikovány na LC/MS s iontovou pastí.

S-nitrosylace je významná posttranslační modifikace. Identifikace nově vzniklých S-nitrosylovaných bílkovin je vzhledem k jejich nízké koncentraci a nestabilitě modifikace velmi obtížná. U pacientů s MDS onemocněním jsme specifickou metodou „Biotin switch technique“ detekovali zvýšenou hladinu S-nitrosylovaných bílkovin v krevních destičkách vzhledem k normálu a následně identifikovali. Práce by mohla usnadnit naše chápání procesů probíhajících v patogenezi MDS onemocnění.

Tato práce vznikla za podpory grantů:

NS10633-3/2009 a MZ 02373601

Ministerstva zdravotnictví, ČR a grantu

KAN200670701 Akademie věd, ČR. Poděkování za podporu firmě Baxter, ČR.

SYNDRÓM HEMORAGICKEJ DIATÉZY AKO PRVOTNÝ PREJAV U AKÚTNEJ PROMYELOCYTOVEJ LEUKÉMIE

R. Pizurová, P. Kubisz, L. Váleková, P. Holly
Klinika hematologie a transfuziologie JLF
UK a MFN, Martin, SR

Abstrakt nedodaný.

MARKERY AKTIVACE ENDOTELU BĚHEM FYZIOLOGICKÉ GRAVIDITY, PREEKLAMPSIE, U TĚHOTENSTVÍ PŘI CHRONICKÉ HYPERTENZI A U DIABETIČEK

J. Procházková¹, I. Dhaifallah²,
A. Měchurová³, R. Pilka², O. Šimetka⁴,
L. Slavík^{5,1}, J. Úlehlová¹, M. Lubušky²,
M. Procházková²

¹ Hemato-onkologická klinika FN a LF
UP, Olomouc

² Porodnicko-gynekologická klinika FN
a LF UP, Olomouc

³ Ústav pro péči o matku a dítě, Praha

⁴ Porodnicko-gynekologická klinika FN
Ostrava

Cíl studie: Stanovit markery aktivace endotelu k odhalení endoteliálního poškození během fyziologické gravidity, preeklampsie, u těhotenství při chronické hypertenzi a u diabetiček.

Metodika: Vyšetřili jsme 403 těhotných žen s fyziologickou graviditou. Ženám byla odebrána venózní krev na začátku gravidity, dále v období 24. – 28. a 35. – 36. týdne.

Z celkového počtu 403 žen se u 39 (9,6 %) vyvinul lehčí až středně těžký stupeň preeklampsie, u 8 rodiček (1,9 %) byl diagnostikován HELLP syndrom s různou tíží klinické manifestace. 28 rodiček (7 %) porodilo předčasně před ukončeným 37. týdnem gravidity. 5 těhotenství (1,2 %) bylo ukončeno z genetické indikace pro vrozenou vadu plodu. Dále jsme vyšetřili 21 těhotných s chronickou hypertenzí a 33 pacientek se syndromem HELLP, 18 gestačních diabetiček a 24 těhotných žen s diabetem I. typu.

Výsledky: Hladina antigenu vWf stoupala během celého těhotenství (v I. trimestru průměrná hladina 152,32 %, ve II., resp. III. trimestru 173,34, resp. 216,20 %). Stoupala i aktivita vWf (v I. trimestru průměrná hladina 130,20 %, ve II., resp. III. trimestru 150,09, resp. 181,91 %). Hladina trombomodulinu významně stoupala (v I. trimestru průměrná hladina 19,05 ng/ml, ve II. resp. III. trimestru 28,47 ng/ml, resp. 39,86 ng/ml). Hladina solubilní formy EPCR stoupala (v I. trimestru průměrná hladina 201,76 ng/ml, ve II., resp. III. trimestru 274,68, resp. 324,07 ng/ml). Hladina PAI

– 1 stoupala během těhotenství (v I. trimestru průměrná hladina 36,14 ng/ml, ve II., resp. III. trimestru 50,07, resp. 60,12 ng/ml). Hladina t-PA se významněji neměnila (v I. trimestru průměrná hladina 2,48 ng/ml, ve II., resp. III. trimestru 2,97, resp. 3,34 ng/ml). Hladiny MMP-2, MMP-9, TIMP-2 ani endotelových mikropartikulí se neměnily významně v jednotlivých trimestrech.

Prokázali jsme statisticky významný rozdíl v hladinách trombomodulinu při srovnání skupiny žen, u nichž se v průběhu těhotenství vyvinula preeklampsie, a to ve všech trimestrech (průměrné hladiny 23,41 v I. trimestru, 34,33 ve II. trimestru a 53,56 ng/ml ve III. trimestru) oproti hladinám trombomodulinu ve skupině zdravých těhotných (průměrné hladiny 19,05 v I. trimestru, 28,47 ve II. trimestru a 39,86 ng/ml ve III. trimestru). Dále jsme prokázali signifikantní rozdíl v hladinách PAI-1 při srovnání skupiny žen, u nichž se v průběhu těhotenství vyvinula preeklampsie, a to ve II. a III. trimestru, v I. trimestru jsme rozdíl hladin nepozorovali (průměrné hladiny 36,87 v I. trimestru, 59,54 ve II. trimestru a 77,03 ng/ml ve III. trimestru) oproti hladinám PAI-1 ve skupině zdravých těhotných (průměrné hladiny 36,14 v I. trimestru, 50,07 ve II. trimestru a 60,12 ng/ml ve III. trimestru).

Neprokázali statisticky významný rozdíl hodnot vWF (antigenu i aktivity), tkáňového aktivátoru plazminogenu, endoteliálního receptoru proteinu C, endotelových mikropartikulí, metaloproteináz 2, 9 ani tkáňového inhibitoru metaloproteináz 2.

*Podpořeno grantem IGA NR 9282-3/2007
a NS10319-3/2009.*

STANOVENÍ GENERACE TROMBINU U TĚHOTNÝCH S FYZIOLOGICKOU GRAVIDITOU

J. Procházková¹, A. Hluší¹, A. Měchurová³,
R. Pilka², O. Šimetka², L. Slavík^{5,1},
J. Úlehlová¹, M. Lubušky², M. Procházková²

¹ Hemato-onkologická klinika FN a LF
UP Olomouc, ČR

² Porodnicko-gynekologická klinika FN
a LF UP Olomouc, ČR

³ Ústav pro péči o matku a dítě, Praha, ČR

⁴ Porodnicko-gynekologická klinika FN,
Ostrava, ČR

Generace trombinu je klíčovým momentem krevního srážení. Na základě studií in vitro bylo zjištěno, že probíhá ve dvou fázích. Nejprve vzniká po aktivaci FX komplexem TF/FVIIa malé množství trombinu, takto vzniklý trombin potom potencuje koagulaci aktivací destiček, F v a F VIII. Komplex TF/FVIIa aktivuje rovněž F VIII a FIX.

F VIII a F IXa se váže na povrch trombocytů, což dále aktivuje F X. Tento krok vede ke vzniku velkého množství trombinu, formaci fibrinu a nakonec tvorbě krevního koagula. Generace trombinu může být sledována kontinuálním měřením chromogenním nebo fluorescenčním substrátem. Štěpením substrátu získáme křivku generace trombinu. Z této křivky lze odečíst nejrůznější parametry včetně peaku (maximálního množství) a celkového množství (oblast pod křivkou). Bylo prokázáno, že generace trombinu je vyšší u pacientů s trombofilií. Dále bylo zjištěno, že generace trombinu je závislá na individuálním složení koagulačního systému každého jedince, tento parametr tedy odráží skutečné riziko žilní trombozy. Mikropartikule (PMP, EMP), což jsou fragmenty buněk uvolňované z buněčné membrány při jejich aktivaci a destrukci, aktivují koagulaci více mechanismy.

Cíl práce: Analýza změn generace trombinu u zdravých těhotných.

Metodika: Trombin generační test Žilní krev je odebrána do 3,6 % citrátu sodného v poměru 9 : 1, centrifugována 20 minut při 2 000 g a uchovávána při - 80 °C do analýzy. Generace trombinu bude stanovována plně automaticky pomocí kitu (Technothrombin TGA, Technoclone, Vienna, Austria) a analyzátoru Ceveron Alpha (Technoclone, Vienna, Austria) s plně automatickým vyhodnocovacím softwarem. Při samotném stanovení je generace trombinu v plasmě iniciována 71,6 pM rekombinantního lidského tkáňového faktoru s 3,2 μM fosfolipidových micell (phosphatidylcholine [2,56 μM] a phosphatidylserine [0,64 μM]). Jako hlavní parametr bude vyhodnocováno maximum generace trombinu, současně však bude detekováno také celkové množství trombinu a doba do počátku tvorby trombinu.

Softwarově zpracovaným výsledkem vyšetření z fluorescenčního readeru je křivka s hlavními parametry – Lag fáze, max. koncentrace trombinu (Cmax) a endogenní potenciál trombinu (ETP). Vyšetřeny byly rovněž standardní trombofilní markery. V souboru 40 zdravých těhotných hodnotili uvedené parametry ve vztahu ke klinickým projevům a standardním trombofilním markerům. Referenční skupinou byl soubor zdravých dárců krve.

Výsledky: U skupiny těhotných byly parametry Cmax, ETP a Lag fáze vyšší v porovnání s kontrolní skupinou. Signifikantní byly i rozdíly mezi jednotlivými trimestry.

Závěr: TGT je novou nadějnou možností při laboratorním stanovení trombofilie, kde dosud užívané testy narážejí na své metodické

možnosti. Limitácií pro rutinné použitie je nedostatečná standardizácia a technická i ekonomická náročnosť testu.

*Podpořeno grantem IGA NR 9282-3/2007
a NS10319-3/2009.*

KDY JE INDIKOVÁNO VYŠETŘENÍ TROMBOFILNÍCH MARKRŮ U DĚTÍ?

H. Ptoszková

Klinika dětského lékařství FN, Ostrava, ČR

Klinická manifestace trombózy byla dlouho spojována pouze s dospělými pacienty, trpícími kardiovaskulárními chorobami, onkologickými onemocněními nebo imobilizací. Teprve koncem minulého století se problematika trombofilie a trombózy dostala také do popředí zájmu pediatriů a to nejen díky rozvoji oborů neonatologie a intenzivní péče, které generují pacienty jak se získanými, tak i vrozenými trombofilními rizikovými markry, ale také díky významným objevům na poli trombózy a hemostázy, jako jsou antikoagulační proteiny, APCR, Leidenská mutace, protrombinová mutace a další. Prakticky každá klinicky manifestní trombóza je výsledkem kombinace vrozených a získaných trombofilních rizik.

S rozšiřováním možností testování nejrozličnějších trombofilních faktorů se dostáváme do situace, kdy přibývá požadavků na vyšetřování zdravých dětí, pouze z důvodu pozitivní trombofilní rodinné anamnézy nebo očekávané rizikové situace z hlediska trombofilie (hormonální antikoncepce u dívek). Autoři se zabývají rizikem trombózy a přínosem laboratorního testování u jednotlivých skupin dětských pacientů. Rozhodování o vyšetření by mělo být vždy individuální, po konzultaci s rodinou a s ohledem na potenciální zisk i omezení z toho vyplývající. Výsledky by měl interpretovat lékař se zkušeností v léčbě a sledování dětí s trombózou.

EXPRESNÍ PROFILY PROTEINŮ AKTIVOVANÝCH KREVNÍCH DESTIČEK

Z. Reicheltová, P. Májek, J. Štikarová,

R. Kotlín, J. Suttner, J. E. Dyr

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha, ČR

Aktivace krevních destiček je důležitým procesem pro jejich správnou funkci, ta je provázána mimo jiné změnami destičkového proteomu a souvisejících expresních profilů. Expresní profil proteinů je sledován na základě normalizovaného objemu spotů po zobrazení v 3D (po 2D SDS-PAGE). Pokud skupina proteinů vykazuje podobné expresní profily, existuje předpoklad, že je tato skupina podobně regulována, modifikována, exprimována, zapojena do navazujících

metabolických drah nebo jsou proteiny této skupiny lokalizovány v těsné blízkosti v rámci vnitřního uspořádání destičky. Poznání takových skupin proteinů pak může přinést data, která nejsou běžnou proteomickou analýzou jednoduše dostupná.

Krevní destičky zdravých dárců byly aktivovány třemi agonisty – kys. arachidonovou, kolagenem a thrombinem. Aktivace byla sledována agregometricky. Proteiny destiček byly separovány pomocí 2D elektroforesy s isoelektrickou fokusací (pH 3 – 10 a 4 – 7) v prvním směru a SDS-PAGE (gradientový gel 5 – 15 %) v druhém. Po vizualizaci proteinů koloidní Coomassie byly gely převedeny do elektronické podoby, rozděleny do čtyř vzájemně porovnávaných skupin (neaktiv. destičky a třemi agonisty aktiv. destičky) a zpracovány pomocí softwaru Progenesis SameSpots (Nonlinear Dynamics, USA). Pomocí nanoLC-MS/MS byly peptidy po štěpení trypsinem separovány na reverzní fázi (Ultimate 3000, Dionex, USA) a identifikovány hmotnostní spektrometrií na principu nanoESI-TRAP (HCT Ultra, Bruker Daltonics, USA).

Porovnáním 36 gelů (pl 3 – 10) bylo nalezeno několik skupin proteinů s podobnými expresními profily. Vybrány byly pouze spoty, které se signifikantně lišily ($p < 0,05$, ANOVA) alespoň ve dvou skupinách. Pro podrobnější analýzu bylo provedeno porovnání druhé skupiny 39 gelů v rozmezí pl 4 – 7. Pomocí expresních profilů byly nalezeny skupiny proteinů, které lze přiřadit k jednotlivým agonistům v rámci jejich fyziologického působení při aktivaci destiček. Dva proteiny, WD repeat-containing protein 1 a mitochondriální Glycerol-3-fosfát dehydrogenasa, byly určeny jako část signálních drah specifických pro aktivaci destiček trombinem. U dalších skupin proteinů (fibrinogen, aktin a další) existuje předpoklad pro jejich modifikaci působením reaktivních forem kyslíku a dusíku (RONS) – jejich vznik byl u aktivace destiček už prokázán.

Poděkování: Tato práce byla podpořena granty AVČR KAN200670701, VZ ÚHKM MZ 02373601 a MZ NS10633-3/2009.

HEPARÍNOM INDUKOVANÁ TROMBOCYTOPÉNIA TYPU II (HITT) – KAZUISTIKA

S. Rumanová, M. Dobrotová, J. Fedorová

Klinika Hematologie a Transfuziologie

JLF UK a MFN, Martin, SR

Heparínom indukovaná trombocytopenia typu II s trombózou (HITT) je potenciálne život ohrožujúci stav, ktorý vzniká ako komplikácia antikoagulačnej liečby heparínmi (UFH ako aj

LMWH). Ide o klinicko-laboratórny syndróm charakterizovaný imunitne podmienenou trombocytopeniou či výrazným poklesom trombocytov s trombózou, ktorý typicky vzniká 4. – 10. deň po aplikácii heparínu. S diagnózou HIT resp. HITT sa môže stretnúť prakticky každý lekár. Príčinou aktivácie trombocytov je komplex tvorený heparínom-PF4 a protilátkou, ktorý reaguje s receptorom trombocytov pre Fc fragment imunoglobulínu, a tým indukuje uvoľňovaciu reakciu trombocytu. Špecifická protilátka (HIT – Ig) je najčastejšie triedy IgG ale aj IgM. Diagnostika HITT spočíva v dôkaze poklesu trombocytov v typickom časovom úseku pre imunizáciu heparínom (pokles trombocytov pod $150 \times 10^9/l$ alebo pokles trombocytov o 50 % oproti východným hodnotám) a v dôkaze protilátok. Diferenciálne diagnosticky treba vylúčiť DIC, LA, TTP, HUS, AITP, potransfúziu purpuru a dreňový útlm. Diagnostické laboratórne testy delíme na testy funkčné (vyšetrenie schopnosti HIT protilátok aktivovať normálne trombocyty len v prítomnosti heparínu). Medzi ne patrí doštičkový agregáčny test, test uvoľnenia serotonínu, dôkaz uvoľnenia doštičkových mikročastíc (PC, ELISA). Testy imunologické sú založené na vyšetrení protilátok proti heparín-PF4 (ELISA). k vylúčeniu HIT je potrebné vykonať dva testy, funkčný a imunologický s negatívnym výsledkom. Do úvahy vziať klinický obraz pacienta, dynamiku poklesu ako aj vzostupu trombocytov po vysadení heparínu.

Autori prezentujú kazuistiku 23-ročného pacienta, bez závažnejšieho predchorenia, fajčiara s pozit. rodinnou anamnézou v zmysle výskytu VTE, u ktorého dochádza k rozvoju neprovokovanej HVT ľavého predkolenia USG verif. Ambulantne zahájená liečba LMWH (nadroparin) v terapeutickej dávke, pri hematologickej kontrole (7. deň) nález ťažkej trombocytopenie (Tr-22), kontrolným USG ciev zachytená progresia trombózy predkolenia do oblasti VFS I.sin. Vyjadrené podozrenie na HIT typu II. Z terapie vysadený LMWH, pacient prevedený na fondaparín, následne lepirudín kont. i. V. V štandardnej dávke. Doplnené imunologické vyšetrenie PC, podporujúce dg. HIT typu II, vysoký titer HIT-Ig a výrazne nízka expresia povrchových doštičkových GP (CD61, CD41). Napriek antikoagulačnej liečbe pretrvávajú subakútna flebotrombóza VFS I. Sin., prehlbenie trombocytopenie. Zahájená kortikoterapia s následnou normalizáciou počtu Tr, pacient prevedený na liečbu warfarínom s hladinou INR v terapeutickom rozmedzí. Po detrakcii KS laboratórne v KO opäť ťažká trombocytopenia. Klinický a laboratórny obraz favorizuje dg. imúnnej trombocytopenie.

OXIDATIVE STRESS IN BLOOD PLASMA OF PATIENTS WITH CORONARY DISEASE AND PLATELET RESPONSES TO S-NITROSO COMPOUNDS

J. Suttnar¹, L. Mášová¹, K. Pimková¹, P. Májek¹, M. Malý², J. E. Dyr¹

¹Institute of Hematology and Blood Transfusion, Prague, Czech Republic,

²Department of Cardiology, University Hospital Motol, 1st Medical Faculty, Prague, Czech Republic

Growing evidence indicates that chronic and acute overproduction of reactive oxygen species (ROS) under pathophysiologic conditions is integral in the development and progression of cardiovascular diseases (CVD). The ROS can be released from nicotinamide adenine dinucleotide (phosphate) oxidase, xanthine oxidase, lipoxygenase, mitochondria, or the uncoupling of nitric oxide synthase in vascular cells. Autoimmune diseases with hyperhomocysteinemia may mediate oxidative cell damage by reactive oxygen species (ROS) production.

We estimated concentrations of nitrites and the presence of S-nitroso compounds in plasma of patients with normal coronary angiogram, stable angina pectoris and with acute coronary syndrome. To evaluate ROS production and its influence on plasma proteins we investigated their oxidative changes, plasma levels of homocysteine and malondialdehyde (MDA). Blood was collected into EDTA-coated tubes and plasma was obtained by centrifugation. Plasma levels of homocysteine or malondialdehyde were analyzed using HPLC of fluorescent derivatives. The concentrations of nitrites and S-nitrosothiols in plasma were estimated using HPLC of fluorescent 1-[H]-naphthotriazole produced by reaction with 2,3-diaminonaphthalene. Since the products of oxidative stress influence platelet's function we also examined the aggregation and adhesion responses of platelets to various agonists in the presence of S-nitroso compounds.

We have found increased concentration of homocysteine, increased carbonylation of proteins and increased concentrations of MDA in plasma of patients with coronary diseases. Plasmatic S-nitroso compounds supplied into platelet suspensions inhibited platelet aggregation and both static and dynamic adhesion. It seems that the oxidative stress and lower levels of nitric oxide can contribute to the described enhanced platelet aggregation in cardiovascular diseases.

Acknowledgement: This study was supported by Grants NS10633-3/2009 and MZ 02373601 from the Ministry of Health, Czech Republic, by Grant KAN200670701 from the Academy of Sciences, Czech Republic, and by Baxter, Czech Republic.

HEMOSTATIC ABNORMALITIES IN MACROPHAGE ACTIVATION SYNDROME

W. J. Sydor¹, M. Rucińska², A. Łabza¹, M. Milewski¹, J. Musiał¹

¹Department of Medicine, Jagiellonian University, Cracow, Poland

²Department of Haematology, Jagiellonian University, Cracow, Poland

We present a case of 31-year old patient with macrophage activation syndrome (MAS) complicating the biological treatment of juvenile arthritis and ankylosing spondylitis. Beside typical symptoms and signs of MAS including fever, splenomegaly, cytopenias and very high ferritin concentration patient developed substantial coagulopathy resembling disseminated intravascular coagulation. Clinical picture together with pathogenesis and treatment of the disease will be discussed.

PREANALYTICKÁ FÁZA A JEJ VPLYV NA ZABEZPEČENIE KVALITNEJ LABORATORNEJ DIAGNOSTIKY PORÚCH HEMOSTÁZY

I. Škorňová, J. Ivanková

Klinika hematológie a transfuziológie JLF UK a MFN, Martin, SR

Preanalytická fáza má významný podiel na spoľahlivosť a správnosť laboratorného vyšetrenia. Zahŕňa odber, prípravu a spracovanie vzorky biologického materiálu pred vlastným laboratorným vyšetrením. Variabilita jednotlivých vyšetovaných analytov je okrem vlastnej biologickej variability danej klinickým stavom pacienta ovplyvnená aj jeho situáciou pred odberom biologického materiálu, metódou odberu, ale aj všetkými operáciami medzi odberom a analýzou (uskladnenie vzorky, transport, centrifugácia atď.). Je preto nutné, aby pacient bol pred odberom riadne informovaný a poučený o odbere, aby odber bol uskutočnený podľa doporučení pre jednotlivé stanovované parametre a aby bol riadne zabezpečený transport vzorky. Variabilita výsledkov je ovplyvnená radou biologických vplyvov, ktoré nemôžeme ovplyvniť (napr. Vek, pohlavie, príp. rasa), ale tiež vplyvmi, ktoré súvisia so štýlom života, diétou, pohybom, podávaním liečiv, fajčením, alkoholom, atď.

VLIV OXIDAČNÍ MODIFIKACE FIBRINOGENU NA JEHO VLASTNOSTI

J. Štikarová¹, J. Suttnar¹, P. Májek¹, Z. Reicheltová¹, T. Riedel^{1,2}, J. E. Dyr¹

¹Ústav hematologie a krevní transfúze, Praha, ČR,

²Ústav makromolekulární chemie AV ČR, Praha, ČR

Fibrinogen je plasmatický glykoprotein o molekulové hmotnosti 340 kDa. Skládá se ze tří neidentických párů řetězců A α , B α a α spojených 29 disulfidovými můstky v dimer. Na N-konci řetězců α a α se nacházejí fibrinopeptidy A a B. Ty jsou odštěpeny trombinem při přeměně fibrinogenu na fibrinmonomer, který následně polymeruje, čímž dochází k tvorbě fibrinové sítě. Fibrinogen je důležitý také v primární hemostáze, kde se aktivované krevní destičky váží přes povrchový receptor GPIIb-IIIa na fibrinogen.

Oxidačním stresem rozumíme stav organismu, při kterém dochází k nekontrolovatelné tvorbě volných radikálů. Ty mohou reagovat s biomolekulami a tím změnit jejich chemické a fyzikální vlastnosti. Důsledkem může být narušení jejich biologické funkce.

V této práci byly studovány funkční i strukturální změny fibrinogenu vystaveného podmínkám oxidačního stresu.

Oxidační modifikace byly vyvolány působením tří různých činidel – malondialdehydu (MDA), chlornanu sodného (NaOCl) a 3-morpholinossydnoniminu (SIN-1). Tato modifikační činidla byla vybrána tak, aby simulovala možné reakce probíhající v organismu (MDA je jedním z produktů lipoperoxidace; NaOCl simuluje působení chlornanových aniontů uvolňovaných například při aktivaci buněk imunitního systému; rozkladem SIN-1 vzniká peroxynitrit schopný nitrovat okolní molekuly proteinů).

Pro posouzení míry modifikace byla využita metoda stanovení karbonylových skupin a SDS-PAGE s následnou imunochemickou detekcí. Dityrosiny vzniklé modifikací fibrinogenu byly také detekovány měřením fluorescence při 415 nm (excitační vlnová délka 325 nm). Při statické adhezi byl sledován počet adhezaních krevních destiček na sorbovaný fibrinogen. k dynamické adhezi byl použit přístroj „Cone and Plate“, který dokáže simulovat fyziologické podmínky průtoku krve. Dynamická adheze probíhala v přítomnosti modifikovaného, kontrolního nebo nativního fibrinogenu. Tvorba fibrinové sítě byla sledována pomocí zákalových křivek. Vzhled vzniklé sítě byl sledován pomocí scanning electron microscopy. HPLC byla použita

k sledování kinetiky odštěpování fibrinopeptidů z fibrinogenu působením trombinu.

Zjistili jsme, že působením modifikačních činidel nevznikají jen karbonylované či nitrované bílkoviny, ale v bílkovinách mohou vznikat i tyrosylové radikály, které byly detegovány ve fibrinogenu vystavenému působení NaOCl a SIN-1. Změny ve struktuře molekuly fibrinogenu ovlivnily jeho schopnost interagovat s krevními destičkami i s trombinem. Výsledkem jsou rozdíly ve statické i dynamické adhezi, odštěpování fibrinopeptidů a ovlivnění tvorby fibrinové sítě.

Zjištěná data ukazují na možnost ovlivňování fibrinové sítě a adheze destiček v místě tvorby reaktivních kyslíkových a dusíkatých látek při patologických dějích v organismu.

Tato práce vznikla za podpory grantů VZ ÚHK MZ 00002373601, AV ČR KAN200670701 a IGA MZd ČR 9636-3/2008.

COMPARABLE BENEFIT OF PRICKLY PEAR AND OPUNTIA FICUS INDICA CACTUS INGESTION ON PLATELET FUNCTION IN NORMO- AND HYPERLIPIDEMICS

E. Trifina¹, F. Hajos¹, Y. Efthimiou², J. Stamatopoulos², A. Oguogho¹, H. Sinzinger^{1,2}

¹Institute for Diagnosis and Treatment of Atherosclerosis and Lipid Disorders (ATHOS), Vienna, Austria

²The Austrian-Greek Atherosclerosis Prevention Initiative (AGAPI), Vienna, Austria

Pima Indians in the South-West of the United States and Northern Mexico exhibit the highest prevalence of diabetes mellitus worldwide. Since long, traditional medicine as well as scientific data meanwhile support the use of prickly pear cactus as oral anti-diabetic. The question to the mechanism of action as well as to the definition of the type of fruit consumed remains unclear.

Earlier we were able to show that in patients with familial heterozygous hypercholesterolemia regular prickly pear consumption, due to platelet factor 4 and beta-thromboglobulin decrease as well as ADP-induced platelet aggregation. We compared the effect of prickly pear (*Opuntia Engelmannii*) with the consumption of *Opuntia ficus indica*. 16 volunteers (8 males, 8 females) as well as 16 patients suffering from familial hypercholesterolemia were investigated. They received dietary counselling for 4 weeks and blood was drawn before, af-

ter dietary intervention and after 4 weeks of cactus consumption at 250 g/day, where 50 % of fibers and carbohydrates were replaced by the edible pulp. Food records monitoring the macronutrient, energy and dietary fiber intake were monitored. In between the 2 runs there was a 6-months period.

Regular cactus consumption did not affect total peripheral platelet count. It caused a significant decrease in circulating apoptotic endothelial cells (measured via the HLADOVEC-technique), an increase in circulating endothelial progenitor cells, a decrease in plasma and urinary thromboxane (TX) B₂, plasma 11-dehydro-TXB₂ as well as ADP- and collagen induced aggregation. Circulating platelet aggregates (Wu-test) were significantly diminished during cactus consumption but none of the tests changed significantly during the dietary run-in. The benefit was qualitatively and quantitatively comparable between the two cactus species examined. The improvement was (in part significantly) more pronounced in hypercholesterolemia vs. healthy controls.

These data indicate that part of the benefit historically described for cactus consumption might be due to its antiplatelet action being of particular importance in patients with a prothrombotic stage, such as hyperlipidemia and diabetes. The underlying compound inducing the benefit and the mechanisms still remain to be elucidated.

PRIETOKOVÁ CYTOMETRIA V DIAGNOSTIKE MALT LYMFÓMOV GASTRO-INTESTINÁLNEHO TRAKTU

Ľ. Váleková¹, J. Fedorová¹, J. Božíková², L. Plank³, P. Szépe³, T. Balhárek³, R. Hyrdel², M. Demeter², P. Kubisz¹, J. Staško¹, J. Hudeček¹

¹ Klinika hematológie a transfuziológie JLF UK a MFN, Martin, SR

² II. interná klinika JLF UK a MFN, Martin, SR

³ ÚPA a Konzultačné centrum bioptickej diagnostiky ochorení krvotvorby JLF UK, Martin, SR

Úvod: Lymfómy MALT (Mucosa – Associated Lymphoid Tissue) typu sú vzácné neoplazmy, ktoré vznikajú malignou transformáciou slizničného lymfatického tkaniva MALT. Patria medzi periférne extranodálne non-hodgkinské lymfómy (NHL) B pôvodu, ktoré predstavujú 5 % všetkých NHL, pričom viac ako 2/3 z nich

sa vyskytujú v tráviacom trakte. Väčšina má charakter NHL s nízkym stupňom malignity so špecifickým histologickým obrazom a imunofenotypom. k stanoveniu diagnózy je potrebné endoskopické vyšetrenie gastrointestinálneho traktu predovšetkým s histologickým vyšetrením bioptickej vzorky (morfológia a imunohistochemia). k diagnostike prispieva aj prietoková cytometria, ktorá je užitočná k potvrdeniu monoklonality ochorenia (unimodálnou expresiou jedného typu ľahkých reťazcov kappa alebo lambda) a k určení B-bunkového antigénového profilu spojeného s uvedenou diagnózou (CD19+, CD20+, CD22+, CD24+, CD79a+, HLA-Dr+).

Ciel: Cieľom práce bolo dokázať, že vyšetrenie žalúdočnej sliznice metódou prietokovej cytometrie významnou mierou prispieva k diagnostike lymfómov MALT typu v tráviacom trakte, porovnať výsledky imunofenotypového vyšetrenia bioptickej vzorky žalúdočnej sliznice metódou prietokovej cytometrie (PC) a metódou imunohistochemickej analýzy (IHC) a týmto prezentovať dôležitosť zavedenia tejto diagnostickej metódy do bežnej praxe.

Metóda práce: Vyšetrujú sa bioptické vzorky žalúdočnej sliznice, ktoré sa spracujú enzymaticky pomocou kolagenázy a mechanickou dezintegráciou, pripravená monodisperzná suspenzia buniek sa následne spracováva ako iný materiál pre PC vyšetrenie. Vzorka sa meria na prietokovom cytometri FACScalibur (Becton Dickinson) prostredníctvom FSC (miera veľkosti buniek) a SSC (miera granularity buniek) analýzy s použitím Cell Quest software.

Výsledky: Štatistickou analýzou súboru 98 pacientov a porovnaním oboch diagnostických metód bolo zistené, že je výhodné použiť oba vyšetrovacie postupy (PC aj IHC) pri podozrení na lymfóm MALT-typu gastrointestinálneho traktu. Zvýši sa istota diagnózy, počet zachytených prípadov aj počet podozrení na lymfóm MALT-typu GIT-u.

Záver: Vyšetrenie žalúdočnej sliznice prietokovým cytometrom významne prispieva k stanoveniu diagnózy. Niekedy môže byť dokonca diagnóza stanovená výhradne na základe PC vyšetrenia. Klinická diagnóza musí byť výsledkom komplexného zhodnotenia celého diagnostického postupu. Imunofenotypové vyšetrenie prietokovým cytometrom musí korelovať s klinickým, morfológickým, histochemickým a imunohistochemickým obrazom.

SYMPTOMATICKÁ ZÍSKANÁ HEMOFÍLIA A – KAZUISTIKA

A. Wild¹, E. Čellárová¹,
M. Žarnovičanová¹, S. Pelikánová¹,
E. Bálintová¹, S. A. Ianecsko²

¹Hematologické odd. FNŠP F. D.

Roosevelta, Banská Bystrica, SR

²II. chirurgická klinika SZÚ a FNŠP F. D.

Roosevelta, Banská Bystrica, SR

Získaná hemofília a je zriedkavé ochorenie spôsobené autoprotilátkami proti faktoru VIII (FVIII). Väčšina pacientov má krvácajú symptomatológiu.

Autori prezentujú prípad 79-ročného pacienta so symptomatickým ochorením. Pacient na liečbe warfarinom pre paroxyzmálnu fibriláciu predsiení po pravostrannej kolektómii pre karcinóm, bez ďalšej liečby, s primeraným kolonoskopickým nálezom v novembri 2009. V decembri 2009 subkutánne krvácanie pri terapeutickom INR, warfarin zmenený na vyššiu profylaktickú dávku nízko molekulárneho heparínu. o niekoľko dní pokračujúce krvácanie do mäkkých tkanív dolnej končatiny, výrazne

predĺžené APTT. Fasciotómia na 3 miestach ľavého predkolenia pre rozvoj útlakového syndrómu v dôsledku krvácania. Výkon sprevádzaný krvácaním, neskôr krvácanie z vpichov, rozvoj anémie ťažkého stupňa s potrebou substitúcie erytrocytov, podávaná čerstvo mrazená plazma. Po fasciotómiách kožné nekrózy. Vtedy konzultovaný hematológ, pre podozrenie na získanú hemofíliu 4. 1. 2010 preložený na naše pracovisko. Rany po fasciotómii výrazne krvácali. Predĺžené APTT hranične korigované v zmesi s normálnou plazmou, korekcia mizla po 2-hodinovej inkubácii, FVIII:C = 2,7 %, cirkulujúci inhibítor FVIII = 98,56 BU.

Okamžite zahájená imunosupresívna liečba cyklofosfamid 400 mg/m²/d i.v.+ metylprednison 125 mg i. v./d po dobu 3 dni, následne cyklofosfamid p. o. 100 mg denne+ Prednison 1 mg/kg/d. Pre neutropéniu cyklofosfamid prechodne v redukovanej dávke až vysadený.

Súčasne zahájená liečba krvácania:

Rekombinantný faktor VIIa 90 µg/kg každé 2 hodiny – deň 1, každé 3 hodiny – deň 2 – 4. Koncentrát aktivovaného protrombínového komplexu (FEIBA)

60 j/kg i. V. každých 12 hodín 5. – 7. deň a každých 24 hodín 8. – 14. hodín. Podalo sa celkovo 205,6 mg rFVIIa a 65.000 j FEIBA-y. Evidentné zastavenie krvácania 18 hodín po zahájení liečby, následne len fokálne, chirurgicky ošetriteľné krvácanie. Za prvých 7 dní podané 11 TU erytrocytov. Pre edém postihnutej končatiny lymfodrenážna masáž s efektom, neskôr mobilizácia. 18. deň ešte bez evidentného vzostupu FVIII:C, 21. deň liečby FVIII: C = 16 % s ďalším progresívnym zvyšovaním. 36. deň normalizácia FVIII:C, CI = 0,56 BU. Detrahovaná dávka prednisonu aj cyklofosfamidu bez straty odpovede. Po normalizácii aktivity FVIII profylaxia heparínom.

Od 42. dňa opakovane nekrektómia a zavedenie vakuového odsávania rán.

Záver: Stav po fasciotómii pre krvácanie do mäkkých tkanív pri získanej hemofílii a vyžaduje intenzívnu starostlivosť s potrebou imunosupresívnej liečby, liečby krvácania a interdisciplinárnej spolupráce hematológa, chirurga a fyziatra. Plošný nákup koncentrátov koagulačných faktorov umožňuje dostupnosť extrémne finančne náročnej liečby krvácania.

Ako zabezpečiť bezproblémovú prevádzku laboratória?



Ak ide o rýchlosť a presnosť, nikto vám nedokáže poskytnúť lepšie nástroje.

Siemens Healthcare Diagnostics veľmi dobre chápe neustály tlak na zefektívňovanie pracovných postupov, rýchlejšie poskytovanie výsledkov a elimináciu chýb. Naše pokročilé testovacie systémy, IT konektivita a automatizačné riešenia vám umožnia pracovať efektívnejšie tak, aby ste lekárom mohli poskytovať informácie, ktoré nevyhnutne potrebujú pre zabezpečenie lepšej starostlivosti o pacienta. Začnite už dnes:

www.siemens.com/diagnostics-streamline

Answers for life.

SIEMENS