

Tromboembolismus, hemokoagulace a aterotrombóza

Tomáš Kvasnička

Trombotické centrum, ÚKBLD, VFN a 1. LF UK, Praha

V současnosti jsou velmi intenzivně studovány epidemiologické a klinické vztahy mezi žilním tromboembolizmem ŽTE a zvýšeným výskytem kardiovaskulárních chorob. Novější koncepce aterosklerózy zdůrazňuje klíčovou roli zánětu při vzniku a progresi tohoto onemocnění. Aterotrombóza je onemocnění charakteristické pro současného člověka. Je to nejčastější smrtící choroba, která výrazně zhoršuje prognózu nemocných. Jedná se o generalizovaný proces postihující velké a střední arterie v lidském organismu. Bohaté experimentální údaje ukazují, že krevní destičky a koagulační systém jsou důležitými faktory jak aterogeneze, tak i aterotrombózy. Hemostatický systém je významným faktorem v cévním systému a může ovlivnit molekulární i buněčné složení arteriální stěny. Současné pojetí vulnerabilního plátu ukazuje, že opakované mikroruptury plátu, následované subklinickou trombózou, jsou tím kritickým mechanismem pro růst plátu a jeho vulnerabilitu. Zhodnocení individuální rizikovosti na základě molekulárně genetického přístupu může v budoucnu zlepšit diagnostiku i léčebný efekt.

Klíčová slova: ateroskleróza, aterotrombóza, endoteliální dysfunkce, zánět, hemostatický systém, krevní destičky.

Thromboembolism, coagulation and atherothrombosis

The epidemiological and clinical relations between venous thromboembolism and increased incidence of cardiovascular diseases are intensively studied at present. The classic concept of atherosclerosis indicate a pivotal role of inflammation in the development and progression of this disease. Atherothrombosis is a disease specific for „a modern“ population and is the most common disease, which significantly increases mortality and impaires prognosis of the patients. This is a generalized process affecting large and medium size arteries in a human body. Experimental data indicate that platelets and the coagulation system are important factors of both atherogenesis and atherothrombosis. Haemostatic system is an important factor in the vascular system, which may influence the molecular and cellular composition of the arterial wall. The current concept of a vulnerable plaque suggests that repeated plaque microruptures, followed by subclinical thrombosis, are critical mechanism for plaque growth and vulnerability. In the future, an assessment of the individual risk, based on molecular genetic approach, may improve the diagnostics and therapeutic effect.

Key words: atherosclerosis, atherothrombosis, endothelial dysfunction, inflammation, haemostatic system, platelets.

Interv Akut Kardiol 2012; 11(1): 15–17

Úvod

V posledních letech je možno pozorovat významný posun v pohledu na aterogenezi a její trombotické komplikace. Na etiopatogenezi aterotrombotického děje je pohlíženo nikoli jako jen na degenerativní onemocnění, ale jako na proces především zánětlivé povahy. Žilní tromboembolismus (ŽTE) patří k nejčastějším příčinám nemocnosti a úmrtí. Přes vysoký výskyt a závažné dopady ŽTE se až u poloviny nemocných nepodaří zjistit příčinu tohoto onemocnění. Ateroskleróza, tedy vlastní proces vedoucí k vývoji plátu, je relativně benigní záležitostí, maligním momentem je náhlé uzavření tepny trombem. Vzájemná provázanost patofyziologie vývoje plátu, jeho destabilizace a trombotické okluze vedla k označení aterotrombóza. Aterotrombóza je onemocnění charakteristické pro současného člověka. Je to nejčastější smrtící choroba, která výrazně zhoršuje prognózu nemocných. Jedná se o generalizovaný proces postihující velké a střední arterie. Klinicky se projevuje jako akutní koronární syndrom, cévní mozková příhoda nebo jiná cévní příhoda. Dosud jsme se

domnívali, že formy trombogeneze v arteriálním nebo žilním systému se svojí etiopatogenezí zásadně liší – v případech arteriálních trombotických příhod hrají prim krevní destičky, v případech ŽTE aktivace hemokoagulace a tvorba fibrinové zátky. Nyní se však ukazuje, že žilní tromboembolismus a aterosklerotický proces mají mnohé společné determinanty (1–3). Shromažďované údaje ukazují i velmi úzký vztah mezi hemostázou a zánětem, což podtrhuje význam obou systémů v mnoha složitých dějích i onemocněních, včetně procesu aterotrombózy. Ukazuje se, že krevní destičky a koagulační systém jsou důležitými faktory, jak aterogeneze tak i aterotrombózy. Současné pojetí vulnerabilního plátu ukazuje, že opakované mikroruptury plátu, následované subklinickou trombózou, jsou tím kritickým mechanismem pro růst plátu a jeho vulnerabilitu. Některé rizikové faktory aterogeneze, zvláště u pacientů se zvýšeným kardiometabolickým rizikem, mohou mít zase vztah ke vzniku ŽTE (4). O dědičných žilních trombofiliích s mutací faktoru V Leiden, protrombinu a PAI-1 4G/4G se již ví, že mohou zvyšovat riziko

koronárních onemocnění (5). Nelze tedy naopak vyloučit, že v patobiologii obou trombotických procesů mohou hrát roli i polymorfizmy krevních destiček, které byly dosud spojovány jen s arteriální trombogenezí.

Základní etiopatogenetické mechanismy aterosklerózy

Ateroskleróza je chronické systémové onemocnění postihující tepny většího a středního kalibru. Na rozdíl od dřívější koncepce, která pokládala aterogenezi za pochod degenerativní, jsou dnes doklady o dominanci zánětlivého děje. Dysfunkce endotelu, nadměrná nabídka cholesterolu v aterogenních lipoproteinech, zvýšená oxidační zátěž a excesivní stimulace reparačních pochodů probíhajících v cévní stěně jsou klíčovými momenty vývoje plátu. Vlastní proces postihuje nejprve subendoteliální prostor a intimu. Postupně však léze progreduje a vytváří kašovitě jádro kryté tuhým vazivovým krytem. Děj probíhá zpravidla asymptomaticky, projeví se jen, pokud jeden či více plátů významně zužuje tepnu. Vlastní ischemie bývá

tranzitorní a zpravidla neohrožuje život nemocného. V tepně postižené aterosklerózou je často řada plátů různého stáří. Mladší pláty, zpravidla s převahou polotekutých ateromových hmot, jsou náchylné k ruptuře a obnažení subendoteliálních prostor plných vysoce trombogenních kolagenních vláken. Právě tyto mladé, hemodynamicky nevýznamné pláty bývají příčinou akutních koronárních příhod. Na takovýto nestabilní plát či vzácněji na pouhou erozi endotelu nasedá destičkový trombus. Ten zůstává zpravidla jako nástěnný a celý dej probíhá subklinicky. Za určité situace může trombus progredovat a okludovat tepnu.

Etiopatogenetické mechanismy aterotrombózy

Trombóza se uplatňuje jako rizikový faktor akutních koronárních syndromů při ateroskleróze (nestabilní angina pectoris, infarkt myokardu), venózních trombóz (v situacích zvýšeného rizika při imobilizaci, v pooperačním období, při hormonální antikoncepci nebo hormonální substituci v klimakteriu nebo spontánních a často opakovaných), trombemboliím (nejčastěji do plic), popř. ke komplikacím těhotenství (opakované aborty) a infertilitě. Vyšší pohotovost k trombotizaci je důsledkem celé řady vrozených i získaných trombofilních stavů. Významné geneticky determinované trombofilie, jako je Leidenská mutace faktoru V, mutace protrombinu a deficit proteinu C a proteinu S, představují nejen rizikový faktor ŽTE, ale i aterosklerózy (6). Idiopatická hluboká žilní trombóza je spojena s vyšším výskytem aterosklerotických plátů a větší tloušťkou tepenné vrstvy intimy-médie karotických a femorálních tepen (7). U pacientů s idiopatickou HHŽT bylo pozorováno více aterosklerotických plátů v karotickém povodí, než u jedinců s provokovanou HŽT (8). U obou procesů, aterosklerózy i ŽTE, je patrna zvýšená aktivace endotelu a krevních destiček (9). Současné mají společné některé rizikové faktory, jako je vyšší věk, obezita, zvětšený obvod pasu, metabolický syndrom, hyperlipidémie, kouření a diabetes mellitus (10, 11). Zvýšená hladina celkového homocysteinu v krvi (hyperhomocysteinémie) je rizikovým markerem urychleného rozvoje aterosklerózy a kardiovaskulárních chorob. Příčiny vzniku jsou multifaktoriální – dědičné a získané. Při hyperhomocysteinémii dochází k poškození cévního endotelu a k indukci prokoagulačního stavu.

Celá řada studií prokázala význam Lp (a) jako nezávislého rizikového faktoru předčasněho rozvoje aterosklerózy. Složitost vlastní role lipoproteidu (a)/Lp (a)/vyplývá z komplexnosti biologického účinku s prolínáním lipidových, antifibrinolytických a prozánětlivých aterogenních mechanismů.

Lp (a) byl prokázán v aterosklerotických plátech a předpokládá se, že se účastní na penetraci lipidů do cévní stěny. Rovněž byly prokázány jeho trombogenní vlastnosti vzhledem k jeho strukturální příbuznosti s plazminogenem, na který se váže a kompetitivně inhibuje přeměnu plazminogenu na plazmin. V současnosti je Lp (a) považován za parametr s trombogenním i aterogenním potenciálem a za nezávislý rizikový faktor předčasné aterosklerózy.

Apolipoprotein E (Apo E) obsažený v lipoproteinech existuje v izoformách E2, E3, E4. Alela E4 je asociována s vyšším výskytem onemocnění kardiovaskulárního systému. Existuje asociace mezi polymorfismem genu pro ApoE3/E4 a hlubokou žilní trombózou (12).

Význam krevních destiček a koagulačních faktorů

Krevní destičky hrají významnou roli v procesu aterogeneze (13, 14, 15). Systémové zánětlivé prostředí, nezávislé na narušení cévní stěny, vyvolává fenotypovou přeměnu endotelu do proaterogenní podoby. Výsledkem je zvýšená exprese cytohezevinních molekul, jako je P-selektin a E-selektin. Primární adheze krevních destiček na narušeném vaskulárním endoteliálním povrchu je dosaženo díky vazbě destičkových glykoproteinových receptorů Ib a na von Willebrandův faktor, zatímco pevná adheze je zprostředkována přes β_3 integriny. Adherované destičky současně také uvolňují proaterogenní mediátory, jako jsou cytokiny, chemokiny, růstové faktory, adhezivní molekuly a koagulační faktory. Zvýšená exprese P-selektinu na povrchu krevních destiček i endoteliálních buněk zesiluje interakci s P-selektinovým glykoproteinovým ligandem 1, který je exprimován na membráně leukocytů. Tato vazba mezi destičkami a cirkulujícími leukocyty (monocyty a neutrofilů), dendritickými buňkami a progenitorovými buňkami podporuje další aktivaci leukocytů, jejich adhezi a migraci, tj. procesy, které jsou považovány za rozhodující při tvorbě a progresi aterosklerotického plátu (16). Aktivované krevní destičky exprimují a sekretují CD154 (CD40L), který dokáže aktivovat endotel a účastnit se řady buněčných procesů. A to včetně prozánětlivé reakce, která zvyšuje nárůst trombu, ale zároveň snižuje jeho stabilitu, což může následně vést k ruptuře a následné embolizaci. CD154 destičkového původu může podporovat proces aterogeneze tím způsobem, že zabrání migraci regulačních T buněk (T reg) do místa trombu. T reg produkují transformující růstový faktor β (TGF- β), který má protizánětlivý vliv a podílí se na stabilizaci trombu (17). K profylaxi a léčbě stabilní anginy pectoris i akutních koronárních syndromů se používají

protideštičkové léky. Variabilita účinku protideštičkové léčby se v průměru vyskytuje u 10–40% takto léčených osob. V mnoha případech se za tím může skrývat non compliance ze strany léčených pacientů. Soudí se také, že individuální odpověď na použitý protideštičkový lék může být způsobena i genetickými mutacemi (18, 19) (např. polymorfismus genu pro ADP receptor krevních destiček P2Y₁₂ (i 744 T > C), polymorfismus genu receptoru pro fibrinogen GP IIIa (HPA1) a mutace genu enzymu COX -1 (842 A > G). Role koagulačních bílkovin v procesu aterogeneze je patrná podle zvýšení aktivity generace trombinu u včasných stadií aterosklerotických lézí ve srovnání se stabilními pokročilejšími stadii aterosklerotického procesu (20, 21). Tkáňový faktor (TF) je transmembránový cytokinový receptor 2. třídy. Jeho aktivita je významně vyšší v lézích získaných od pacientů s nestabilní anginou pectoris nebo infarktem myokardu, než u pacientů se stabilní formou kardiovaskulárních onemocnění (22, 23), což může ukazovat na důležitou roli tohoto koagulačního proteinu v trombogenicitě plátu. Aktivovaný faktor Xa ovlivňuje intracelulární signalizaci různých buněk kardiovaskulárního systému přednostně zprostředkovanou PAR-2 (24), hojně přítomné na endoteliálních buňkách, leukocytech, buňkách hladké svaloviny, fibroblastech a dendritických buňkách. Všechny tyto děje pak mohou přispět k progresi aterosklerotického plátu, k zánětu, transigraci leukocytů, k restenózám a k angiogenezi. Cévní remodelace je menší po cíleném zásahu nespecifických inhibitorů faktoru Xa (heparinu a nízkomolekulárních heparinů) (25). Trombin, vazbou na trombomodulin, podporuje přeměnu proteinu C na aktivovaný protein C, tedy částici se silným antikoagulačním a protizánětlivým účinkem. Kromě toho trombin může snížit uvolňování interleukinu-12 a podporovat zvýšenou produkci interleukinu-10 v monocitech, což navozuje imunosupresivní a protizánětlivou reakci. Trombin může také hrát roli ve vazomotorické regulaci (26, 27). Zvýšená hladina faktoru VIII podporuje vznik kardiovaskulárních onemocnění (28). V plazmě faktor VIII cirkuluje v komplexu s von Willebrandovým faktorem, který ovlivňuje aktivitu faktoru VIII v cirkulaci. Hyperfibrinogémie je nezávislý prediktor cévních postižení (29). Z buněčného a molekulárního hlediska, může mít fibrinogen vliv na fenotyp plátu, a to několika odlišnými mechanismy: zvýšením propustnosti endoteliálních buněk, extracelulární akumulací low-density lipoprotein (LDL) cholesterolu a tvorbou pěnových buněk, navozením migrace monocytů a buněk hladké svaloviny, zvýšení reaktivity a agregace krevních destiček a zvýšením zánětu (30). Polymorfizmy v genu pro beta řetězec

fibrinogenu jsou spojovány se zvýšenými hladinami fibrinogenu a koronární chorobou. Zvýšené plazmatické hladiny fragmentu D-diméru jsou také spojeny se zvýšeným zánětem a zvýšeným výskytem kardiovaskulárních onemocnění a jsou tedy považovány za biomarkery aterosklerózy (31). V aterosklerotických plátech byl prokázán i zvýšený obsah PAI-1, což může mít vliv i na samotné složení plátu. PAI-1 zpomaluje migraci VSMC (vascular smooth muscle cells) inhibicí vazby vitronektinu na integrin (32). U promotoru genu PAI-1 se vyskytuje inzerčně/deleční 4G/5G polymorfismus. Varianta 4G vede ke zvýšenému přepisu genu, a tím dochází ke zvýšení PAI-1 proteinu v plazmě (jedinci s 4G/4G genotypem mají hladinu plazmatického PAI-1 o 25 % vyšší než jedinci s 5G/5G genotypem). Jedinci s 4G alelou mají vyšší riziko vzniku akutních koronárních syndromů.

Závěr a perspektivy

V poslední době byla opakovaně publikována sdělení nacházející epidemiologické a klinické asociace (33) mezi prodělaným ŽTE a zvýšeným výskytem kardiovaskulárních chorob v následných letech. Je známo, že určité protrombotické genetické varianty/mutace faktoru V Leiden (19), protrombinu (2010A)/ jsou spojeny nejen se zvýšeným rizikem žilního tromboembolizmu, ale i s progresí kardiovaskulárních onemocnění. Klinická data dále ukazují pozitivní souvislost mezi markery generace trombinu a rozvojem aterosklerotického plátu (34, 35). Bohatě experimentální údaje ukazují, že krevní destičky a koagulační systém jsou důležitými faktory, jak aterogeneze, tak i aterosklerózy. Hemostatický systém je významným faktorem v cévním systému a může ovlivnit molekulární i buněčné složky arteriální stěny. Existuje velmi úzký vztah mezi hemostázou a zánětem, což podtrhuje roli obou systémů v mnoha složitých dějích i onemocněních organismu, včetně procesu aterosklerózy. Podle současného pojetí vulnerabilního plátu jsou opakovaně mikroruptury následované subklinickou trombózou kritickým místem v růstu plátu a jeho vulnerabilitě (36). Existuje významný vliv hemostatického procesu ve vztahu k fenotypu aterosklerotické cévní stěny, což pravděpodobně souvisí i se stabilitou aterosklerotického plátu. Antitrombotická terapie s použitím protidesťčkové nebo antikoagulační léčby je klíčem k prevenci aterosklerózy v různých klinických situacích. Studování společných faktorů v procesech aterosklerózy a aterosklerózy u člověka vyžaduje další výzkum. V současnosti jsou

stanovovány asociace mezi genotypy a onemocněními a asociace genetických parametrů s vybranými znaky. Snahou do budoucna je vypracovat nové diagnostické postupy a přinést teoretické podklady k novým léčebným postupům v oblasti aterosklerózy a aterosklerotických komplikací.

Práce vznikla za podpory grantu IGA MZ ČR NT 11176–5 a VZ MZOVFN 2005.

Literatura

- Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, Bernardi E, Petrobello F, et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1435–1441.
- Prandoni P, Ghirarduzzi A, Prins MH, Pengo V, Davidson BL, et al. Venous thromboembolism and the risk of subsequent symptomatic atherosclerosis. *J Tromb Haemost*. 2006; 4: 1891–1896.
- Lowe GD. Common risk factors for both arterial and venous thrombosis. *Br J Haematol*. 2008; 140: 488–495.
- Franchini M, Mannucci PM. Venous and arterial thrombosis: different sides of the same coin? *Eur J Intern Med*. 2008; 19: 476–481.
- Ye Z, Liu EH, Higgins JP, Keavney BD, Lowe GD, et al. Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66,155 cases and 91,307 controls. *Lancet*. 2006; 367: 651–658.
- Eitzman DT, Westrick RJ, Shen Y, et al. Homozygosity for factor V Leiden leads to enhanced thrombosis and atherosclerosis in mice. *Circulation* 2005; 125: 1822–1825.
- van der Hagen PB, Folsom AR, Jenny NS, Heckbert SR, O'Meara ES, et al. Subclinical atherosclerosis and the risk of future venous thrombosis in the Cardiovascular Health Study. *J Thromb Haemost* 2006; 259: 1903–1908.
- Ahlehoff O, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Hansen PR. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet*. 2011; 377: 1073–1074.
- Jezovnik MK, Poredos P. Idiopathic venous thrombosis is related to systemic inflammatory response and to increased levels of circulating markers of endothelial dysfunction. *Int Angiol*. 2010; 29: 226–231.
- Agno W, Prandoni P, Romualdi E, et al. The metabolic syndrome and the risk of venous thrombosis: a case-control study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1914–1918.
- Folsom AR, Ohira T, Yamagishi K, Cushman M. Low protein C and incidence of ischemic stroke and coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1774–1778.
- Katranoglou N, et al. Association Between ApoE4 Allele and Deep Venous Thrombosis: A pilot Study, *Clin and Appl Thrombosis/Haemostasis*, 2009; 17: 225–228.
- Massberg S, Brand K, Gruner S, et al. A critical role of platelet adhesion in the initiation of atherosclerotic lesion formation. *J Exp Med*. 2002; 196: 887–896.
- Huo I, Schober A, Forlow SB, et al. Circulating activated platelets exacerbate atherosclerosis in mice deficient in apolipoprotein E. *Nat Med*. 2003; 9: 61–67.
- Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest*. 2005; 115: 3378–3384.
- Weber C. Platelets and chemokines in atherosclerosis: partners in crime. *Circ Res*. 2005; 96: 612–616.
- Seiple JW, Italiano JE Jr, Freedman J. Platelets and the immune continuum. *Nat Rev Immunol*. 2011; 11: 264–274.
- Fontana P, Dupont A, Gandrille S, et al. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation is associated with P2Y12 gene sequence variations in healthy subjects. *Circulation* 2003; 108: 989–995.

- Kvasnička J, Hájková J, Bobčíková P, Dušková D, Poletínová P, Kieferová V, Pecan L. Polymorfismy genu krevních destiček spojených s ateroskleroze a jejich výskyt ve zdravé české populaci středního věku. *Co ret Vasa*, 2009; 51: 187–193.
- Borissoff JL, Heeneman S, Kilinc E, et al. Early atherosclerosis exhibits an enhanced procoagulant state. *Circulation*, 2010; 122: 821–830.
- Kramer MC, Rittersma SZ, de Winter RJ, et al. Relationship of thrombus healing to underlying plaque morphology in sudden coronary death. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 122–132.
- Ardissino D, Merlini PA, Arien R, Coppola R, Bramucci E, et al. Tissue factor antigen and activity in human coronary atherosclerotic plaques. *Lancet*, 1997; 349: 769–771.
- Ye Z, Liu EH, Higgins JP, Keavney BD, Lowe GD, et al. Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66,155 cases and 91,307 controls. *Lancet*. 2006; 367: 651–658.
- Borensztajn K, Peppelenbosch MP, Spek CA. Factor Xa: at the crossroads between coagulation and signaling in physiology and disease. *Trends Mol Med*, 2008; 14: 429–440.
- Thomas AC, Campbell JH. Targeted delivery of heparin and LMWH using a fibrin antibody prevents restenosis. *Atherosclerosis*, 2004; 176: 73–81.
- Borissoff JL, Spronk HM, Heeneman S, et al. Is thrombin a key player in the „coagulation-atherogenesis“ maze? *Cardiovasc Res*. 2009; 82: 392–403.
- Huber-Lang M, Sarma JV, Zetoun FS, et al. Generation of C5a in the absence of C3: a new complement activation pathway. *Nat Med*. 2006; 12: 682–687.
- Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, et al. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the ARIC study. *Circulation*, 1997; 96: 1102–1108.
- Danesh J, Lewington S, Thompson SG, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of cardiovascular diseases and non-valvular mortality: an individual participant meta-analysis. *Jama*, 2005; 294: 1799–1809.
- de Moerloose P, Boehlen F, Neerman-Arbez M. Fibrinogen and the risk of thrombosis. *Semin Thromb Haemost*. 2010; 8: 489–495.
- Folsom AR. Hemostatic risk factors for atherothrombotic disease: an epidemiologic view. *Thromb Haemost*, 2001; 86: 366–373.
- Degryse B, Neels JG, Czekay RP, Aertgeerts K, Kamikubo Y, et al. The low density lipoprotein receptor-related protein is a motogenic receptor for plasminogen activator inhibitor-1. *J Biol Chem*. 2004; 279: 595–604.
- Agno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2008; 117: 93–102.
- Monroe DM, Key NS. The tissue Factor-factor VIIa complex: procoagulant activity, regulation, and multitasking. *J Thromb Haemost*. 2007; 5: 1097–1105.
- Di Tullio MR, Homma S, Jin Z, Sacco RL. Aortic atherosclerosis, hypercoagulation and stroke the APRIS (Aortic Plaque and Risk of Ischemic stroke) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 855–861.
- Randi AM, Biguzzi E, Falciani F, et al. Identification of differentially expressed genes in coronary atherosclerotic plaques from patients with stable or unstable angina by cDNA array analysis. *J Thromb Haemost*. 2003; 1: 829–835.

Článek přijat redakcí: 22. 6. 2011

Článek přijat k publikaci: 12. 9. 2011

doc. MUDr. Tomáš Kvasnička, CSc.

*Trombotické centrum, ÚKLBD, VFN a 1. LF UK, Praha
U Nemocnice 2, 128 08 Praha
tomas.kvasnicka@seznam.cz*