

Co mají společného žilní a tepenná onemocnění?

Jan Piřha¹, Ondřej Auzký¹, Karel Roztočil²

¹ Laboratoř pro výzkum aterosklerózy Centra experimentální medicíny IKEM Praha, přednosta prof. MUDr. Luděk Červenka, CSc., MBA

² Klinika transplantační chirurgie IKEM Praha, přednosta MUDr. Jiří Froněk, Ph.D., FRCS

Souhrn

Žilní a arteriální onemocnění zřejmě mohou mít řadu společných rizikových faktorů. Z hlediska patofyziologického se zřejmě jedná o podobný mechanismus poškození cévní stěny, na jehož počátku jsou subklinické zánětlivé změny. Mechanismus vzniku život ohrožujících trombotických příhod může být také podobný u obou skupin onemocnění, a to zejména selháním regulačních vlastností endotelu. Výsledky dosud publikovaných klinických a epidemiologických studií však zatím jednoznačné důkazy o společných faktorech vzniku a komplikací tepenných a žilních onemocnění nepřinesly. V našich studiích jsme zjistili častější výskyt nižšího poměru tlaků kotníků/paže u žen s chronickým žilním onemocněním dolních končetin, nenalezli jsme však přímou souvislost mezi známkami preklinické aterosklerózy a výskytem žilních trombóz u pacientů s trombofilií; u této skupiny však jsme však našli souvislost mezi tromboembolickými příhodami a hypertenzí. Tepenná i žilní onemocnění mohou tedy být příznivě ovlivněna již zavedenými léčebnými postupy zaměřenými na prevenci kardiovaskulárních onemocnění aterosklerotického původu. Důkazem možného společného ovlivnění tepenných a žilních onemocnění farmaky jsou výsledky rozsáhlé klinické studie, ve které došlo k významnému poklesu nejen kardiovaskulárních příhod, ale i tromboembolických žilních příhod při podávání rosuvastatinu. Dalším slibným lékem pro terapii jak žilních, tak tepenných onemocnění by mohl být glykosaminoglykan sulodexid.

Klíčová slova: aterosklerotická kardiovaskulární onemocnění – chronická žilní onemocnění – rizikové faktory – trombotické příhody

What do have arterial and venous disease in common?

Summary

Venous and arterial disease probably share a number of common risk factors. From the pathophysiological point of view a similar triggering mechanism was proposed for atherosclerosis and venous disease: subclinical inflammation. Life-threatening thrombotic events may also go through similar pathways in both entities and the culprit is probably dysfunctional endothelial cell in the vessel wall. In available clinical and population based studies, however, unequivocal data are presented regarding association between arterial and venous diseases and their risk factors. In our studies, we found a higher prevalence of lower ankle brachial index in women with chronic venous disease of the lower extremities. At the same time, nevertheless we found no strong evidence of a direct link between preclinical atherosclerosis and the occurrence of venous thrombosis in patients with thrombophilias; in the latter group, however, we found a link between hypertension and thromboembolic events. Arterial and venous disease may thus be favorably managed by already well-established and available tools used in prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence of a possible impact of pharmacotherapy on both arterial and venous disease stems from a large clinical study in which treatment with hypolipemic drug, rosuvastatin, significantly decreased not only incidence of cardiovascular events but also of venous thromboembolic events. Another promising drug for the treatment of both arterial and venous disease could be glycosaminoglycan sulodexide.

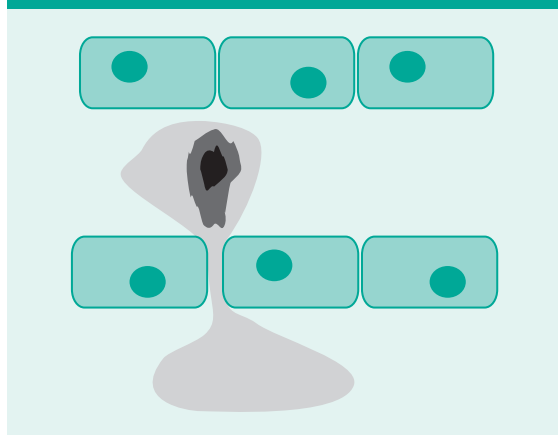
Key words: atherosclerotic cardiovascular disease – chronic venous disease – risk factors – thromboembolic events

Úvod

Co si myslíte, že zobrazuje [obrázek](#), na kterém proniká monocyt mezi buňkami endotelu do cévní stěny? Jste-li kardiologové, angiologové, lipidologové, diabetologové či z jiné lékařské profese zaměřené především na léčbu tepenných onemocnění a aterosklerózy, budete

přesvědčeni, že se jedná o tepnu a o počátek aterosklerotického procesu, při němž monocyty, potažmo jejich aktivované formy, makrofágy, pohlcují v subintimálním prostoru LDL částice, mění se v pěnové buňky, znehybní, hynou a rozpadají se. Jejich produkty typu metaloproteináz a dalších „útočných“ enzymů pak dále

Obr. Monocyt pronikající do cévní stěny – počátek aterosklerózy nebo žilního onemocnění?



poškozuji tepennou stěnu s její následnou dysfunkcí a vznikem aterosklerotických plátů, následně částečně či zcela obturujících tepenné lumen. Nicméně jste-li angiolog/flebolog, s jistotou označíte tento obrázek za ilustraci vstupu monocytu do žilní stěny, jeho aktivaci na makrofág, který svými produkty, opět především metaloproteinázami, poškozuje tentokrát stěnu žily s následnou dysfunkcí žilní stěny a chlopenního aparátu, žilní insuficiencí, vznikem varikozit, pigmentací, ulcerací, vzácněji trombotických komplikací. Trombotické žilní komplikace navíc mohou vzniknout v žilním systému zcela samostatně a nezávisle na chronických žilních změnách, a to zřejmě při poruše funkce endotelu opět zánětlivými mechanismy, jsou-li navíc přítomné další rizikové faktory trombózy jako oblenění žilního toku a hyperkoagulační stav cirkulující krve.

V populaci se uvedená tepenná i žilní onemocnění vyskytují doslova masově. Přitom snižují kvalitu života nebo jej přímo ohrožují. Jedná se tedy o jedna z nejzávažnějších onemocnění naší populace. K jejich léčbě a prevenci je však nutné znát co nejlépe mechanismy jejich vzniku; řadu z nich přitom mohou obě skupiny onemocnění sdílet a identifikace těchto znaků by mohla pomoci vytipovat nejvíce ohrožené jedince a stanovit u nich optimální léčebný přístup. Znalosti v této oblasti sice nejsou zdaleka vyčerpávající, přesto je velmi pravděpodobné, že tepenná a žilní onemocnění skutečně sdílejí daleko více společných rysů než často matoucí společnou zkratku v angličtině: CVD (CardioVascular Disease × Chronic Venous Disease). Cílem tohoto článku je stručně shrnout dosavadní znalosti o možných společných rysech tepenných/aterosklerotických a žilních onemocnění.

Patofyziologické mechanismy

Pokud bychom měli zjednodušeně odpovědět, co mají společného ateroskleróza a chronická žilní onemocnění, bylo by v tuto chvíli nejsprávnější odpovědí, že chronické a subklinické zánětlivé změny cévní stěny

popsané v úvodu. V případě aterosklerózy postihuje zánět stěnu tepny na základě průniku monocytů/makrofágů a jejich interakce s modifikovanými LDL částicemi, které se do tepenné stěny dostávají z krevního oběhu při jejich nadměrném počtu v cirkulaci [1]. V případě chronického žilního onemocnění není provokující moment vstupu monocytů/makrofágů zcela objasněn, nejčastěji je uváděna žilní hypertenze, i když stále není jasné, v jakém kauzálním vztahu se zánět žilní stěny a žilní hypertenze nalézají [2]. Nelze vyloučit, že provokujícím faktorem postižení žilní stěny by mohly být i některé dyslipidemie [3].

Epidemiologie a klinické studie

Jak již bylo uvedeno, výskyt tepenných a žilních onemocnění je velice častý. Kardiovaskulární onemocnění aterosklerotického původu jsou stále hlavní příčinou úmrtnosti v našich zemích a zodpovídají za 45–50 % všech úmrtí mužů i žen [4]. V absolutních číslech zemřelo v naší zemi v roce 2011 (poslední dostupná data) jenom na ischemickou chorobu srdeční 13 000 mužů a 14 000 žen. Oficiální mortalitní data u tromboembolické choroby nemáme, ze stejného zdroje však vyplývá, že byla příčinou hospitalizace v přibližně 22 000 případů (z celkových 319 000 případů hospitalizací) [4]. Výskyt chronických žilních onemocnění také není v oficiálních statistikách dostupný. V řadě epidemiologických studií se výskyt v populaci odhaduje mezi 8–80 %, nejčastěji se udává číslo 25 %. Výrazný rozptyl je dán poměrně obtížnou klinickou definicí chronických žilních onemocnění [5–7].

Z hlediska souvislosti aterosklerotických změn a chronické žilní nedostatečnosti je k dispozici velmi málo studií zaměřených na neselektované populace. Jednou z největších je naše studie na populaci žen Prague Pre- and Postmenopausal Female Study (3PMFs), u kterých jsme analyzovali vztah poměru systolických tlaků kotníků/paže ke známкам chronické žilní nedostatečnosti vyjádřeným jako subjektivní obtíže u téměř 1 000 žen z Prahy 4 [8]. Všechny účastnice vyplňovaly standardizovaný dotazník hodnocení příznaků chronického žilního onemocnění dolních končetin [9]. U žen se závažnými žilními příznaky byla oproti ženám bez příznaků nalezena významně vyšší prevalence patologických hodnot poměrů systolických tlaků na kotnících a pažích < 0,91. Ženy s příznaky byly oproti ženám bez příznaků starší, měly významně vyšší výskyt ischemické choroby srdeční, vyšší index tělesné hmotnosti, větší obvod pasu, vyšší hodnotu sérových triglyceridů, vyšší hodnotu sérového C-reaktivního proteinu a nižší hodnotu HDL-cholesterolu. Po standardizaci na věk přetrvával u symptomatických žen významně vyšší výskyt ischemické choroby srdeční, vyšší index tělesné hmotnosti, větší obvod pasu a vyšší sérové triglyceridy. Ženy se závažnými příznaky pak byly oproti ženám zcela bez příznaků starší, měly významně vyšší výskyt ischemické choroby srdeční a jiných onemocnění na podkladě aterosklerózy a byly častěji léčeny hypolipidemiky. Tyto

rozdíly zůstaly významné i po standardizaci na věk. Prokázali jsme tedy, že příznaky chronických žilních onemocnění jsou spojeny s nepříznivými výsledky tlakového indexu kotník/paže, s vyšší incidencí rizikových faktorů aterosklerózy a s vyšší incidencí aterosklerotických komplikací. Možná souvislost chronického žilního onemocnění s nadváhou byla v naší populaci již popsána, a to jako primární a hlavní příčina vzniku žilních varixů i jako součást dalších onemocnění s těmito stavy spojenými [10].

Daleko větší pozornost než souvislosti tepenných a chronických žilních onemocnění je věnována souvislosti akutních forem aterosklerotického procesu typu infarktu myokardu a tromboembolické choroby. Je to logické, neboť tato onemocnění přímo ohrožují životy. Potřebu hledání nových netradičních rizikových faktorů jak tepenných, tak především žilních onemocnění podporuje skutečnost, že až 50 % případů žilních trombóz a plicních embolií nemá jasně definovanou příčinu [11–13]. Podobné procento se udává i pro kardiovaskulární příhody aterosklerotického původu, i když např. ve studii INTER-HEART bylo toto procento v případech infarktů myokardu pouze 10 % [14], pokud byla sledována poměrně rozsáhlá skupina rizikových faktorů. V prevenci žilních chorob a zvláště v prevenci tromboembolických příhod mohou hrát významnou roli právě klasické kardiovaskulární rizikové faktory, které jsou tradičně spojovány výhradně se vznikem aterosklerózy. K nim se v posledních letech přidala i především mírná forma renálních onemocnění; i u nich byla nedávno v 5 spojených prospektivních studiích zjištěna souvislost s žilními tromboembolickými příhodami [15].

Ovlivnění těchto rizikových faktorů, především obezity a hypertenze, může (např. u nemocných s trombofilními stavy) snížit riziko žilní tromboembolické příhody. Ačkoliv má hodnocení vlivu preklinické aterosklerózy na zvýšení prokoagulačních mechanismů a následně na zvýšení rizika žilní trombózy jistě patofyziologické opodstatnění, je nutné k definitivnímu potvrzení či vyloučení přítomnosti vztahu preklinické aterosklerózy a tromboembolických příhod a ke zlepšení rizikové stratifikace nemocných s trombofilii získat další informace především z rozsáhlejších prospektivních studií zaměřených i na specifické vysoce rizikové skupiny pacientů a na odpovídající spektrum rizikových faktorů. Data v této ob-

lasti nejsou však stále zdaleka jednoznačná. V řadě studií byla prokázána souvislost kardiovaskulárních onemocnění aterosklerotického původu nebo jejich rizikových faktorů s tromboembolickými komplikacemi [16–21], v dalších však toto prokázáno nebylo [22–25]. V rozsáhlé metaanalýze však vztah některých kardiovaskulárních faktorů a žilní trombózy nalezen byl, jak zobrazuje tab. 1 dle Ageno W et al [18]. Téměř všechny tyto práce vycházely z obecné populace. V našich vlastních studiích jsme se zaměřili na (z hlediska tromboembolických komplikací) vysoce rizikové pacienty s trombofilními stavy a známky preklinické aterosklerózy sledované ultrazvukem. Ani v této skupině jsme sice nenašli výraznou souvislost tromboembolických příhod s preklinickými známkami aterosklerózy – na rozdíl od podobné studie slovinských autorů [26,27] – našli jsme ale souvislosti s klasickými rizikovými faktory: hypertenzí a nadváhou [28]. Ani v následné longitudinální studii jsme však souvislost tromboembolických příhod s progresí preklinických známek aterosklerózy, změnami v prevalenci hypertenze, s podáváním inhibitorů 3-hydroxy-3-metylglutarylkoenzym A-redukázy (statinů) ani se změnami dalších hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění neprokázali [29].

Nepřímým, ale poměrně silným důkazem je současné ovlivnění obou onemocnění v placebem kontrolovaných intervenčních studiích. Tento důkaz máme nyní u statinů, konkrétně u rosuvastatinu použitého ve studii JUPITER (Justification for the Use of Statin in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), v níž kromě redukce kardiovaskulárních příhod došlo i k redukcí výskytu tromboembolických komplikací [30]. Tento účinek nebyl závislý na hypolipemických účincích, a proto se nabízí v této skupině léků popsáný účinek převážně protizánětlivý. To dále podporuje hypotézu zmíněnou na počátku tohoto článku o subklinickém difúzním cévním zánětu jako společném jmenovateli aterosklerotických tepenných a žilních onemocnění.

Mezi léky používané s úspěchem u chronických žilních onemocnění a zároveň zvažované i k léčbě tepenných onemocnění aterosklerotického původu patří i glykosaminoglykan sulodexid [31,32], který zlepšuje reologické vlastnosti krve, má i antitrombotické účinky a dle některých studií by mohl snižovat i celkový výskyt kardiovaskulárních příhod. Nejspolehlivější data máme zatím pro tento lék především u léčby venózních onemocnění. Nicméně byl popsán i jeho příznivý účinek např. na kladikační interval u pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin [32]. Z hlediska dalších léčebných postupů pro tepenná i žilní onemocnění jsou k dispozici i práce na menším počtu pacientů, které prokazují příznivý efekt perkutánní intervence u stenotických tepen dolních končetin na hojení ulcerací způsobených chronickou žilní insuficiencí [33]. Na opačném konci spektra léčebných metod pak stojí režimová opatření; na větším počtu osob bylo prokázáno, že dieta doporučená k prevenci kardiovaskulárních onemocnění snižuje i výskyt tromboembolických příhod [34].

Tab. 1. Asociace rizikových faktorů aterosklerózy a rizika žilního tromboembolizmu.
Upraveno podle Ageno W et al [18]

rizikový faktor aterosklerózy	počet studií	poměr šancí (95% interval spolehlivosti)
index tělesné hmotnosti	6	2,00 (1,72–2,32)
hypertenze	5	1,21 (0,92–1,52)
diabetes mellitus	9	1,42 (1,12–1,77)
kouření	10	1,15 (0,92–1,44)
celkový cholesterol	4	1,16 (0,67–2,02)

Závěr

I když jsou choroby tepen a žil často vnímány jako dvě zcela oddělené entity bez vzájemných souvislostí, ukazuje se, že vykazují řadu společných patofyziologických mechanismů a sdílejí řadu společných rizikových faktorů. Na počátku obou onemocnění stojí zřejmě subklinický zánět, při kterém dochází k poškození tepenné či žilní stěny monocyty/makrofágy a jejich produkty, především metaloproteinázami. Pro tepenná i pro žilní onemocnění je dále charakteristická narušená funkce endotelu a přítomnost rizikových faktorů, jako je nadváha, hypertenze, kouření, diabetes mellitus a dyslipidemie. Některé z uvedených rizikových faktorů byly dříve zmiňovány výhradně v souvislosti s aterosklerózou, nověji se však ukazuje, že představují riziko i pro onemocnění žilní.

Z hlediska klinického využití by tedy mohly být obě skupiny onemocnění příznivě ovlivněny již zavedenými léčebnými postupy zaměřenými na prevenci kardiovaskulárních onemocnění – redukcí váhy, vhodnou fyzickou aktivitou, dietou s dostatečným množstvím zeleniny, kontrolou krevního tlaku a dyslipidemie. Navíc máme k dispozici zajímavá data z hlediska účinnosti jedné skupiny hypolipemik – statinů, která by také mohla zásadně ovlivnit jak proces aterosklerózy, tak patologické změny v žilní stěně vedoucí k tromboembolickým příhodám. V případě žilních onemocnění se však zřejmě u statinů uplatňují především jejich účinky protizánětlivé. Nově diskutovaným lékem, který by mohl příznivě ovlivnit jak tepenné, tak žilní onemocnění, je sulodexid, který má zřejmě výrazné protektivní účinky

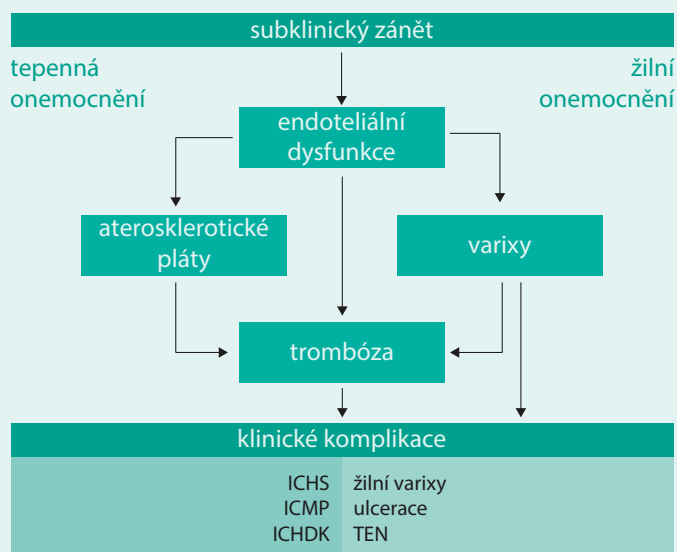
na endotel jak v tepenných, tak v žilních řečištích. Na úplný závěr si dovoluje přehledně shrnout možné společné mechanismy a vývoj tepenných a žilních onemocnění na schématu.

Tato práce byla podpořena grantem NT/12185–5/2011 a prostředky z Evropské komise – program „CEV-KOON“ (č. CZ.2.16/3.1.00/22126).

Literatura

1. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32(9): 2045–2051.
2. Raffetto JD, Mannello F. Pathophysiology of chronic venous disease. *Int Angiol* 2014; 33(3): 212–221.
3. Vaya A, Mira Y, Ferrando F et al. Hyperlipidaemia and venous thromboembolism in patients lacking thrombophilic risk factors. *Br J Haematol* 2002; 118(1): 255–259.
4. Zdravotnická ročenka České republiky. UZIS ČR: Praha. ISSN 1210–9991. Dostupné z WWW: <<http://www.uzis.cz/katalog/rocenky/zdravotnicka-rocenka-ceske-republiky>>.
5. Lattimer CR. CVD: a condition of underestimated severity. *Int Angiol* 2014; 33(3): 222–228.
6. Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. *Circulation* 2014; 130(4): 333–346.
7. Rabe E, Guex JJ, Puskas A et al. Coordinators: Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: Results from the Vein Consult Program. *Int Angiol* 2012; 31(2): 105–115.
8. Ausky O, Lanska V, Pítha J et al. Association between symptoms of chronic venous disease in the lower extremities and cardiovascular risk factors in middle-aged women. *Int Angiol* 2011; 30(4): 335–341.
9. Erevnidou K, Launois R, Katsamouris A et al. Translation and validation of a quality of life questionnaire for chronic lower limb venous insufficiency into greek. *Int Angiol* 2004; 23(4): 394–399.

Schéma. Společné mechanismy vzniku aterosklerotického procesu a žilních onemocnění



ICHS – ischemická choroba srdeční ICHDK – ischemická choroba dolních končetin ICMP – ischemické cévní mozkové příhody
TEN – tromboembolická nemoc

10. Musil D, Herman J. Přřřina klinickřch projevř chronickř řilnř nedostatečnřstř u pacientř s nadřvřhou a obezitřou. *Vnitř Lřk* 2005; 51(5): 523–528.
11. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of idiopathic deep venous thrombosis and secondary thromboembolism among ethnic groups in California. *Ann Intern Med* 1998; 128(9): 737–740.
12. Nordstrom M, Lindblat B, Bergquist D et al. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992; 232(2): 155–160.
13. Cushman M, Tsai AW, White RH et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004; 117(1): 19–25.
14. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364(9438): 937–952.
15. Mahmoodi BK, Gansevoort RT, Næss IA et al. Association of mild to moderate chronic kidney disease with venous thromboembolism: pooled analysis of five prospective general population cohorts. *Circulation* 2012; 126(16): 1964–1971.
16. Bova C, Marchiori A, Noto A et al. Incidence of arterial cardiovascular events in patients with idiopathic venous thromboembolism. A retrospective cohort study. *Thromb Haemost* 2006; 96(2): 132–136.
17. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 348(15): 1435–1441.
18. Ageno W, Becattini C, Brighton T et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation* 2008; 117(1): 93–102.
19. Hong C, Zhu F, Du D et al. Coronary artery calcification and risk factors for atherosclerosis in patients with venous thromboembolism. *Atherosclerosis* 2005; 183(1): 169–174.
20. Migliacci R, Becattini C, Pesavento R et al. Endothelial dysfunction in patients with spontaneous venous thromboembolism. *Haematologica* 2007; 92(6): 812–818.
21. Bova C, Marchiori A, Noto A et al. Incidence of arterial cardiovascular events in patients with idiopathic venous thromboembolism. A retrospective cohort study. *Thromb Haemost* 2006; 96(2): 132–136.
22. van der Hagen PB, Folsom AR, Jenny NS et al. Subclinical atherosclerosis and the risk of future venous thrombosis in the Cardiovascular Health Study. *J Thromb Haemost* 2006; 4(9): 1903–1908.
23. Reich LM, Folsom AR, Key NS et al. Prospective study of subclinical atherosclerosis as a risk factor for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2006; 4(9): 1909–1913.
24. Bilora F, Boccioletti V, Petrobelli F et al. Atherosclerosis and secondary deep vein thrombosis: a difficult correlation. *Clin Appl Thromb Hemost* 2003; 9(2): 121–124.
25. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 2002; 162(10): 1182–1189.
26. Jezovnik MK, Poredos P, Stalc M. Impairment of the vasodilatation capability of the brachial artery in patients with idiopathic venous thrombosis. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17(11): 1190–1198.
27. Jezovnik MK, Poredos P, Lusa L. Idiopathic venous thrombosis is associated with preclinical atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17(3): 304–311.
28. Auzkř O, Pagáčovř L, Sejda T et al. Preclinical atherosclerosis and other determinants of venous thromboembolism in patients with thrombophilias. *Physiol Res* 2010; 59(5): 721–728.
29. Auzkř O, Dembovskř R, Mrřzkovř J. Relation between preclinical atherosclerosis and venous thromboembolism in patients with thrombophilias – longitudinal study. *Physiol Res* 2014; 63. Přřjato do tisku 2014.
30. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 360(18): 1851–1861.
31. Roztocil K, Antignani PL. Sulodexide: it is time for a program against chronic venous disease. *Int Angiol* 2014; 33(3): 209–211.
32. Coccheri S, Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. *Drug Des Devel Ther* 2013; 8: 49–65.
33. Lantis JC 2nd, Boone D, Lee L et al. The effect of percutaneous intervention on wound healing in patients with mixed arterial venous disease. *Ann Vasc Surg* 2011; 25(1): 79–86.
34. Steffen LM, Folsom AR, Cushman M et al. Greater fish, fruit, and vegetable intakes are related to lower incidence of venous thromboembolism: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Circulation* 2007; 115(2): 188–195.

MUDr. Jan Piřha, CSc.

✉ japi@ikem.cz

Laboratř pro vřzkum aterosklerřzy Centra experimentřlnř medicřny IKEM, Praha

www.ikem.cz

Doručeno do redakce: 6. 10. 2014

Přřjato po recenzi: 14. 10. 2014