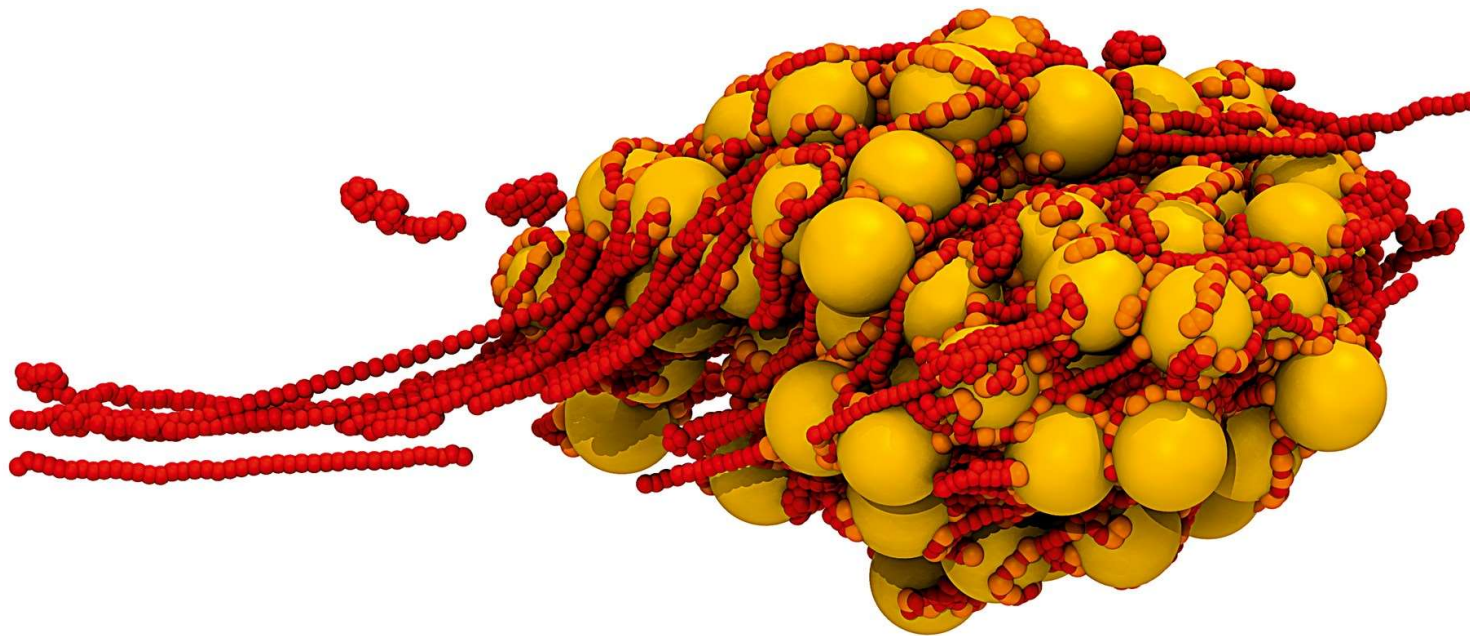


# Poruchy hemostázy



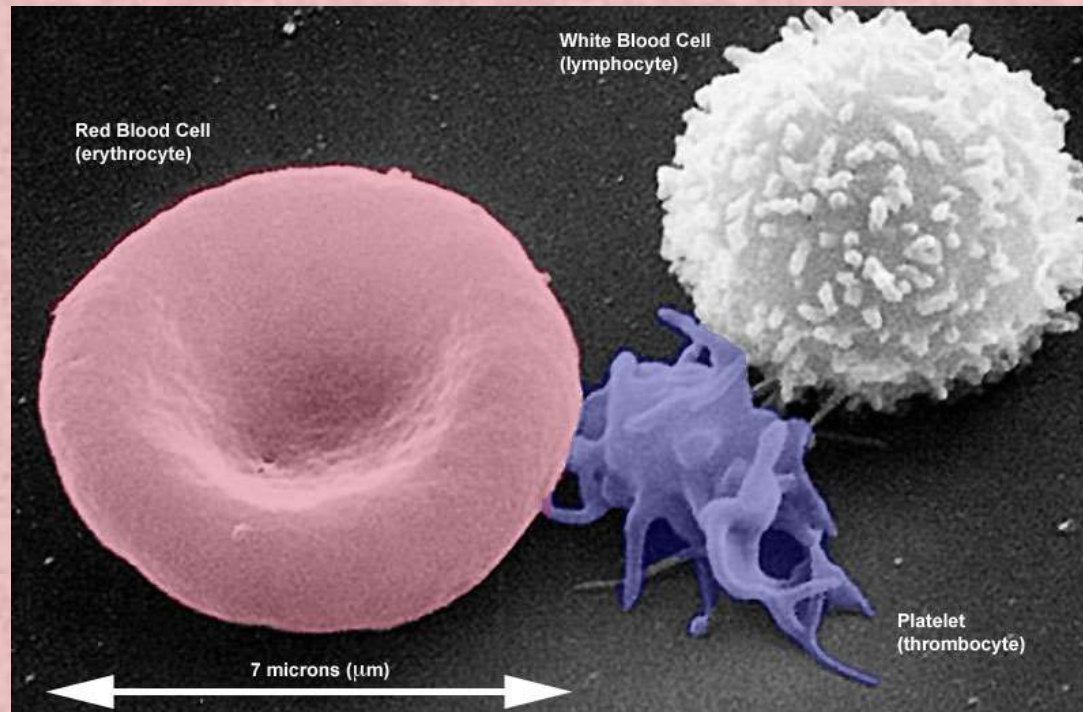
# Primární a sekundární hemostáza

- Primární (agregace a aktivace destiček)
  - Tvorba hemostatické zátky z trombocytů a jejich aktivace
  - Součástí je uvolnění vazokonstrikčních molekul
  - Význam zejm. při zástavě krvácení z kapilár, arteriol a venul
- Sekundární (koagulace)
  - Série reakcí koagulačních faktorů, které končí vznikem fibrinu
  - Význam zejm. pro velké cévy a pro zabránění protrahovaného krvácení
  - In vitro lze primární a sekundární hemostázu vyšetřovat odděleně
  - In vivo probíhají v těsné vazbě



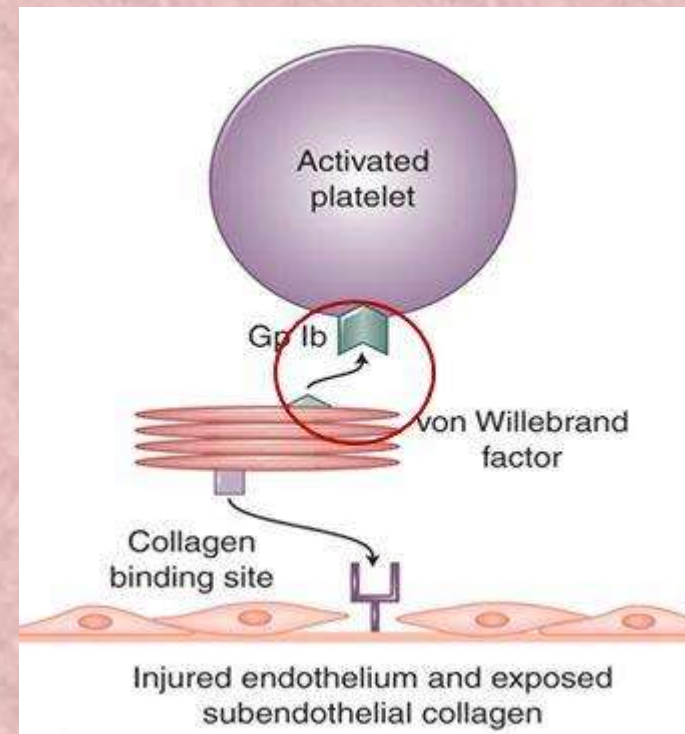
# Funkce trombocytů během hemostázy

- Adheze k poškozenému endotelu
- Skladování a uvolňování ADP a proteinů
- Agregace s jinými trombocyty
- Povrch pro koagulační reakce



# Primární hemostáza – adheze trombocytu

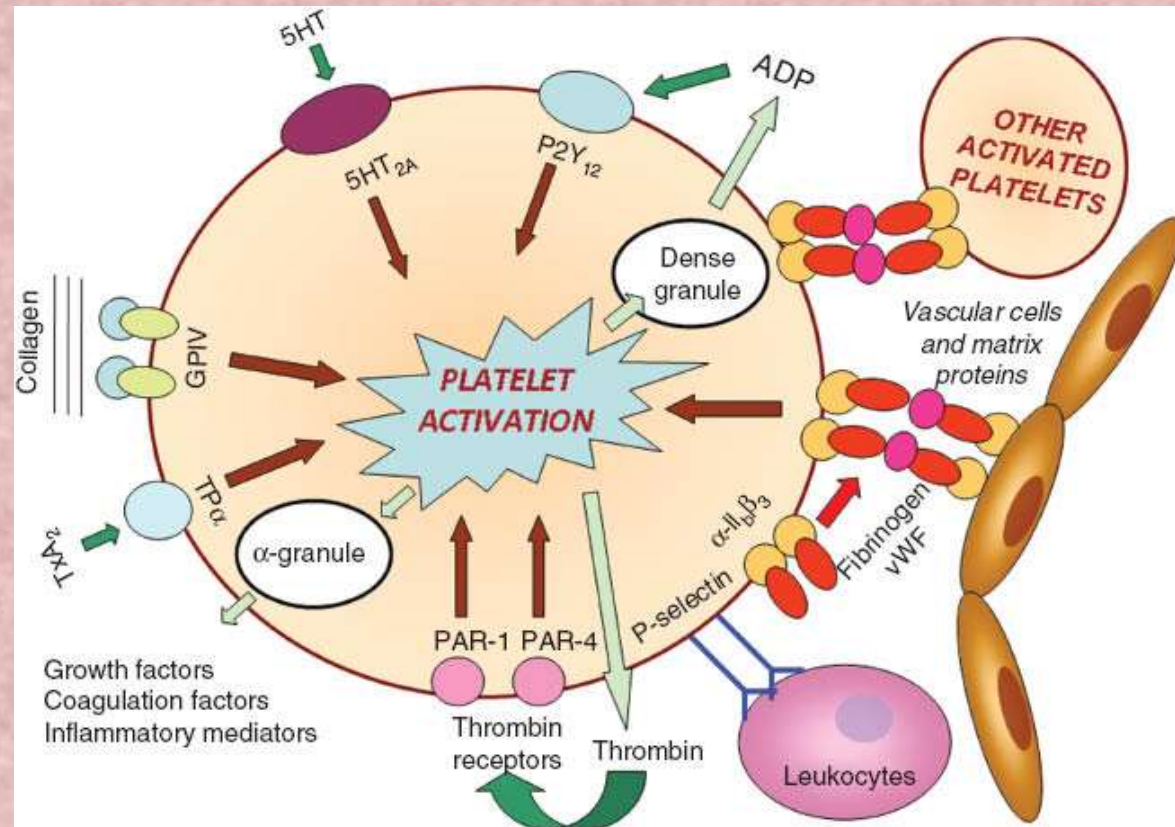
- Při poškození cévní stěny dochází k odkrytí kolagenu
- Kolagen na sebe váže protein von Willebrandův faktor (vWF)
- vWF po reakci s kolagenem mění konformaci a je schopen vazby s destičkovým receptorem glykoprotein 1b (GP 1b)





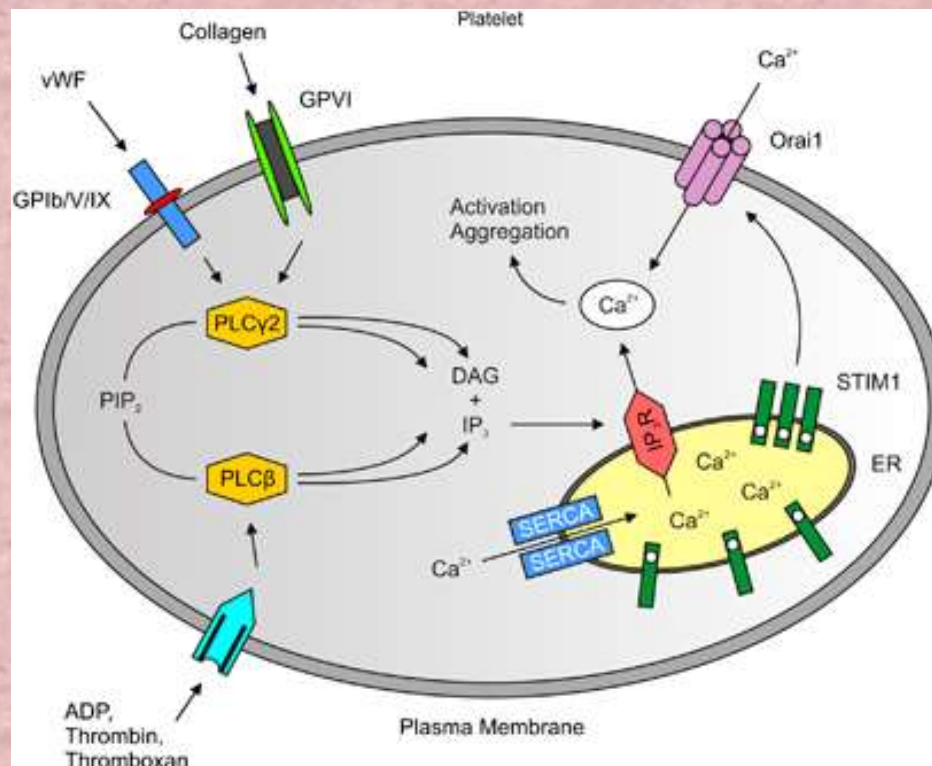
# Aktivace trombocytu – povrchové receptory a jejich ligandy

- GP 1b - vWF
- P2Y receptorová rodina - ADP
- P2X - ATP
- PAR receptory - trombin (vůbec nejsilnější aktivátor)
- TP receptory - tromboxan A<sub>2</sub>
- Různé glykoproteiny - kolagen



# Aktivace trombocytu – postreceptorová kaskáda

- Nejčastěji aktivace fosfolipázy C → štěpení  $\text{PIP}_2$  na  $\text{IP}_3$  a DAG
- Uvolnění  $\text{Ca}^{2+}$  z endoplasmatického retikula
- Některé receptory (P2X) jsou spřaženy s membránovými kanály pro  $\text{Ca}^{2+}$
- $\uparrow \text{Ca}^{2+}$  v cytoplasmě
- $\text{Ca}^{2+}$  pochází z endoplasmatického retikula i extracelulárního prostoru





# Inhibice aktivace trombocytu

- Indukována  $\uparrow$ cAMP nebo  $\uparrow$ cGMP
- Ty aktivují specifické proteinkinázy (PKA a PKG)
- PKA podporuje přesun  $\text{Ca}^{2+}$  z cytoplasmy do mikrosomů a do extracelulárního prostoru
- PKA i PKG také inhibují uvolnění  $\text{Ca}^{2+}$  z endoplasmatického retikula (mediované IP3)
- cAMP a cGMP jsou tvořeny cyklázami a odbourávány fosfodiesterázami

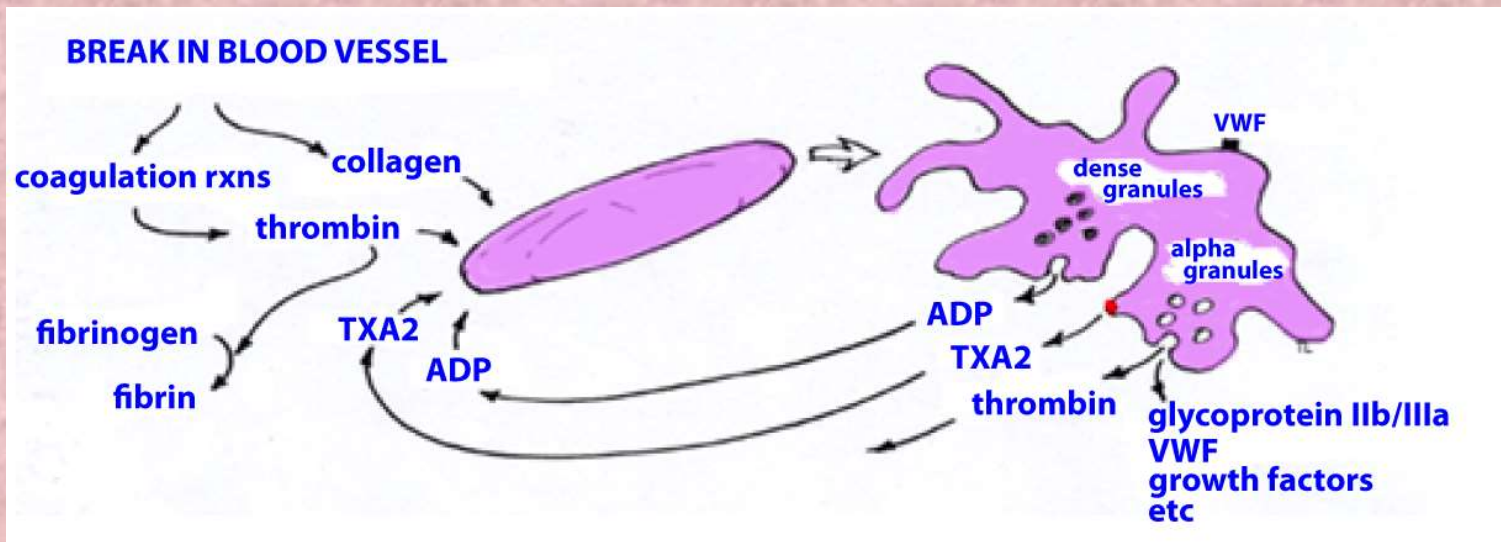
# Aktivátory a inhibitory adenylylcyklázy

- Aktivátory (tj. antiagregační)
  - Prostaglandiny D2, I2
  - Adenosin
- Inhibitory (tj. proagregační)
  - Prostaglandin E2
  - Katecholaminy (cestou  $\alpha_2$  receptorů)
  - ADP



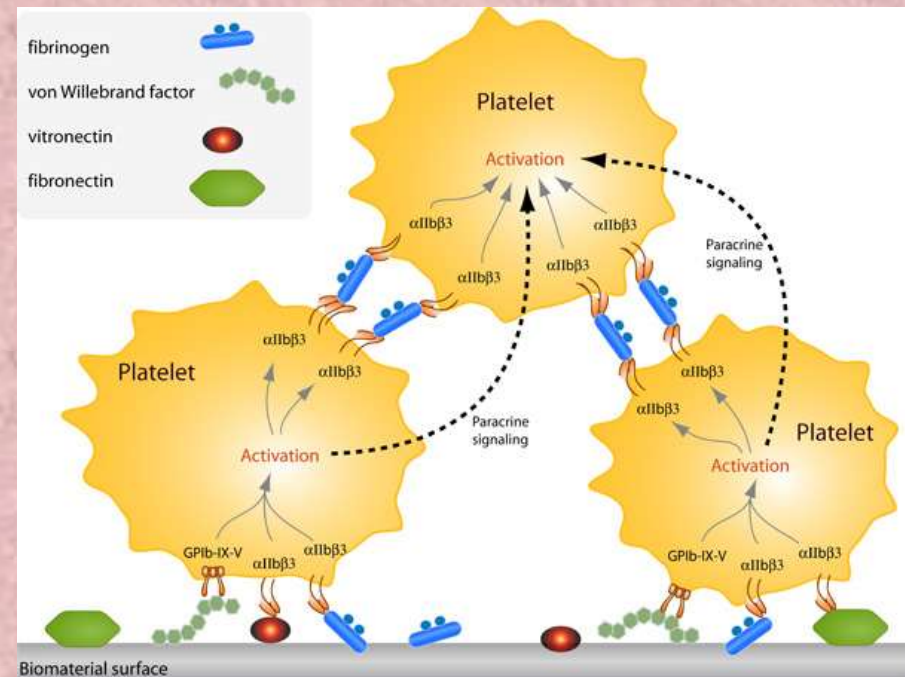
# Aktivovaný trombocyt

- Zvýšení koncentrace  $\text{Ca}^{2+}$  vede ke změně tvaru a degranulaci trombocytů
- V granulech jsou uskladněny trombogenní molekuly, jako ADP nebo trombin
- Dále je pomocí obou izoform cyklooxygenázy syntetizován TXA2 (destičkový aktivátor a silný vasokonstriktor)
- $\text{Ca}^{2+}$  také působí změnu konformace glykoproteinu IIb/IIIa (nejčtenější receptor na povrchu destiček) do aktivovaného stavu
- Aktivovaný trombocyt na povrchu vystavuje negativně nabitý fosfatidylserin, a tím spouští koagulační kaskádu



# Agregace

- Aktivované GP IIb/IIIa (= integrin  $\alpha$ IIb $\beta$ 3) váží cirkulující molekuly fibrinogenu
- Ten tak slouží jako „lepidlo“ mezi dvěma destičkami
- Alternativní (méně důležitá) cesta využívá jako „lepidlo“ vWF (za patologických situací tak fungují zejm. jeho multimery)



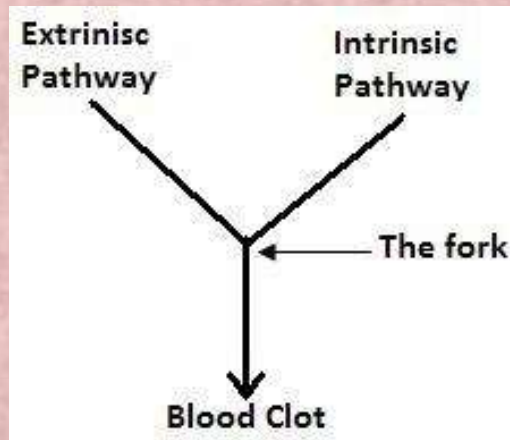


# Agregační testy

- Nespecifické: doba krvácení (in vivo)
- Počet trombocytů v  $\mu\text{l}$  krve
- Měření průchodu světla (LTA) vs. měření impedance
- Měří se buď maximální rychlost agregace destiček, nebo integrál křivky za 1 minutu (čím víc, tím rychlejší agregace) po přidání činidla
  - kyselina arachidonová
  - ADP
  - agonista trombinového receptoru
  - agonista Gp1b
  - kolagen

# Koagulace

- Může být spuštěna v zásadě 2 mechanismy:
  - 1) Tkáňový faktor („vnější dráha“)
  - 2) Kontakt s negativně nabitým povrchem („vnitřní dráha“)



tyto dráhy jsou dobře definovány in vitro, ale ne in vivo (mají tedy spíše diagnostický než fyziologický význam)



# Reaktanty a katalyzátory koagulačních reakcí

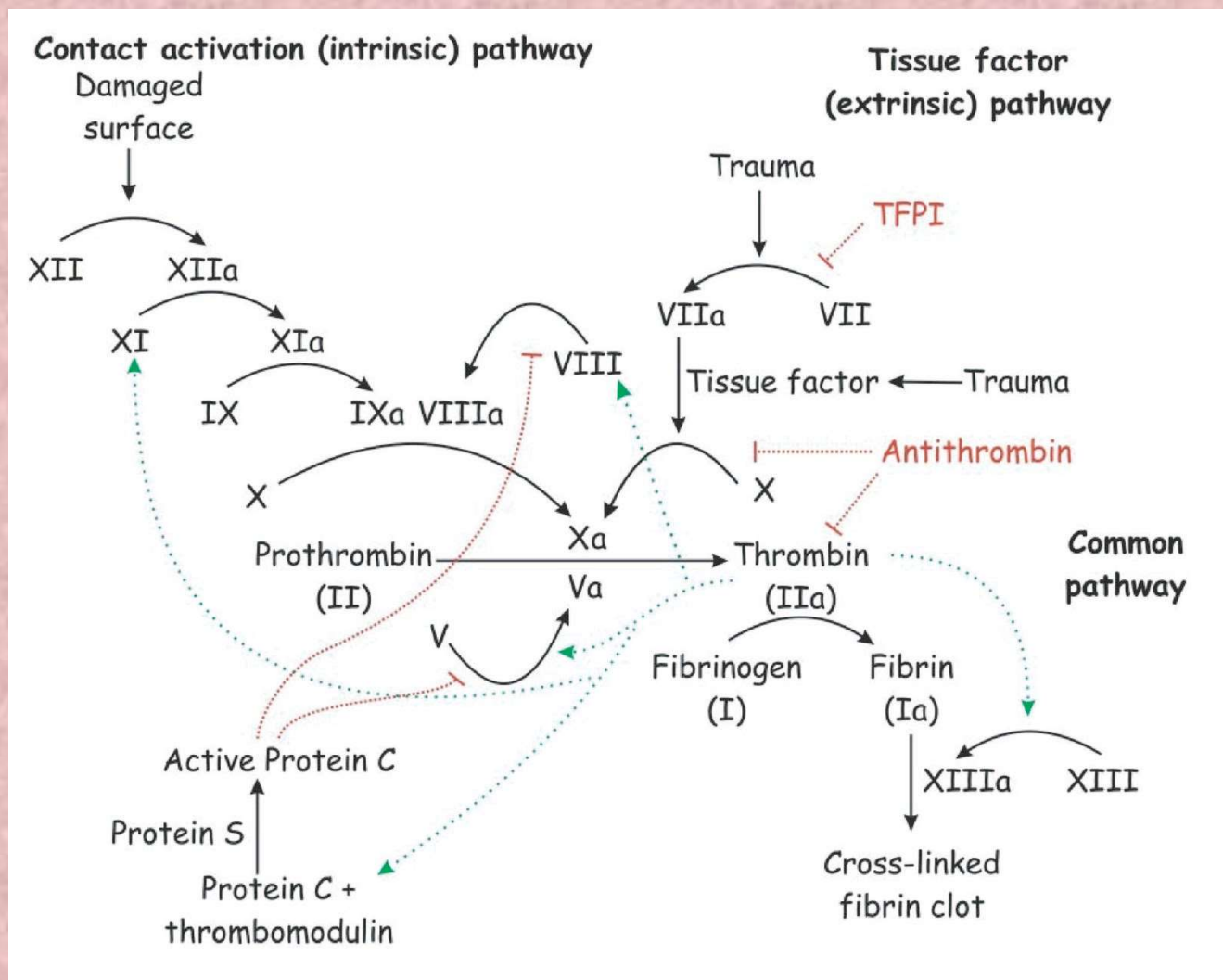
Většina koagulačních reakcí má následující složky složky:

- 1) Aktivovaný enzym – serinová proteáza (IIa, VIIa, IXa, Xa, XIa, protein C, plasmin, tPA)
- 2) Kofaktor – přikládá k sobě enzym se substrátem (TF, Va, VIIIa, protein S, TM, fibrin)
- 3)  $\text{Ca}^{2+}$
- 4) Záporně nabitý povrch (urychluje reakci zvýšením koncentrace reaktantů)
- 5) Substrát (jiný faktor)

Výjimkou je trombin

- pro většinu reakcí nepotřebuje kofaktor

# Koagulační kaskáda in vitro



Ale: kontaktní systém není pro koagulaci nezbytný (ovšem koagulační faktory vnitřní cesty počínaje XI ano)

Faktor XII má ambivalentní funkci – zároveň aktivací plasminu podporuje fibrinolýzu

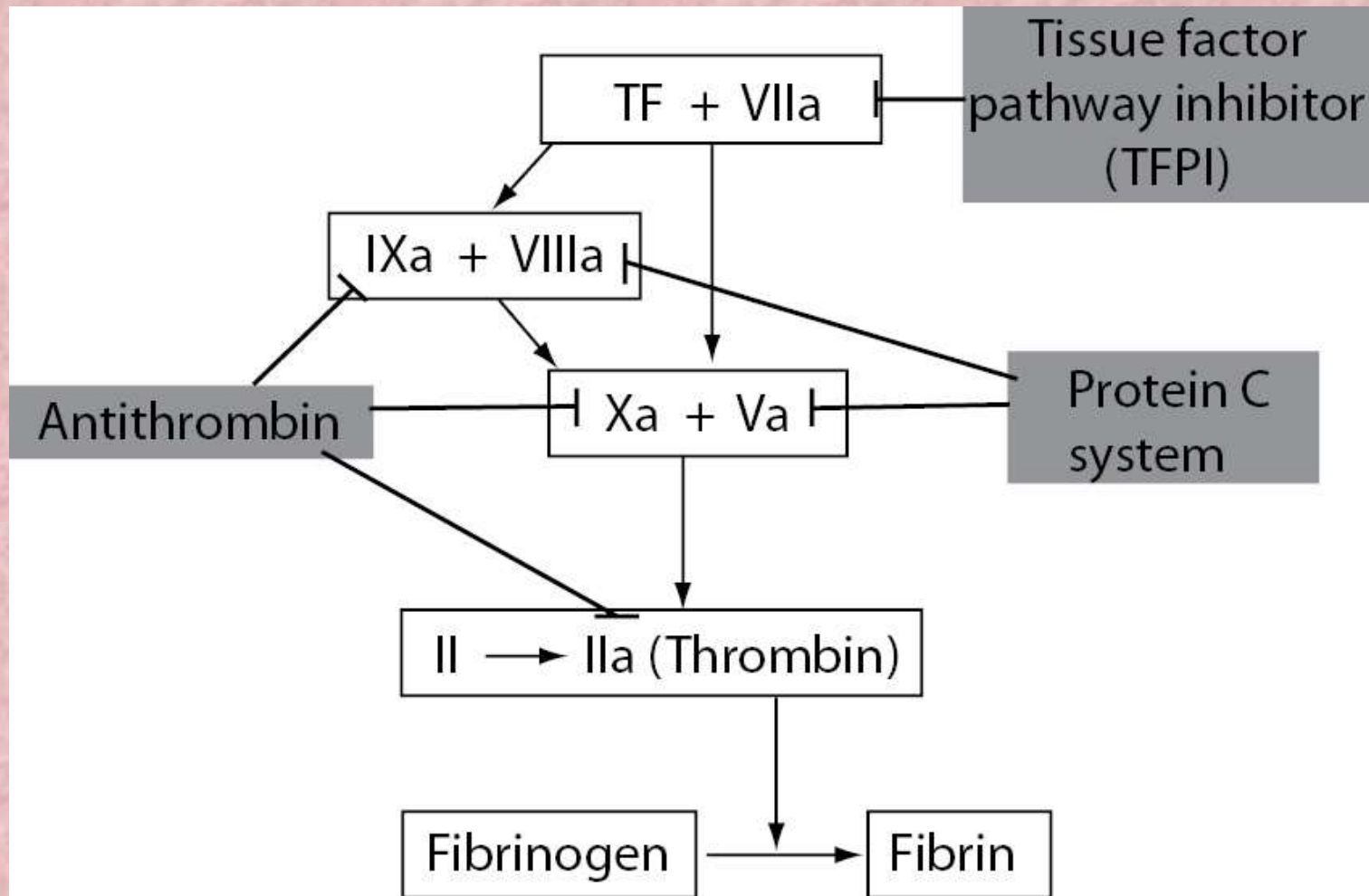
Kontaktní systém (HMWK, faktor XII) se také uplatňuje během zánětu

Koagulační faktory jsou obvykle serinové proteázy nebo jejich kofaktory



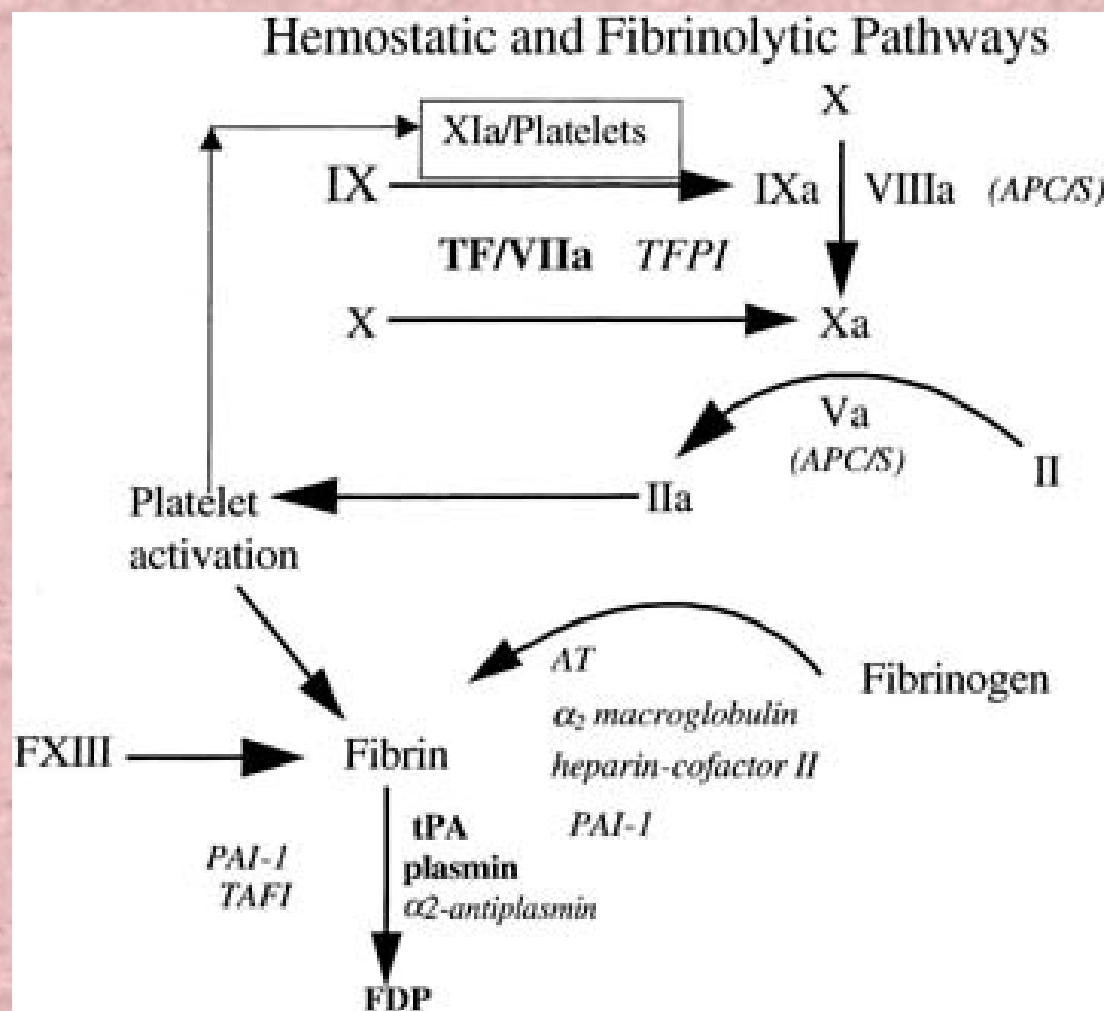
# Současný model in vivo

(iniciace kaskády)



# Role faktorů VIII, IX a XI

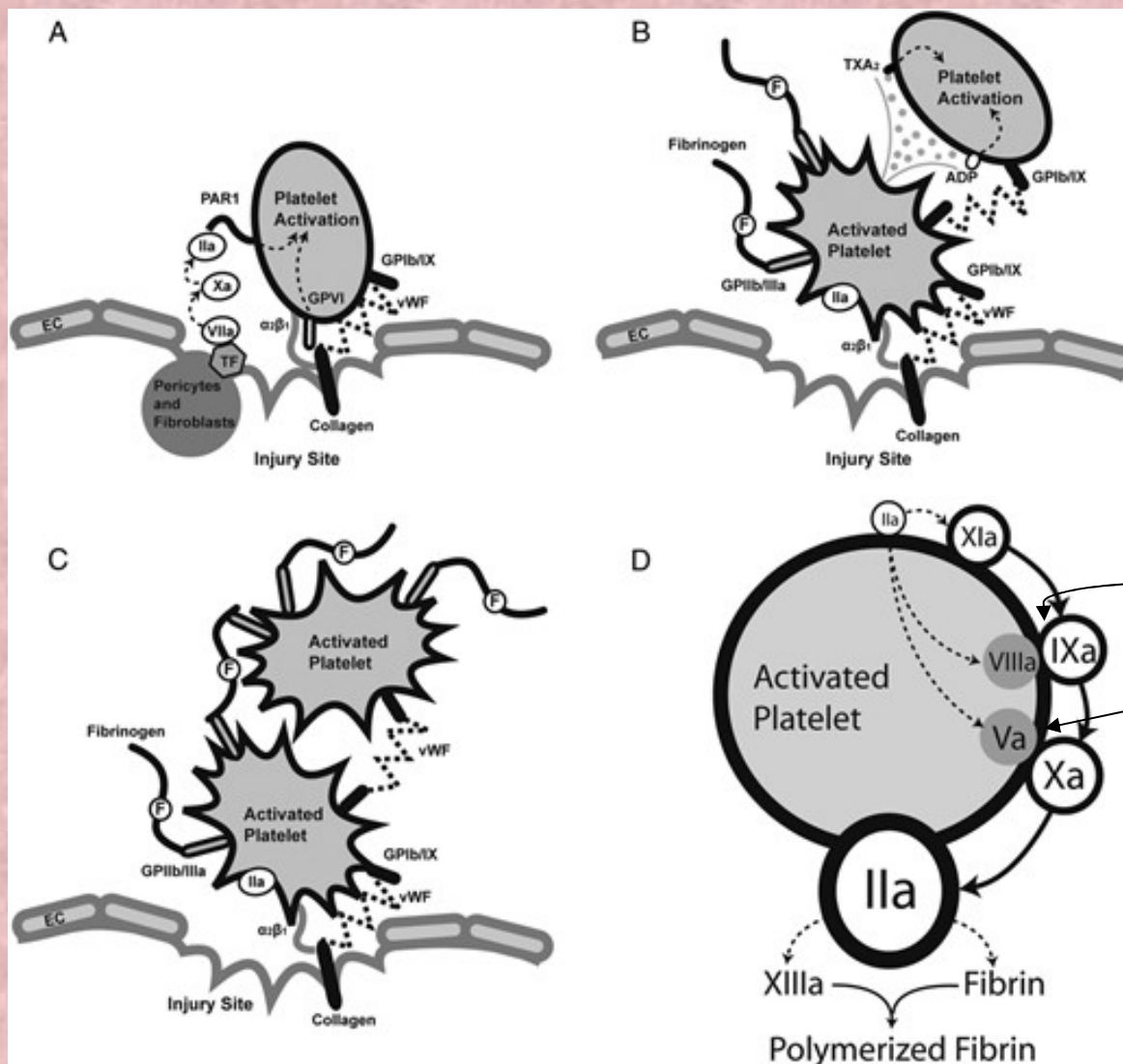
(amplifikační/propagační fáze)





# Role destiček při koagulaci

iniciace koagulace a aktivace destičky



aktivace susedných destiček, uvolnění trombinu

agregace destiček

„tenázový komplex“  
„protrombinázový komplex“  
propagace koagulace

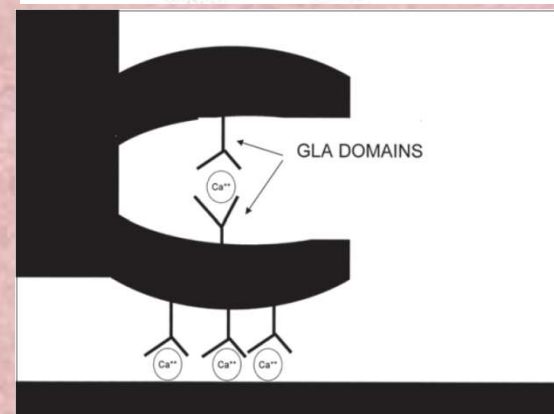
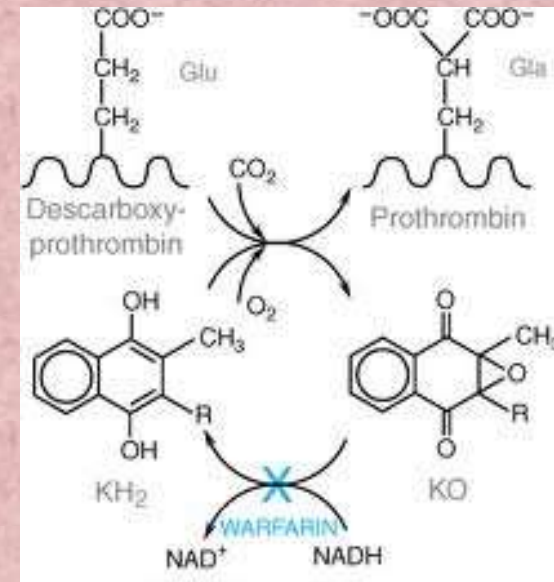
# Tkáňový faktor (TF, faktor III)

- Membránový protein vyskytující se na membránách všech buněk mimo endotelu a cirkulujících krvinek
- Za fyziologických podmínek se tak TF nedostává do kontaktu s koagulační kaskádou
- Při poškození cévní výstelky (trauma, bakteriální toxiny...) dochází ke kontaktu faktoru TF s faktorem VII a spuštění koagulační kaskády
- Ke spuštění je nutný aktivovaný faktor VIIa (v malém množství v cirkulaci), který v komplexu s TF katalyzuje aktivaci dalších komplexů TF-VII
- Tromboplastin = TF + fosfolipidy; parciální tromboplastin = jen fosfolipidy



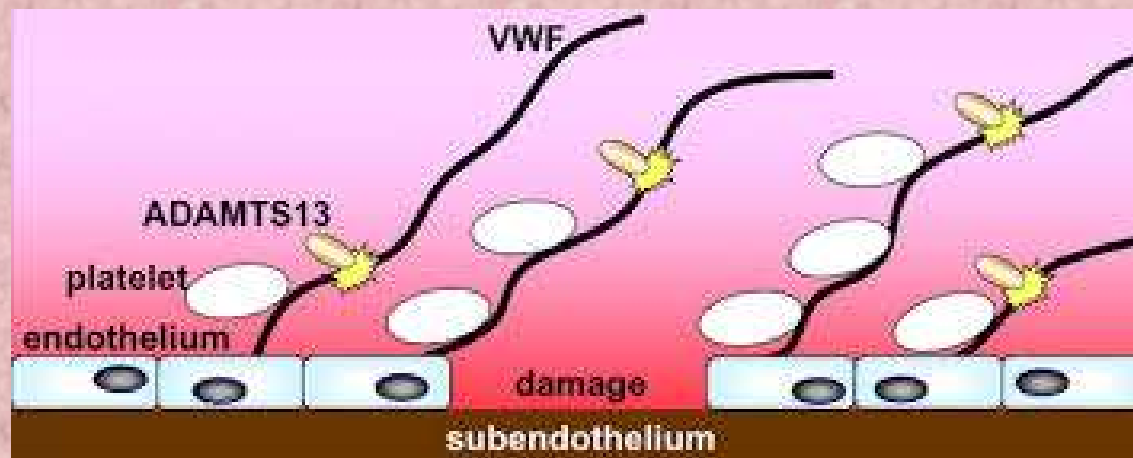
# K-dependentní faktory a vazba $\text{Ca}^{2+}$

- Faktory II, VII, IX, X a protein C mají na svém N konci zbytek kyseliny gama-karboxyglutamové (Gla)
- Ten vzniká z glutamátu působením vitamínu K
- Gla domény působí jako cheláty a vážou  $\text{Ca}^{2+}$
- Vážou se tak na záporně nabitě fosfolipidové membrány a mění konformaci proteinů



# Faktor VIII a vWF

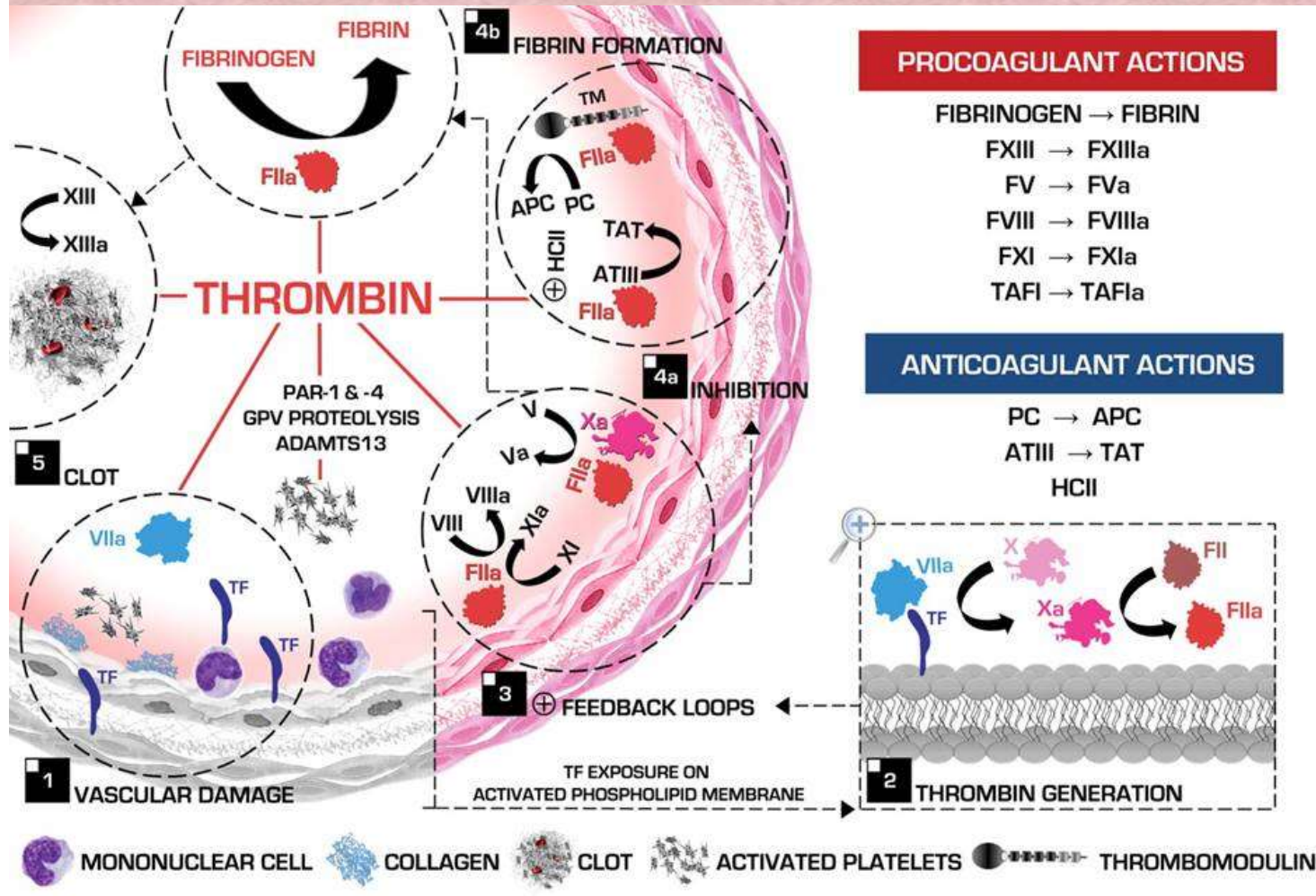
- vWF zodpovídá za adhezi trombocytů
- Vedle toho je i plasmatickým nosičem faktoru VIII, který je bez něho rychle degradován



ADAMTS 13 – proteáza štěpící multimery vWF



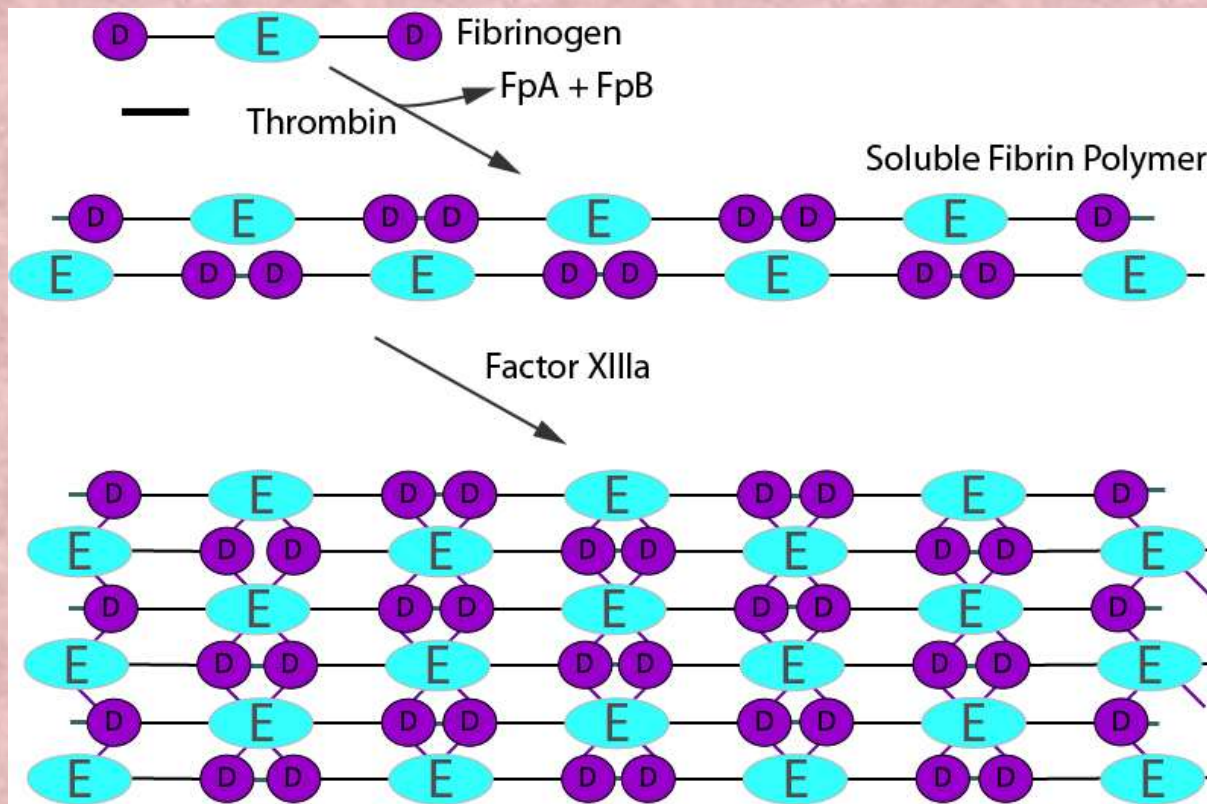
# Funkce trombinu



Hlavní funkcí faktoru XI je pozitivní zpětná vazba při produkci trombinu (koagulace se udržuje i poté, co dojde TF – fáze propagace)

# Polymerizace fibrinu

- Trombin umožňuje polymerizaci cirkulujícího fibrinogenu do fibrinových vláken odštěpením terminálních fibrinopeptidů A a B (vzniklé monomery fibrinu pak za přítomnosti  $\text{Ca}^{2+}$  spontánně polymerizují ve fibrinové vlákno)
- Ke tvorbě příčných můstků je třeba aktivovaného faktoru XIII (aktivován trombinem)





# Inhibice koagulace

## 1) TFPI

- produkován endotelem
- tvoří komplex faktorem Xa, ten je tak inhibován
- komplex reaguje s komplexem TF-VIIa, což zastaví tvorbu faktoru IXa a Xa touto cestou (pokračuje smyčka přes faktor XI)

## 2) Protein C s kofaktorem proteinem S

- váže se na faktory Va a VIIIa, které štěpí a deaktivuje
- protein C je aktivován za přispění trombomodulinu (TM, produkován endotelem)
- protein S je v plazmě volný nebo vázaný na transportní protein C4B
- poměr mezi volným a vázaným proteinem S (normálně cca 40%) je citlivým regulátorem koagulace

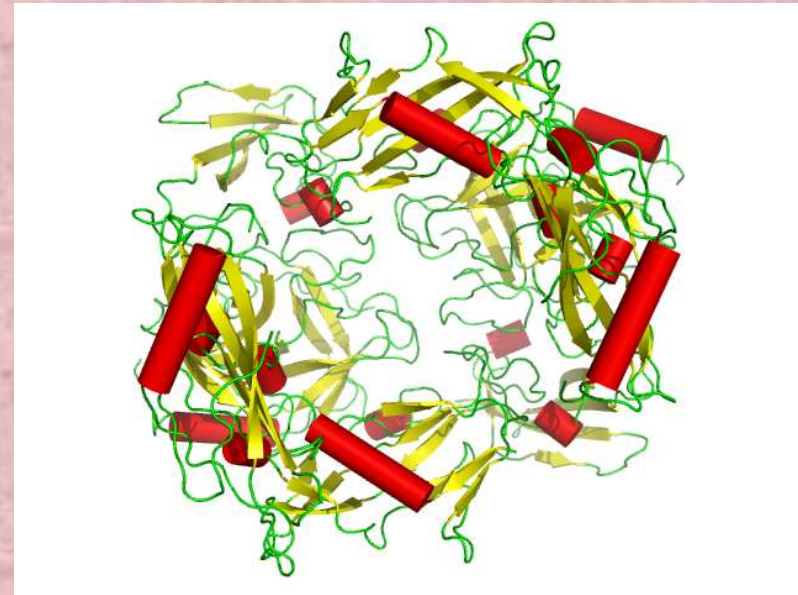
## 3) Antitrombin III

- inaktivuje všechny serinové proteázy koagulační kaskády
- jeho účinek je výrazně zesílen polysacharidy heparanem a heparinem (endogenním nebo exogenním)
- Heparin a příbuzné molekuly jsou inhibovány destičkovým faktorem 4 (PF4), uvolňovaným z aktivovaných trombocytů



# Fibrinolýza

- Zajišťována plazminem
  - serinová proteáza
  - V cirkulaci ve formě neaktivního plazminogenu
  - Po konverzi na plazmin štěpí fibrin na degradační produkty fibrinu (FDP)
  - Diagnosticky jsou z nich nejdůležitější D-dimery
- Plazminogen je aktivován tkáňovým aktivátorem plazminogenu (tPA) – secernován endotelem, anebo urokinázou (UK, uPA) – secernována epitelem
- Plazmin je přítomen v krevní sraženině ve vazbě na fibrin

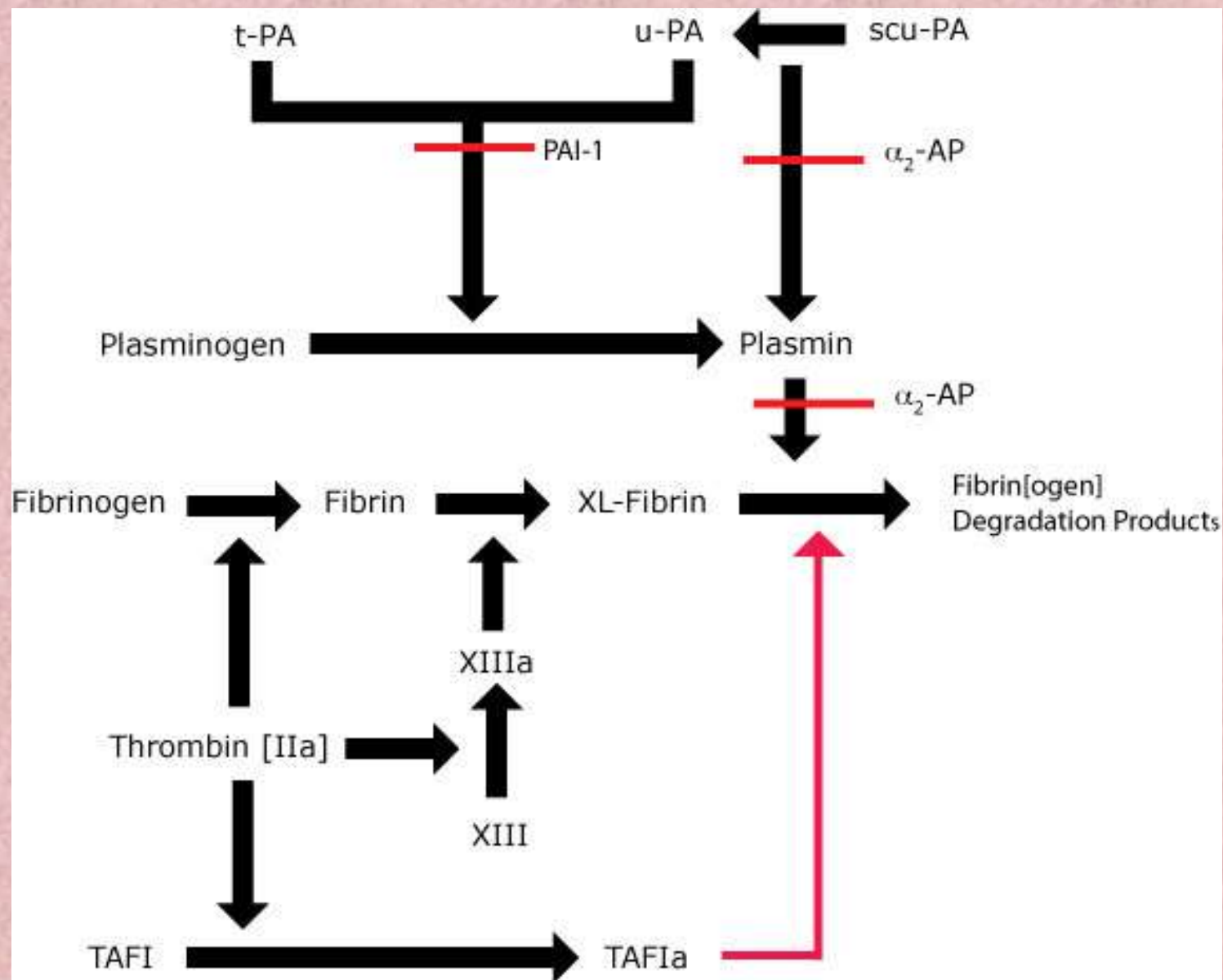


Molekula plazminu

# Inhibice fibrinolýzy

- Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) – inhibuje tPA
- $\alpha_2$ -antiplazmin – štěpí volný plazmin
  - ale ne vázaný na fibrin
- Během fibrinolýzy se uplatňuje plazmin vázaný v krevní sraženině a tPA z blízkých endoteliálních buněk
- V případě úniku plazminu nebo tPA do cirkulace jsou tyto rychle inaktivovány PAI-1 a  $\alpha_2$ -antiplazminem
  - Fibrinolýza tak zůstává omezena na sraženinu

# Fibrinolýza - přehled



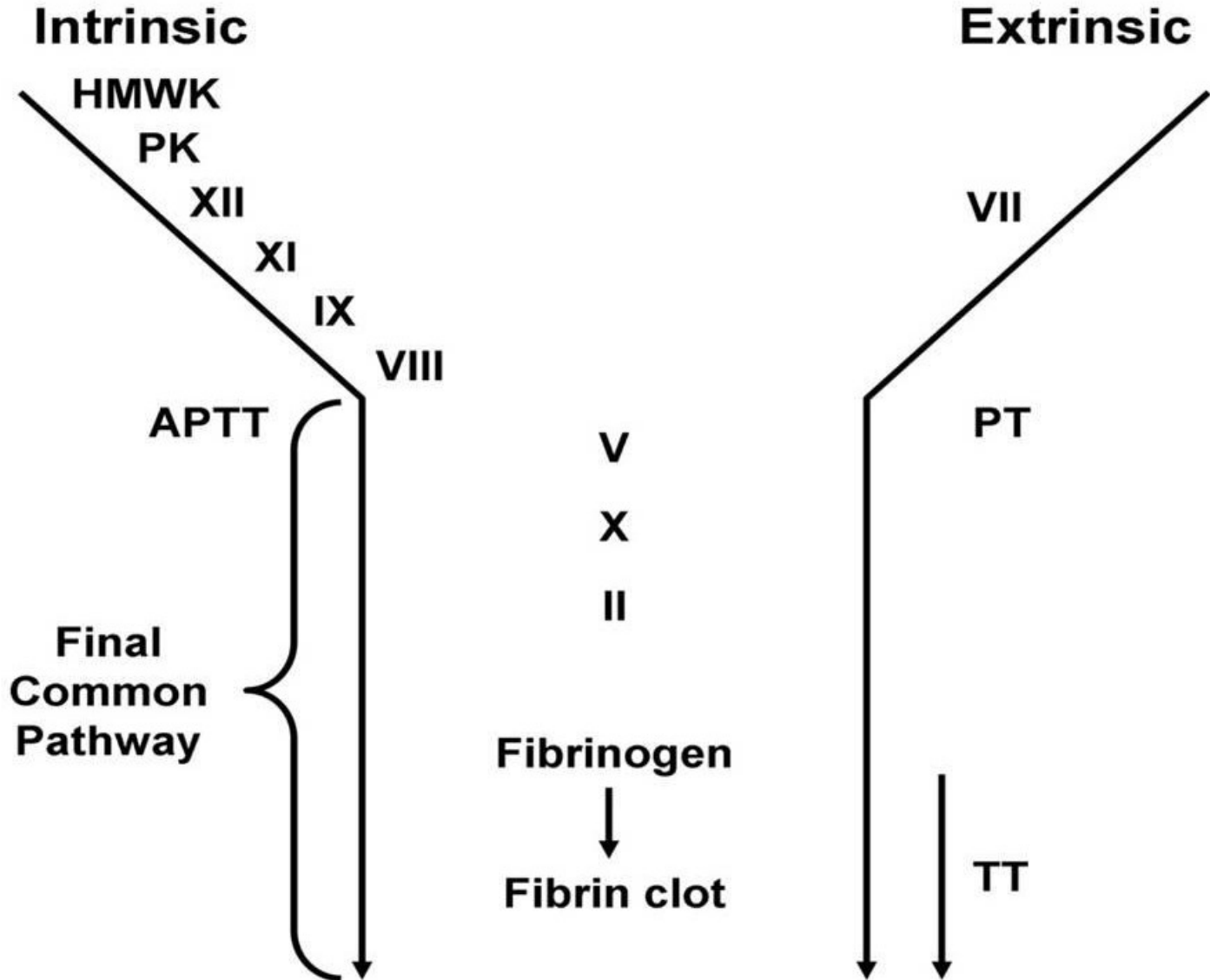


# Vyšetření koagulační kaskády

- **PT** – protrombinový čas [s]
  - do dekalcifikované plasmy je přidán TF (faktor III) a Ca
  - měří funkci vnější cesty (monitorace účinku warfarinu)
  - je znám také jako Quickův test
- **aPTT** – aktivovaný parciální tromboplastinový čas [s]
  - přidavkem Ca, kaolinu a kefalínu (fosfolipid) je aktivován faktor XII
  - měří funkci vnitřní cesty (monitorace účinku heparinu)
- **TT** – trombinový čas [s]
  - přidavkem trombinu a Ca je aktivován fibrinogen
  - měří konverzi fibrinogenu na fibrin

Pozn.: PT se někdy vyjadřuje jako tzv. international normalized ratio (INR), bezrozměrné, norma je 1

# aPTT, PT, TT



# Praktikum

anestezie



+ heparin 4U/kg

- 1) preparace v. jugularis - aplikace 2ml hypotonického roztoku
- 2) laparotomie - ligatura v. cava caud.
- 3) torakotomie - punkce srdeční komory – odběr
- 4) excise podvázaného segmentu

- 1) váha trombu
- 2) aPTT

- 1) preparace v. jugularis - aplikace 2ml hypotonického roztoku
- 2) laparotomie - ligatura v. cava caud.
- 3) torakotomie - punkce srdeční komory – odběr
- 4) excise podvázaného segmentu

- 1) váha trombu
- 2) aPTT

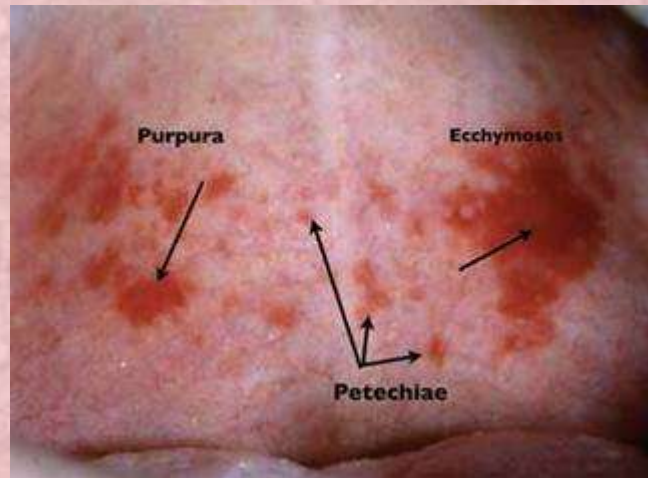


# Poruchy hemostázy

- Hypokoagulační stavy
  - Poruchy primární hemostázy
  - Poruchy sekundární hemostázy (koagulopatie)
  - Smíšené poruchy
- Hyperkoagulační stavy (trombofilie)
- Kombinované (TTP, DIC)

# Poruchy primární hemostázy

- Buď poruchy na úrovni cévní stěny (vaskulopatie), nebo trombocytů (trombocytopenie/trombocytopenie)
- Hlavní klinickou manifestací jsou petechie



- Typicky prodloužený čas krvácení (ale málo specifické)
- Často také epistaxe, hematurie, menorrhagie, krvácení z dásní či do GIT



# Vaskulopatie - příklady

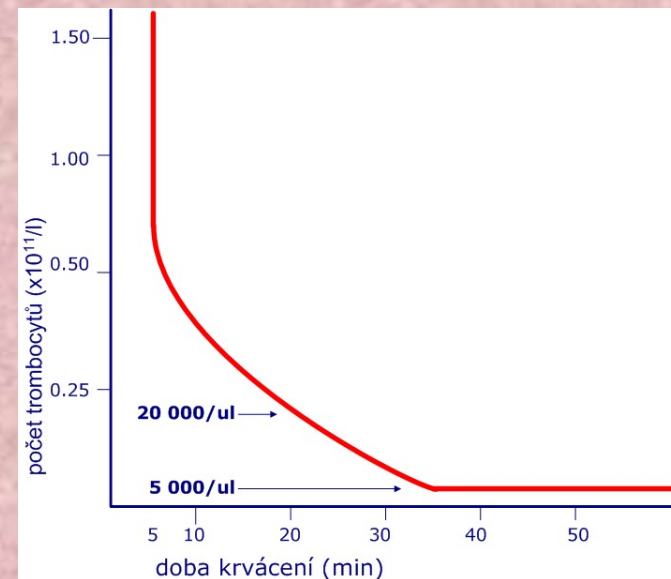
- vrozené
  - telangiectasia hereditaria (m. Rendu-Osler)
    - AD, oslabení úseků stěny cév → teleangiektázie (kůže, sliznice, plíce, urogenitální trakt)
  - Ehlers-Danlos a Marfanův syndrom
    - defekt struktury pojiva (kolagen)
  - m. Kasabach-Merrit
    - Cévní malformace se stagnací krve → DIC
- získané
  - senilní purpura
  - bakteriální toxiny (spála, spalničky)
  - karence vit. C (scorbut)
  - imunokomplexy (Henoch-Schönleinova purpura)





# Trombocytopenie

- Normální koncentrace trombocytů je cca 150 000-450 000/ $\mu$ l
- Klinicky manifestní je trombocytopenie až pod cca 50 000/ $\mu$ l
- Pod 20 000/ $\mu$ l spontánní krvácení
- Příčiny:
  - 1) Porucha produkce (aplázie, myelodysplázie → myelofibróza)
  - 2) Zvýšená konzumpce (TTP/HUS, DIC)
  - 3) Destrukce imunitním systémem (ITP, systémové autoimunitní choroby, lékově navozená trombocytopenie)
  - 4) Porucha distribuce (hypersplenismus)



# Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)

- Součást spektra trombotických mikroangiopatií (spolu s hemolyticko uremickým syndromem, HELLP syndromem v těhotenství a lékovým HUS)
- Společným rysem jsou trombotické okluze malých cév s následnou trombocytopenií a hemolytickou anémií
- Patogeneze nejasná
- U klasické TTP se předpokládá vliv velkých multimerů vWF, které mohou spustit agregaci bez předchozí vazby na kolagen
- Multimery vWF jsou normálně štěpeny proteázou ADAMTS13
- Pacienti s klasickou formou TTP mají proti ADAMTS13 autoprotilátky

# Trombocytopatie

## – Vrozené:

- porucha adheze a agregace
  - Bernard-Soulierův syndrom (porucha receptoru GP Ib)
  - Glanzmannova trombastenie (porucha receptoru GP IIb-IIIa)
- porucha degranulace
  - Heřmanského-Pudlákův syndrom
  - Chédiak-Higashiho syndrom

## – Získané:

- paraproteinémie (Ig mohou inhibovat vazbu fibrinogenu na trombocyty)
- selhání ledvin (akumulace kys. guanidinjantarové a fenolů)
- dysfunkce při myeloproliferaci
- lékově navozená trombocytopatie (což je obvykle účel léčby)





# von Willebrandova nemoc

- Nedostatek nebo špatná funkce vWF v plazmě
- Porucha primární i sekundární hemostázy
- Několik typů:
  - Typ 1 – nedostatek cirkulujícího vWF
  - Typ 2 – porucha funkce vWF
    - různé podtypy
    - u typu 2N chybí vazebné místo pro fVIII, tedy manifestace jako hemofilie
  - Typ 3 – chybění vWF a faktoru VIII
  - Pseudo-vW nemoc – porucha GP Ib → zrychlené odstraňování cirkulujícího vWF

# Poruchy sekundární hemostázy

- Poruchy koagulačního systému
- Typicky krvácení do tělních dutin, orgánů, retroperitonea, kloubů, svalů



- Příznaky: kloubní deformity, útlak nervů hematodem



# Množství a redundance jednotlivých faktorů (potřebných pro normální hodnoty koagulačních testů)

*Table 6.2. Rare factor deficiencies*

Factor	Plasma Concentration	Level Needed for Hemostasis	Half-Life (hours)	Therapy
I	200-400 mg/dl	100 mg/dl	120	Cryoprecipitate
II	10 mg/dl	25%	50-80	Plasma
V	1 mg/dl	20-25%	24	Plasma, platelets
VII	0.05 mg/dl	15%	6	Plasma, rVIIA
VIII	0.01 mg/dl	100%	12	Concentrate, desmopressin
IX	0.3 mg/dl	100%	24	Concentrate
X	1 mg/dl	10-20%	25-60	Plasma, estrogens
XI	0.5 mg/dl	40-60%	40-80	Plasma
XIII	1-2 mg/dl	1-3%	150	Plasma
Alpha <sub>2</sub> antiplasmin	5-7 mg/dl	30% (?)	48	Antifibrinolytic agents
Plasminogen activator 1	0.005 mg/dl			Antifibrinolytic agents



# Vrozené koagulopatie

## – hemofilie A (Xq-chromozom vázaná) – defekt fVIII

- fVIII je kofaktor při aktivaci fX na fXa v reakci katalyzované fIXa
- snížení koncentrace až na 25% normálu nepůsobí symptomatickou koagulační poruchou, snížení na 25-1% mírná forma, <1% těžká forma
- >150 bodových mutací v fVIII genu – velká fenotypová variabilita!!!
- prevalence v mužské populaci 1:5000 až 1:10000

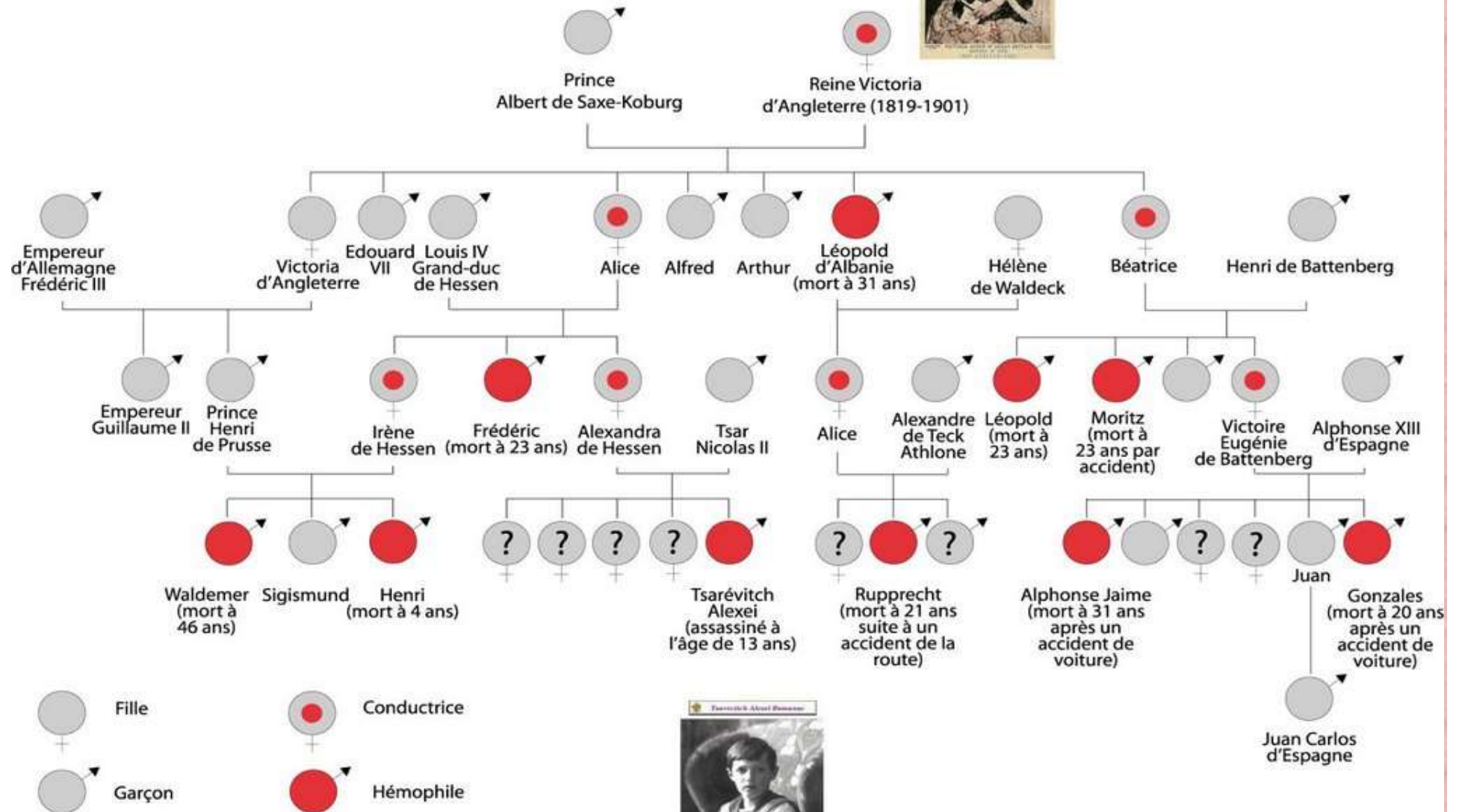
## – hemofilie B (Xq-chromozom vázaná) – defekt fIX

- prevalence 10x menší než hemofilie A
- >300 bodových mutací v fIX genu (85% bodové, 3% krátké delece a 12% rozsáhlé delece)

## – defekty ostatních faktorů

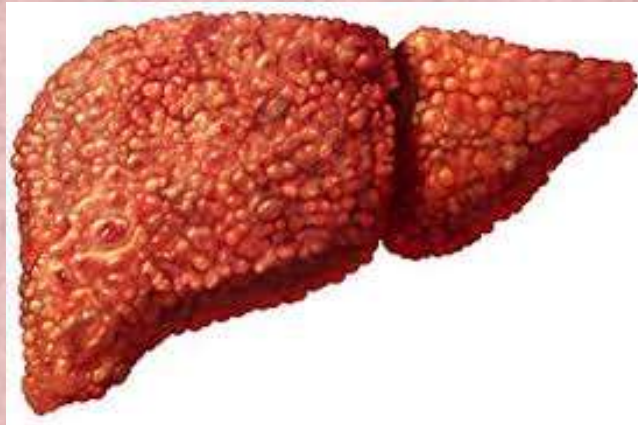
- vzácné, většinou autosomálně recesivní, klinicky manifestní poruchy jen při těžkém deficitu
  - hemofilie C (defekt fXI) – Aškenazy a iráčtí Židé, autosomálně recesivní, dvě kauzální mutace
    - » Na rozdíl od hemofilie A a B, není jasná korelace mezi závažností a koncentrací cirkulujícího fXI
  - dysfibrinogénie (defekt fI)
  - defekt  $\alpha_2$ -antiplazminu
  - atd...

# Hémophilie A : historique



# Získané koagulopatie

- Nejčastěji jaterní selhání (koag. faktory se tvoří v játrech – navíc i trombocytopenie při nedostatku trombopoetinu)



- Malabsorpce vitamínu K
- DIC
- Antikoagulační terapie (předávkování zvl. často u warfarinu – inhibuje redukci vit. K)

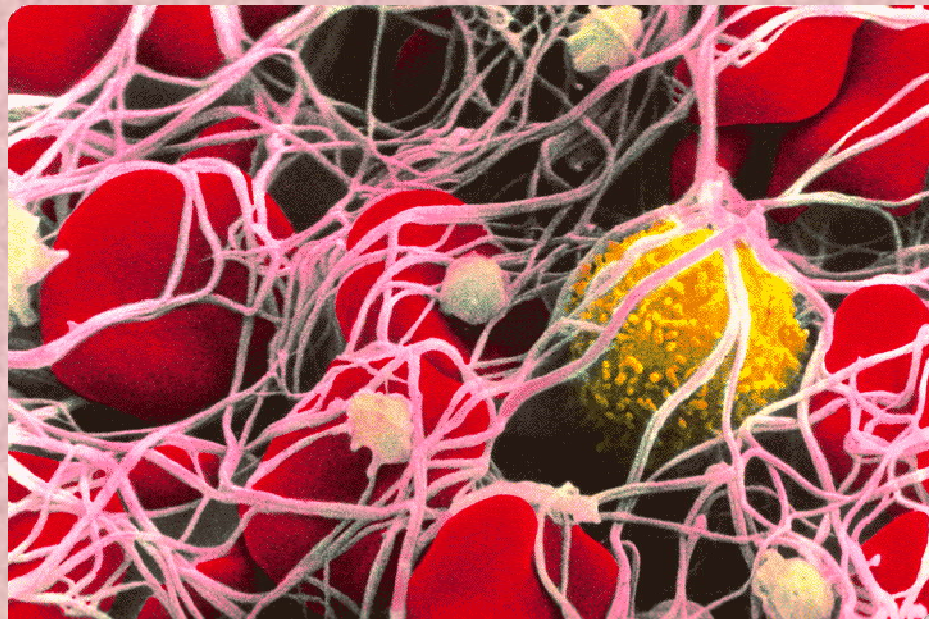


## Diseminovaná intravaskulární koagulopatie (DIC)

- Kombinace nadměrné a nedostatečné koagulace
- Jedná se o klinickou manifestaci nepřiměřené aktivace trombinu
- Na počátku je obvykle systémová expozice TF
- 2 fáze:
  - 1) Tvorba mikrotrombů (s lokální ischemií)
  - 2) Vyčerpání koagulačních faktorů a orgánové krvácení

# Příčiny DIC

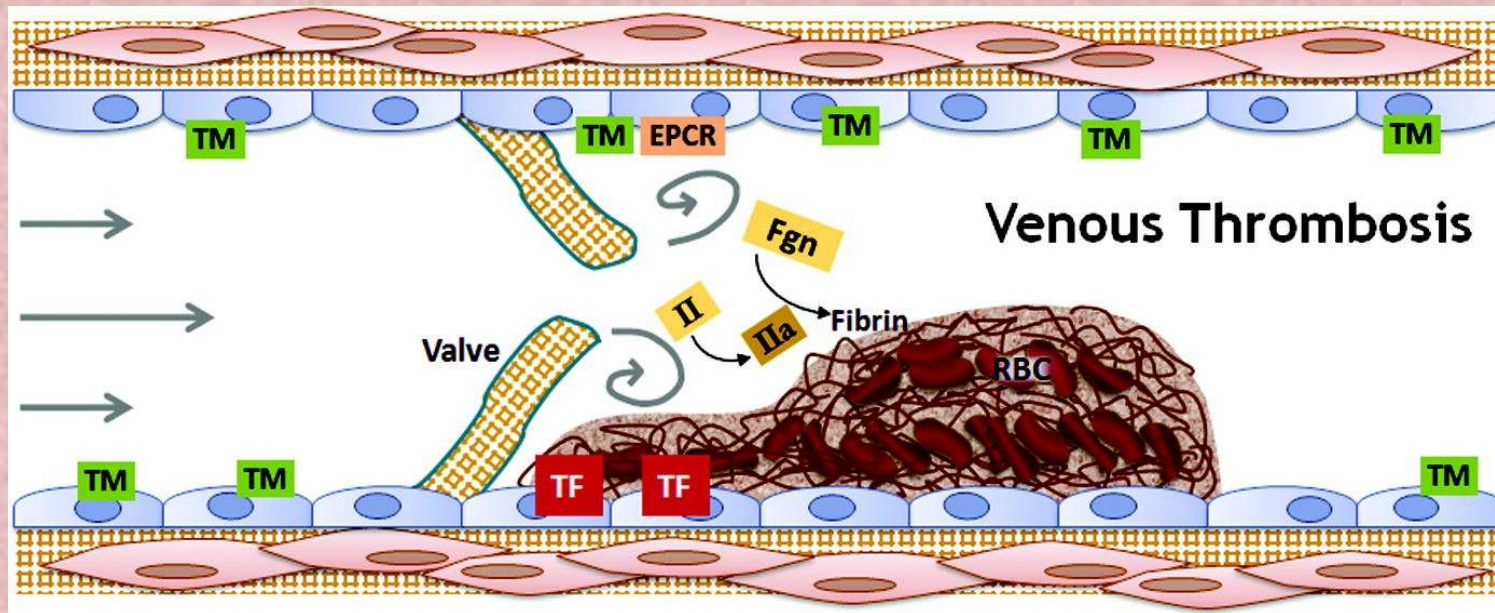
- Leukémie
- Solidní tumory
- Infekce, sepse
- Šok
- Těhotenské komplikace (embolizace plodové vody)
- Těžké úrazy
- Hemolýza
- Autoimunitní nemoci
- TTP/HUS
- M. Kasabach-Merrit





# Hyperkoagulace a trombóza

- Patologická aktivace hemostázy v cévním řečišti nebo v srdečních dutinách (X hemostatická zátka)
- Může vést k okluzi postižené části cévního řečiště a/nebo embolizaci a okluzi na vzdálených místech
- Pokud trombus vznikne v žilním systému (nejčastěji), embolizuje do plic

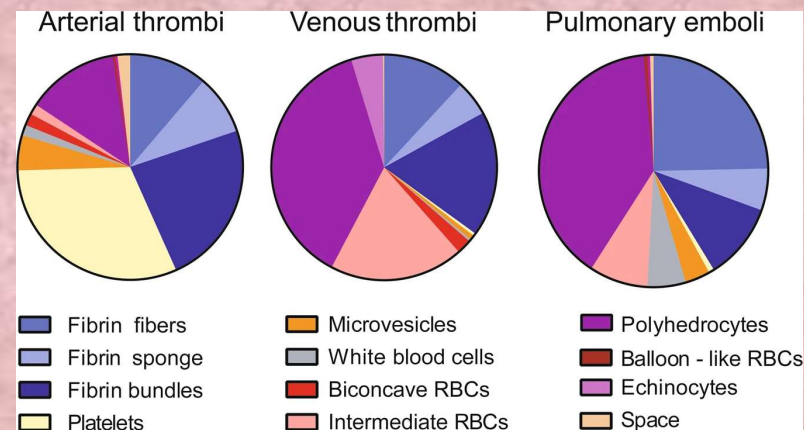


EPCR – endothelial protein C receptor



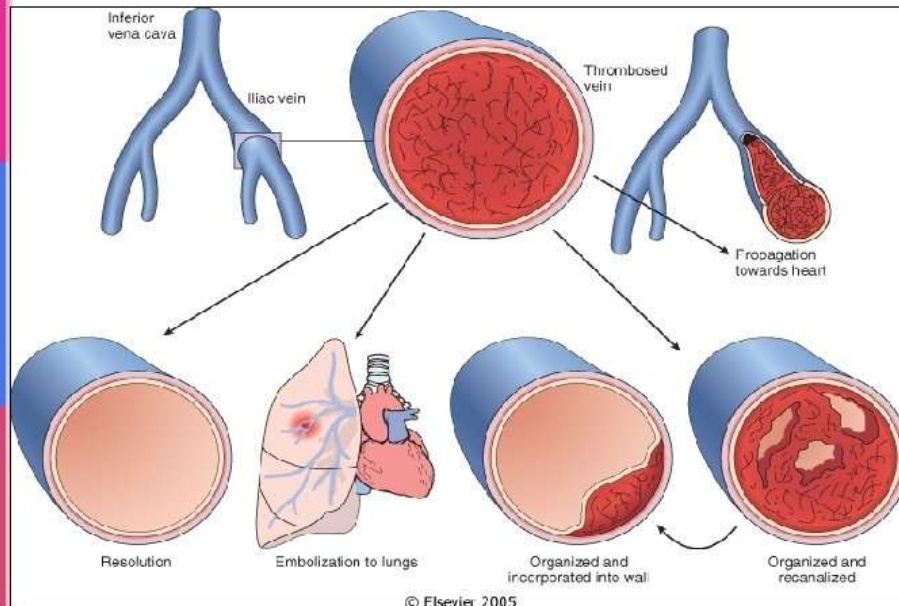
# Červený vs. bílý trombus

- Červený
  - spíše sekundární hemostáza
  - bohatý na fibrin a erythrocyty
  - stagnace krve – žíly, srdeční dutiny, emboly
  - prevence: hlavně antikoagulancia
- Bílý
  - spíše primární hemostáza
  - bohatý na destičky (ale i relativně dost fibrinu)
  - arteriální tromby
  - prevence: hlavně antiagregancia
- Smíšený
  - tepenná aneurysmata

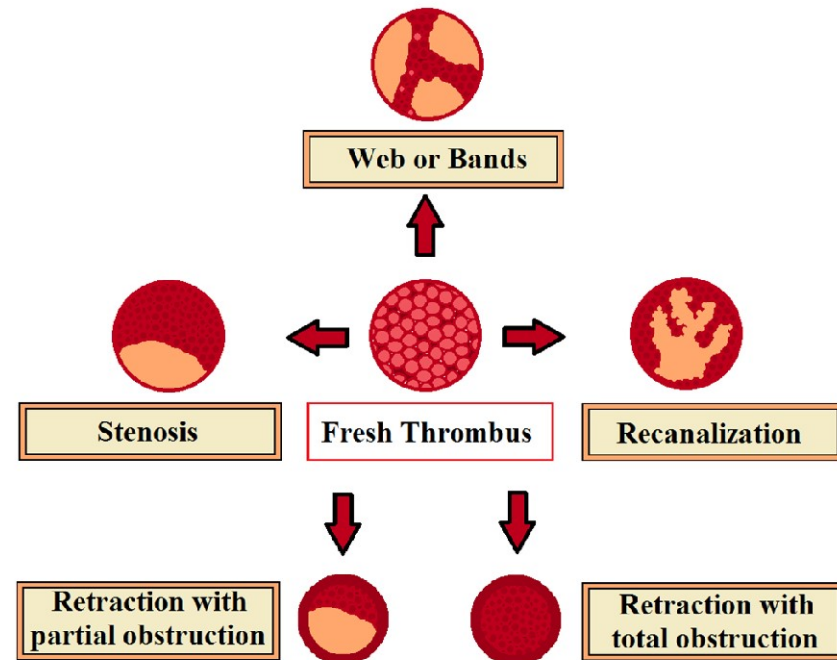


# Osud trombu

## Fate of thrombus



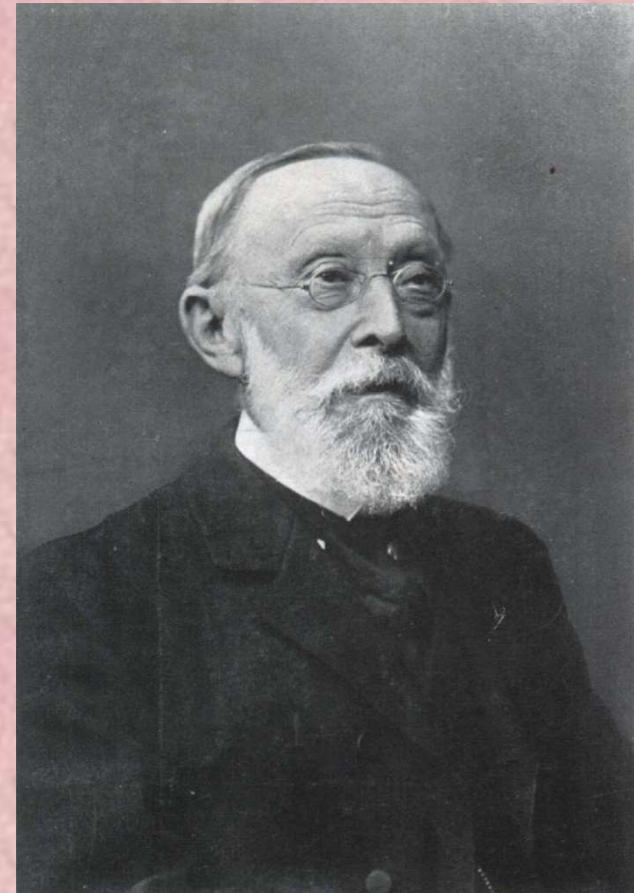
Downloaded from: [Robbins 6, Color Pathology: Sexes of Osam \(n 1 Apr 2005 08:23 PM\)](#)  
© 2005 Elsevier





# Virchowova trias

- Stavby vedoucí ke vzniku trombu
  - 1) porucha toku krve
    - např. stagnace při imobilizaci, fibrilace síní, srdeční selhání
  - 2) porucha cévní výstelky
    - např. ruptura aterosklerotického plátu, umělé povrchy, poškození endotelu - ↓trombomodulin
  - 3) trombofilní stavy



Rudolf Virchow (1821-1902),  
německý patolog a politik



# Trombofilní stavy

## Vrozené

- Porucha proteinu C (paradoxně hyperkoagulace v úvodu léčby warfarinem – K-dependentní!)
- Porucha proteinu S
- Rezistence faktoru V k proteinu C (Leidenská mutace – nejčastější vroz. trombofilní stav)
- Porucha antitrombinu III
- Dysfibrinogenémie
- Hyperhomocysteinémie (?)
- Antifosfolipidový syndrom

## Získané

- Malignity
- Pooperační stavy
- Hyperestrogenní stavy (gravidita, perorální kontraceptiva)
- Srdeční selhání
- Hyperviskozita (např. při polycytemia vera)
- Lokálně vše, co vede ke stagnaci krve nebo porušení endotelu

# Hyperestrogenní stavy

## Mechanismy

- ↑ endoteliální produkce vWF
- ↓ protein S
- ↑ koagulační faktory
- Současně ↑tPA a TAFI (význam nejasný)
- U kombinovaných přípravků závisí charakter změn i na progesteronové složce

## Důsledky

- ↑ riziko venózní trombózy
- Supraaditivní riziko u Leidenské mutace (zřejmě význam interakce protein S – protein C – faktor V)
- Malý vliv na arteriální trombózu

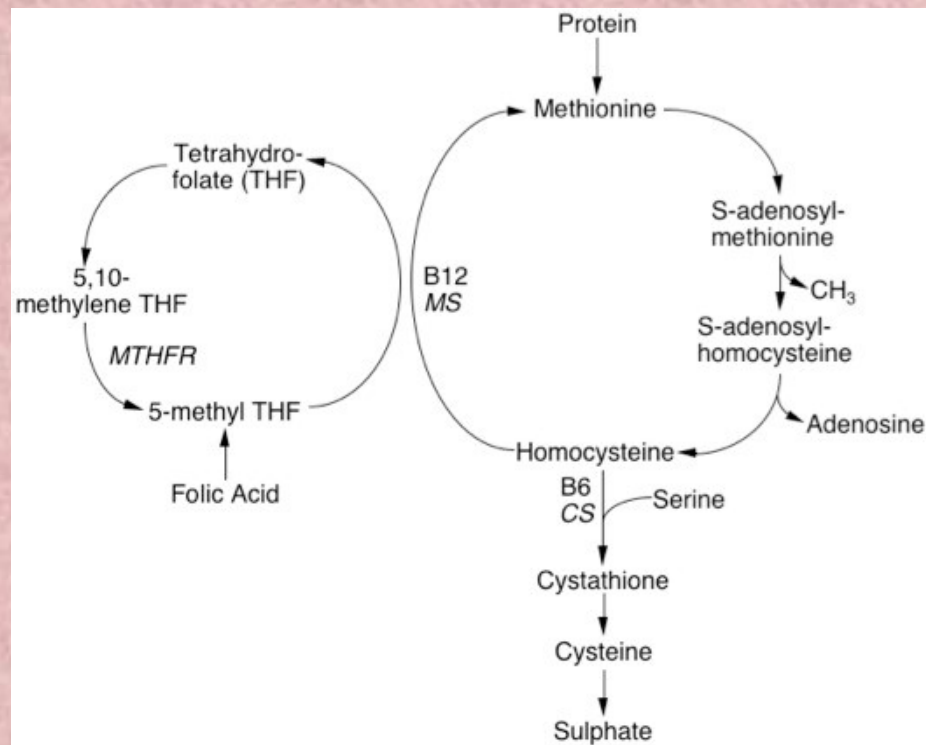
# Antifosfolipidový syndrom

- zvýšené riziko trombózy asociované s prodloužením aPTT
- přítomnost protilátek proti fosfolipidům
- opakované potraty
- nejasná patogeneze
- možné mechanismy:
  - indukce exprese TF u monocytů
  - aktivace destiček přes receptor Gp Ib
  - endoteliální dysfunkce ( $\downarrow$  TFPI,  $\uparrow$  PAI-I)
  - snížení aktivity proteinu C
  - ztráta funkce  $\beta_2$ Gp I (inhibuje tvorbu fXIa trombinem)



# Hyperhomocysteinemie

- homocystein je meziprodukt přeměny methioninu v methioninovém cyklu
  - je buď dále metabolizován na cystein
  - nebo remetylován zpět na methionin (ve folátovém cyklu)
- Důvodem poruchy metabolismu homocysteinu a následné HHcy mohou být genetické a nutriční faktory
  - mutace v genech kódujících enzymy
  - snížený příjem vitamínu B6, B12 a kyseliny listové
- HHcy je nezávislým rizikovým faktorem aterosklerózy a trombembolizmu, poruch fertility a některých vývojových a neurologických abnormalit (rozštěpové vady páteře)
- Ale: mechanismem zřejmě endoteliální dysfunkce, ne hyperkoagulační stav
- Snížení homocysteinu nevede ke snížení rizika trombózy



Formy:

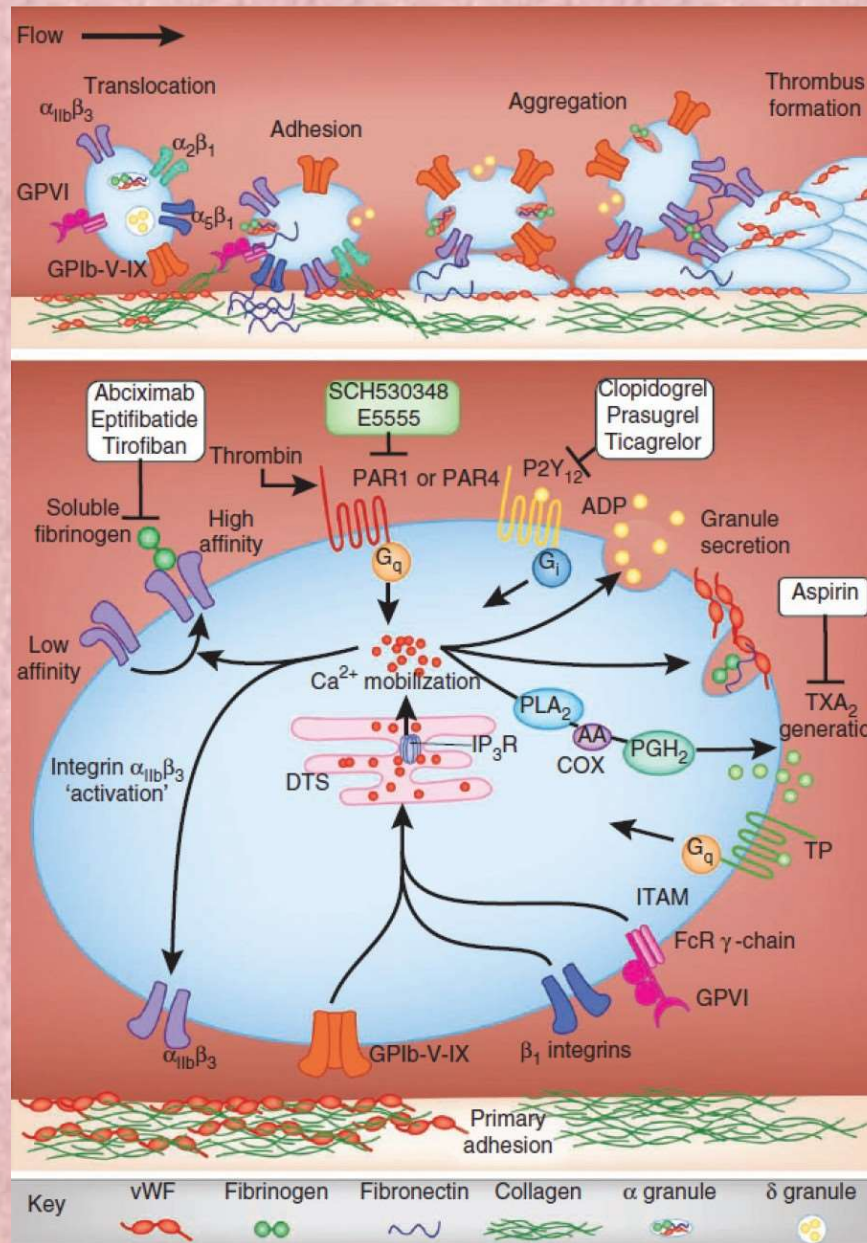
- (A) monogenní homocystinurie  
deficit cystathionin- $\beta$ -syntázy vede v homozygotním stavu ke značné elevaci plazmatických hladin Hc  
poměrně vzácné onemocnění
- (B) tzv. mírná hyperhomocysteinemie  
Běžný polymorfismus v genu pro metylentetrahydrofolátreduktázu (MTHFR)

# Léčba nedostatečné hemostázy

- trombocyty
- etamsylát (stimuluje aktivaci destiček)
- terlipressin – (derivát ADH – vasokonstrikce)
- mražená plazma
- koagulační faktory
- vitamin K
- antifibrinolytika

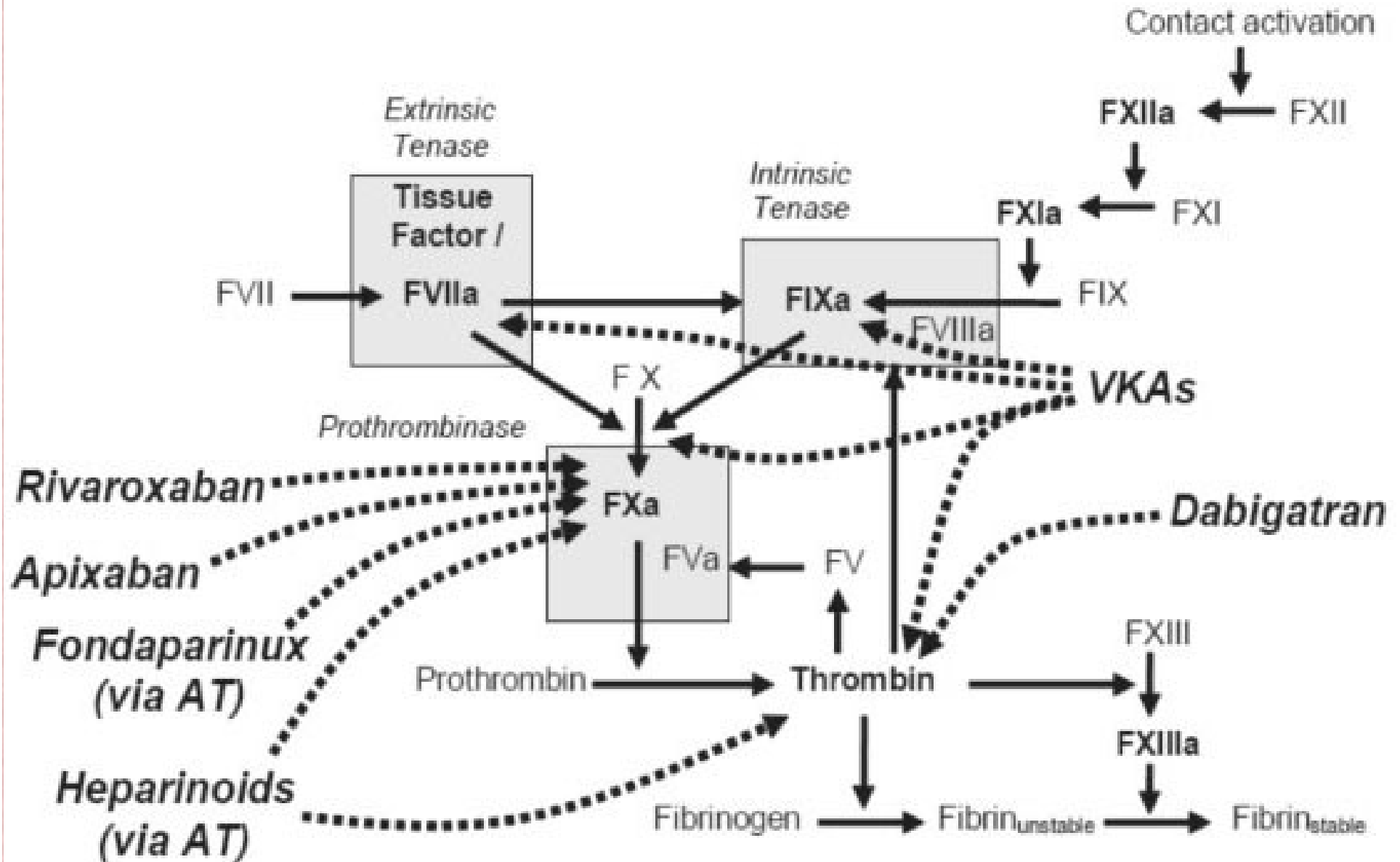


# Strategie antiagregační léčby





# Strategie antikoagulační léčby



# Fibrinolytika

- Urokináza, streptokináza (působí v celém oběhu)
- tPA (působí pouze v trombu)
- Retepláza (modifikované tPA)