

Idiopatické střevní záněty jako protrombotický stav

David Kamenář, Julius Špičák

Klinika hepatogastroenterologie IKEM Praha

Souhrn

Podstatou protrombotického stavu u idiopatických střevních zánětů (IBD) jsou abnormality hemostázy provázané s procesy zánětu. Riziko tromboembolických komplikací u IBD pacientů je oproti běžné populaci přibližně 3násobné. Zásadní úlohu mají získané rizikové faktory včetně medikace, zastoupení vrozených trombofilií u IBD pacientů je stejné jako v běžné populaci. Laboratorně lze identifikovat celou řadu abnormalit na úrovni koagulačních faktorů, fibrinolýzy, trombocytů a endotelu. Ačkoliv nejsou k dispozici žádné systematické doporučené postupy prevence tromboembolické nemoci (TEN) u IBD, jednoznačnými důvody k profylaktickému podávání nízkomolekulárního heparinu jsou imobilizace, hospitalizace pro aktivitu IBD a chirurgický zákrok. Léčba tromboembolické nemoci komplikující průběh IBD se neliší od léčby TEN v běžné populaci, obavy z krvácení do gastrointestinálního traktu při antikoagulaci by neměly převážet nad rizikem možných fatálních důsledků neléčené trombózy.

Klíčová slova: idiopatické střevní záněty – protrombotický stav – rizikové faktory – tromboembolická nemoc – vrozené trombofilie

Idiopathic inflammatory bowel disease as a prothrombotic state

Summary

Prothrombotic states related to idiopathic bowel disease (IBD) are typically caused by abnormalities of hemostasis associated with inflammatory processes. The risk of thromboembolic complications in patients with IBD is approximately three times as high as in the general population. A critical role is played by the acquired risk factors including medication, while the proportion of inherited thrombophilia in patients with IBD is the same as in the general population. Many abnormalities can be identified through laboratory testing at the level of coagulation factors, fibrinolysis, thrombocytes and endothelium. Although there are no systematic guidelines for the prevention of thromboembolism in patients with IBD available, valid reasons for prophylactic administration of low-molecular-weight heparin are immobilization, hospitalization for IBD activity and surgery. The treatment of thromboembolism which complicates the course of IBD does not differ from its treatment among the general population, and concern over bleeding into gastrointestinal tract during anticoagulation should not outweigh the risk of possible fatal consequences of untreated thrombosis.

Key words: idiopathic bowel inflammation – prothrombotic state – risk factors – thromboembolism – hereditary thrombophilia

Úvod

Procesy zánětu a koagulace hrají zásadní úlohu v patogenezi celé řady chronických zánětlivých onemocnění a společně s procesem fibrinolýzy tvoří těsně provázanou síť. Aktivace koagulace je součástí zánětlivé reakce a zároveň podnětem k další prozánětlivé cytokinové odezvě [1–3]. Některé prozánětlivé mediátory přímo aktivují koagulaci [4,5]. Jedním z průvodních jevů zánětu je hypofibrinolýza [6].

Crohnova choroba (CD) a ulcerózní kolitida (UC), dvě hlavní formy idiopatických střevních zánětů (inflammatory bowel disease – IBD), jsou chronická zánětlivá one-

mocnění charakterizovaná místní i celkovou zánětlivou odezvou. Ačkoliv je zřejmé, že klíčovou roli v patogenezi IBD hrají genetická predispozice a imunitní dysregulace, průvodním jevem jsou i abnormality procesu koagulace, které jsou zodpovědné nejen za protrombotický stav, ale pravděpodobně se účastní i patogeneze a progresu obou chorob.

V tomto souhrnném článku se zabýváme popsány poruchami hemostázy ve smyslu zvýšeného rizika trombózy u IBD a vzájemnými interakcemi mechanismů zánětu a hemostázy s možnými terapeutickými důsledky.

Epidemiologie a klinické rysy tromboembolických komplikací u IBD

Vztah mezi IBD a žilní trombózou zmiňuje poprvé v roce 1936 Bergen, který popsal 18 pacientů s tromboembolickou nemocí (TEN) mezi 1 000 pacienty léčenými v Mayo Clinic. Celková incidence TEN u pacientů s IBD se v současnosti odhaduje na 1–8 %, ačkoli v pitevních studiích s TEN vyskytuje až v 39–41 % [7,8]. Dvě rozsáhlé populační studie popsaly 2–3násobně vyšší riziko rozvoje TEN u pacientů s IBD oproti běžné populaci [9,10]. K podobnému závěru dospěla i další studie, která navíc hodnotí TEN jako specifický rys IBD, protože ani revmatoidní artritida (jako chronické zánětlivé onemocnění), ani celiakie (jako chronické střevní onemocnění) vyšší riziko TEN oproti populaci nevykazovaly [11]. Také recentní metaanalýza [8] potvrdila vyšší riziko TEN u pacientů s IBD, a to i po korekci pro obecně známé protrombotické faktory, jako je kouření a obezita.

TEN se u IBD pacientů vyskytuje v mladším věku [12] a častěji rekuruje [7,11,13]. Ačkoli nejvyšší absolutní riziko rozvoje TEN bylo pozorováno u pacientů starších 60 let, nejvyšší relativní riziko oproti populaci mají pacienti mladší [9,10].

Také hospitalizace pacientů s IBD je spojena s vyšším rizikem TEN ve srovnání s pacienty bez IBD, a to bez ohledu na věk [14]. Vyšší incidence TEN u hospitalizovaných pacientů s IBD (1,7krát proti kontrolám) je spojena s delší hospitalizací a vyšší mortalitou [15].

Merrill et al srovnávali riziko TEN mezi pacienty s nebo bez IBD, kteří podstoupili chirurgický zákrok v 211 amerických nemocnicích. Incidence TEN byla u pacientů s IBD ($n = 57$) 2,5 % vs 1,0 % u kontrol ($n = 2\,608$) a IBD zůstal signifikantním prediktorem TEN i v multivariantní analýze ($OR = 2,03$). Toto riziko přetrvávalo, i když byly vyloučeny chirurgické zákroky na tenkém a tlustém střevě [16].

Rizikem TEN u IBD v průběhu těhotenství a šestinedělí se zabývala studie vycházející z rozsáhlé databáze propouštěcích zpráv z více než 1 000 nemocnic v USA. Riziko (aOR – adjusted odds ratio) TEN bylo podstatně vyšší u žen s CD ($aOR = 6,12$) a UC ($aOR = 8,44$) v porovnání s těhotnými bez IBD. Toto zvýšené riziko bylo nezávislé na tom, zda se jednalo o porod císařským řezem či nikoliv [17]. Podobná švédská studie [18] potvrdila zvýšené riziko TEN u těhotných pacientek s UC, které bylo navíc nejvyšší během těhotenství a nikoliv během šestinedělí, jako je tomu v obecné populaci rodiček [19].

Z dosavadních studií vyplývá, že k tromboembolickým komplikacím dochází převážně v aktivní fázi IBD a jejich frekvence dále koreluje s rozsahem, resp. typem postižení. Podle údajů z rozsáhlé databáze primární péče ve Velké Británii je riziko TEN nejvyšší během náhlých vzplanutí ve srovnání s chronickou aktivitou či klinickou remisí (hazard ratio – HR 8,6 : 6,5 : 1,2) [20]. V sérii pacientů s IBD a TEN léčených v Mayo Clinic v průběhu 10 let (1990–2000) bylo přibližně 80 % z nich v aktivní fázi střevního onemocnění, přičemž u přibližně 3/4 pacientů s CD a současně TEN bylo postiženo tlusté střevo a u 3/4 UC pacientů s TEN byla zaznamenána

pankolitida [21]. Dalším rizikovým faktorem je také fistulující forma CD [15]. Nicméně zdá se, že zejména UC je spojena se zvýšeným rizikem TEN i u pacientů s nízkou aktivitou onemocnění či klinickou remisí a před její rekurencí nechrání ani proktokolektomie [20–22].

Nejčastější formou tromboembolické nemoci u IBD jsou hluboké žilní trombózy dolních končetin a plicní embolie, naproti tomu jsou jen zřídka popisovány trombózy žil mozku a sítnice, portální žíly, jaterních a mezenterických žil [23–25]. Arteriální trombózy se vyskytují méně často než žilní a většinou k nim dochází po chirurgických zákrocích. Jedná se o trombózy tepen mozku, sítnice a také tepen horních a dolních končetin [26–28]. Výjimečně byly publikovány u mladých pacientů s IBD případy trombózy koronárních arterií [29].

Etiologie

Příčiny zvýšeného rizika tromboembolických komplikací u IBD jsou multifaktoriální, komplexní a ne zcela objasněné. Ačkoliv byla u IBD popsána řada kvantitativních i kvalitativních abnormalit hemostatických parametrů, nebyla dosud konstruována žádná konzistentní patogenetická hypotéza.

Mezi získané rizikové faktory trombózy u IBD i obecně patří imobilizace, chirurgické zákroky, centrální žilní katétry, kortikoterapie, perorální antikoncepce, kouření, deficity vitamínů a dehydratace [30]:

Získané protrombotické faktory u IBD

- dehydratace
- kortikosteroidy
- protrahovaná imobilizace
- centrální žilní katétry
- chirurgické zákroky
- perorální antikoncepce
- kouření
- deficit kyseliny listové, vitamínů B₆ a B₁₂

Některé studie prokazují, že u většiny trombotických komplikací pacientů s IBD lze identifikovat alespoň 1 získaný rizikový faktor [21], ale podle jiné [31] se u přibližně poloviny pacientů s IBD vyvinula trombóza bez jakéhokoliv zjevné příčiny, což posiluje hypotézu, že IBD představuje rizikový faktor trombózy per se.

Záněť a hemostáza

Úzký vztah zánětu a koagulace potvrdilo několik experimentálních studií, které ukazují, jak mohou mechanismy zánětu posunovat hemostatickou rovnováhu ve prospěch aktivace koagulace a v krajním případě ke vzniku trombózy [32].

Např. bylo prokázáno, že 2 prozánětlivé mediátory, tumor nekrotizující faktor α (TNF α) a CD40 ligand (CD40L), indukují expresi tkáňového faktoru (TF) na povrchu leukocytů [33,34]. Podle jiné studie C-reaktivní protein (CRP), reaktant akutní fáze produkovaný v játrech, přímo indukuje expresi TF na buňkách endotelu, a naopak inhibuje TFPI (inhibitor dráhy TF) [35]. Existují také důkazy, že CRP zvyšuje expresi inhibitoru aktivátoru plazminogenu

typu 1 (PAI1) a snižuje expresi tkáňového aktivátoru plazminogenu (t-PA) [36,37].

Zánětlivé mediátory také zvyšují počet i reaktivitu trombocytů (viz dále).

Klíčovou úlohu ve vztahu mezi střevním zánětem a trombózou může hrát tzv. endoteliální dysfunkce/aktivace. Např. bylo zjištěno, že CRP indukuje uvolnění von Willebrandova faktoru (vWF) [38] a snižuje produkci oxidu dusnatého (NO) endoteliálními buňkami [39].

Poruchy hemostázy u IBD

Abnormality koagulace

U pacientů s IBD je popsána řada kvantitativních změn faktorů koagulační kaskády (schéma 1). Jedná se o vyšší hladiny koagulačních faktorů V, VII, X, XI a XII [40–42], fibrinogenu a protrombinu [43–45] a naopak snížené hladiny antitrombinu III (AT III) [46]. Údaje o deficitu dalšího inhibitoru koagulace proteinu C a jeho kofaktoru proteinu S u pacientů s IBD jsou protichůdné [47,48], ale byla prokázána snížená exprese endoteliálního receptoru pro protein C (EPCR) a trombomodulinu (TM), které vedou k snížení aktivity proteinu C [49].

Byly pozorovány změny typické pro aktivaci koagulace, jako jsou zvýšené hladiny protrombinových fragmentů 1 a 2 (protrombin F1 a F2), komplexů trombin-antitrombin (TAT) a fibrinopeptidů A a B (FPA a FPB) [43,44] a změny plazmatické koncentrace faktoru XIII (F XIII). Zatímco v období aktivity IBD jsou hladiny F XIII sniženy, v průběhu klidových fází onemocnění se normalizují [50].

Dalším faktorem protrombotické tendence IBD mohou být tzv. mikropartikelky, které se ve zvýšeném počtu objevují v cirkulaci pacientů v aktivní fázi onemocnění. Jedná

se o vezikuly z buněčných membrán, které se uvolňují při aktivaci buněk nebo v průběhu apoptózy. Pocházejí hlavně z krevních destiček, prokoagulační vlastnosti získávají díky expresi tkáňového faktoru (TF) na svém povrchu [51] a zapojují se do procesů zánětu a modulace funkcí endotelu.

Abnormality fibrinolýzy

K protrombotickému stavu může u IBD přispívat také snížení fibrinolytické aktivity (schéma 2). Byly popsány snížené hladiny tkáňového aktivátoru plazminogenu (tPA) i zvýšené hladiny inhibitoru aktivátoru plazminogenu (PAI) a inhibitoru fibrinolýzy aktivovatelného trombinem (TAFI) [52].

Abnormality trombocytů

V aktivní fázi onemocnění může docházet k výraznému zvýšení počtu trombocytů, a to jak u UC, tak u CD pacientů. Příčina není zcela zřejmá a tento nález je podobně jako u jiných chronických zánětlivých onemocnění, jako je revmatoidní artritida či lupus erythematoses, obvykle označován za nespecifickou reakci na vystupňovaný zánětlivý proces. Trombocytóza u IBD může být odrazem poruchy trombopoézy, jak o tom svědčí zvýšené plazmatické hladiny trombopoetinu a interleukinu 6 (IL6), dvou kritických faktorů maturace megakaryocytů [53].

Přibližně u 30–50 % pacientů s IBD lze detekovat spontánní agregaci trombocytů nebo jejich zvýšenou citlivost k nízkým koncentracím agregčních působků [54]. Collins et al prokázali, že destičky pacientů s IBD cirkulují v aktivovaném stavu, vyjádřeném expresí povrchových aktivních markerů, jako je P-selektin a GP53, nebo hladinami sérového markeru aktivity destiček β -tromboglobulinu (β TG). Tato zvýšená aktivace destiček je nezávislá na aktivitě onemocnění [55]. Ve srovnání se zdravými kontrolami byla prokázána zvýšená agregace destiček hlavně v mezenterálním cévním řečišti, což podporuje hypotézu, že zvýšená aktivace trombocytů u IBD je stimulována v intestinální mikrocirkulaci [54]. Tato hyperaktivace destiček je alespoň zčásti zprostředkována CD40-CD40L dráhou, klíčovým regulátorem a amplifikátorem imunitní zánětlivé reaktivity a in-

Schéma 1. Koagulační kaskáda

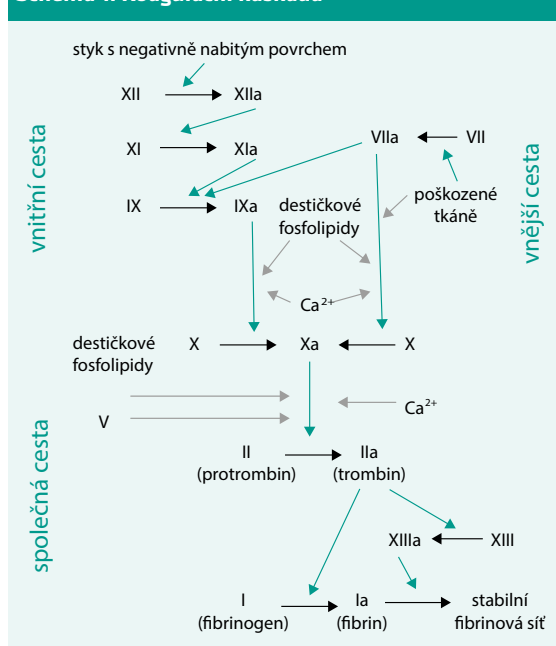
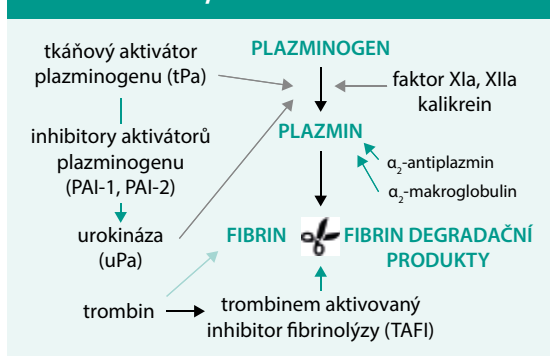


Schéma 2. Fibrinolýza



duktorem tkáňového faktoru (TF), který iniciuje vnější cestu koagulace. O účasti CD40L svědčí jeho zvýšená exprese destičkami pacientů s IBD a uvolňování velkého množství solubilního CD40L do plazmy, v níž se jeho hladina zvyšuje přibližně 15krát [56,57]. Zvýšené množství CD40L ve sliznici koreluje se stupněm zánětu [56,58]. Vazba CD40L-pozitivních destiček k CD40-pozitivní mikrovaskulatuře spouští zánět upregulací adhezivních molekul VCAM1 a ICAM1 a sekrecí IL8, hlavního chemoatraktantu neutrofilů. Kromě IL8 uvolňují destičky biologicky aktivní RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted), důležitý chemoatraktant T buněk [59]. CD40-CD40L zprostředkovaná interakce mezi destičkami a leukocyty je zodpovědná za zvýšený výskyt agregátů destiček s leukocyty u pacientů s IBD. Tyto agregáty adheřují k endotelu snáze než volné leukocyty a indukují up-regulaci exprese tkáňového faktoru (TF) endotelem [60].

Abnormality endotelu

U pacientů s IBD byly zjištěny zvýšené sérové hladiny markerů poškození endotelu, jako jsou von Willebrandův faktor (vWF), endoteliální receptor pro protein C (EPCR) a trombomodulin (TM) odpovídající aktivitě onemocnění [46,61,62]. Jednoznačně prokázaná endoteliální dysfunkce zahrnuje zejména alteraci rovnováhy v produkci oxidu dusnatého (NO) a reaktivních forem kyslíku (ROS), ke které dochází, když endotel netvoří dostatek silného vazodilatačního a antiagregačního působku NO, ale naopak uvolňuje větší množství superoxidového aniontu [63,64]. Snížení produkce NO může být důsledkem indukce arginázy zprostředkované cytokiny (TNF α), která kompetuje s NOS o substrát [65]. Zvýšená produkce ROS přispívá k oxidačnímu stresu molekul von Willebrandova faktoru (vWF), které se pak stávají rezistentními k proteolýze ADAMTS13 (proteázou štěpící vWF). To vede k akumulaci velkých hemostaticky aktivních multimerů vWF [66], které podporují adhezi a agregaci destiček, a tak přispívají ke vzniku mikrovaskulárních trombóz. Dalším markerem poškození endotelu je tzv. asymetrický dimethylarginin (ADMA), který vzniká při metylaci argininových zbytků některých proteinů arginin-metyltransferázami a je uvolňován během proteolýzy. ADMA je hlavní endogenní inhibitor syntetázy NO a kompetitivní inhibitor vychytávání L-argininu buňkami endotelu. Elevace ADMA indukuje dysfunkci endotelu, která se projevuje poruchou endotel-dependentní vazodilatace, hyperagregabilitou destiček a zvýšenou vazbou monocytů [67].

TNF α , významný prozánětlivý mediátor, je schopen vyvolat prokoagulační profil endoteliálních buněk zvýšením exprese tkáňového faktoru (TF) a down-regulací trombomodulinu (TM) a endoteliálního receptoru pro protein C (EPCR). TM a EPCR jsou nezbytné k aktivaci proteinu C, který má kromě zásadní úlohy v regulaci koagulace také významné protizánětlivé účinky [68]. Tyto skutečnosti opět dokládají vzájemnou provázanost systémů zánětu a koagulace.

Trombofilie a IBD

Mezi vrozené trombofilie, které byly nalezeny u pacientů s IBD, patří mutace faktoru V Leiden (F VL G1691A), protrombinu G20210A, metylenetetrahydrofolátreduktázy (MTHFR C677T), inhibitoru aktivátoru plazminogenu typu 1 (PAI1 4G homozygotita) a mutace faktoru XIII (F XIII val34leu).

F VL je nejčastější vrozenou trombofilií, jejíž podstatou je rezistence aktivovaného faktoru V k degradaci aktivovaným proteinem C (APC rezistence). F VL zvyšuje riziko trombózy 5–8krát u heterozygotů a 50–80krát u homozygotů [69]. U pacientů IBD a s trombózou byla zjištěna podobná prevalence F VL jako u ostatních nemocných s trombózou [70,71] a stejně tak nebyl prokázán žádný rozdíl v prevalenci F VL mezi neselektovanými pacienty s IBD a obecnou populací [48,72]. Nicméně prevalence F VL u pacientů s IBD a trombózou je vyšší než bez trombózy, což znamená, že F VL dále zvyšuje riziko trombózy [70,73]. Dvě nedávné metaanalýzy tyto závěry potvrzují [74,75].

Mutace protrombinu G20210A vede k vyšším plazmatickým hladinám protrombinu a zvyšuje riziko trombóz přibližně 3násobně [69]. Není žádný rozdíl v prevalenci této mutace mezi nemocnými s IBD a kontrolami [76], ať už prodělali trombózu či nikoliv [70,71,76].

Mutace MTHFR C677T vede ke 25% zvýšení plazmatické hladiny homocysteinu u homozygotů a její vliv na riziko trombózy je pravděpodobně slabý [77]. Většina studií neprokázala žádný rozdíl v prevalenci homozygotů pro MTHFR C677T mezi pacienty s IBD a zdravými kontrolami bez ohledu na přítomnost trombózy [70,71].

Podle několika studií je PAI1 4G homozygotita spojena se zvýšenou expresí PAI1 [78] a přispívá jako další rizikový faktor k rozvoji trombóz [79], nicméně rozdíly v prevalenci PAI1 4G homozygotů u IBD oproti zdravým kontrolám nebyly ve většině studií prokázány [71].

F XIII val34leu mutace je spojena s vyšší aktivací F XIII a vede k redukci rizika trombózy u homozygotů o 20–40 %, nicméně dostupné studie významné rozdíly ve výskytu tohoto polymorfismu u pacientů s IBD neprokázaly [80].

Deficity proteinu C, proteinu S a antitrombinu III se mezi pacienty s IBD nevyskytují častěji bez ohledu na to, zda prodělali trombózu či nikoliv [81].

Souhrnně lze říci, že vztah mezi genetickými faktory a hyperkoagulabilitou nebyl u IBD prokázán a role vrozených trombofilie je u pacientů s IBD podobná jako v běžné populaci.

Deficity folátu (dietní či polékové) a vitaminů B₆ a B₁₂ jsou patrně významnější příčinou hyperhomocysteinemie u IBD než mutace MTHFR C677T (viz výše). Hyperhomocysteinemie je nezávislým rizikovým faktorem aterosklerózy [82] a je rovněž spojována se zvýšeným rizikem žilní trombózy [83]. V recentní metaanalýze byla průměrná hladina homocysteinu u pacientů s IBD významně vyšší než u kontrol, nebyl ovšem signifikantní rozdíl mezi pacienty s IBD a s tromboembolickými komplikacemi a bez nich [84].

Nespecifické střevní záněty jsou charakteristické produkcí široké škály protilátek, z nichž některé by se teoreticky mohly podílet na zvýšeném riziku trombózy. Antifosfolipidové protilátky jsou namířeny proti různým fosfolipidům a fosfolipoproteinovým komplexům a narušují funkce endotelu a destiček. Zahrnují antikardiolipinové protilátky (aCL), anti- β_2 -glykoprotein 1 (β_2 -GPI) protilátky a lupus anticoagulans (LAC). Ačkoliv jejich výskyt byl v jedné studii pacientů s IBD vyšší oproti populaci, jejich hladina se nelišila u pacientů s trombózou nebo bez trombózy [85]. Anti-protein S protilátky mohou snížit antikoagulační potenciál a anti-tPA protilátky oslabit fibrinolytickou aktivitu, ale jejich klinický význam je nejasný [47,86].

Vliv medikace

Hemostázu ať tím, či oním směrem ovlivňuje většina léků používaných v léčbě IBD. 5-ASA snižují spontánní i trombinem indukovanou aktivaci destiček in vitro a redukcí exprese P-selektinu [87] i plazmatickou hladinu RANTES in vivo [88]. Sulfasalazin inhibuje dihydrofolát-reduktázu, což vede k deficitu kyseliny listové, který je příčinou hyperhomocysteinemie. V mnoha studiích bylo potvrzeno, že kortikoidy zvyšují riziko TEN. V rozsáhlé dánské populační studii bylo toto riziko nejvyšší při nově zahájené systémové kortikoterapii, ale riziko bylo vyšší i u topických steroidů [89]. Bylo prokázáno, že azathioprin inhibuje agregaci trombocytů in vitro [90] a u nemocných léčených thiopuriny se nalézá v cirkulaci méně tzv. agregátů destiček a leukocytů (platelet-leukocyte aggregates – PLAs) [60]. Infliximab může normalizovat hemostatické parametry [91] a snižovat aktivitu krevních destiček down-regulací CD40-CD40L dráhy [92] a redukovat počet tzv. prokoagulačních mikropartikulí v cirkulaci [93]. I přes tyto potenciální antikoagulační účinky ale existuje celá řada kazuistik popisujících trombózy v průběhu anti-TNF léčby v různých lokalizacích, včetně např. retinálních žil [30], přičemž protrombotický efekt anti-TNF by mohl být způsoben indukci tvorby antifosfolipidových protilátek [94]. U revmatologických pacientů však analýza britského revmatologického registru vztah anti-TNF léčby a rizika TEN neprokázala [95].

Hemostatický systém se pravděpodobně podílí na patogenezi IBD nebo na udržování a amplifikaci zánětlivého procesu, takže v léčbě IBD byly zvažovány i léky ovlivňující hemostázu. Počáteční studie prokázaly určitý efekt substituce faktoru XIII (F XIII) v léčbě kortikorezistentních UC [96] a perianálních píštělí u CD [97], avšak tento účinek nebyl potvrzen v dvojité zaslepené, prospektivní studii [98].

Metaanalýza 8 randomizovaných kontrolovaných studií z roku 2007 prokázala bezpečnost nikoliv však účinnost heparinu u pacientů s UC [99]. Systematické review z roku 2010 nepotvrdilo žádný efekt ani nefrakcionovaného, ani subkutánně podávaného nízkomolekulárního heparinu (low-molecular-weight heparin – LMWH) v léčbě aktivní UC, nicméně LMWH ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním v kolon (LMW He-

parin MMX®) bylo účinnější než placebo nejen v dosažení klinické remise, ale i zlepšení endoskopického nálezu u mírně až středně aktivní formy [100].

Terapeutické důsledky

V současné době nejsou k dispozici žádné speciální systematické doporučené postupy v prevenci a léčbě tromboembolické nemoci u pacientů s IBD. Hlavním cílem musí být dosažení a udržení remise onemocnění. Léčba akutních vzplanutí IBD vede sama k částečné normalizaci profilu koagulačních faktorů a aktivity destiček [91,92], a tím ke snížení rizika vzniku trombózy. Přirozeně je nanejvýš vhodné eliminovat další rizika, jako jsou kouření, perorální antikoncepce a hormonální substituční terapie (HRT) [101,102]. Jelikož neexistuje žádný důkaz, že vrozené trombofilie jsou u pacientů s IBD častější než v populaci, zdá se racionální provádět screening koagulačních defektů jen u pacientů s IBD v kontextu osobní či rodinné anamnézy TEN.

Podobně jako u jiných rizikových skupin je jednoznačným důvodem k zahájení profylaxe TEN u IBD předpoklad protrahované imobilizace [15,103], hospitalizace pro aktivitu základního onemocnění nebo chirurgický zákrok. Takový postup má oporu v několika doporučených postupech [104–107]. Jádrem preventivní léčby je použití nízkomolekulárního heparinu, u kterého se předpokládá snížení rizika TEN o více než 50 %, pokud lze extrapolovat výsledky ze studií jiných rizikových skupin. Ve 2 takových velkých studiích (PREVENT resp. MEDENOX) byl podáván dalteparin (Fragmin®) v dávce 5 000 j. s.c. resp. enoxaparin (Clexane®) 40 mg s.c. denně [108,109]. Oba preparáty jsou schváleny pro použití k prevenci TEN u chirurgických i nechirurgických hospitalizovaných pacientů. Délka podávání se uvádí v rozmezí 7–14 dní, resp. do propuštění, je ovšem zřejmé, že při pokračujícím zvýšeném riziku tromboembolie je nutno postupovat individuálně. Mezi další opatření, která snižují riziko TEN, patří použití elastických punčoch, časná mobilizace nebo racionální používání centrálních žilních katétrů. Zatímco probíhají diskuse o profylaxi TEN v jiných rizikových situacích, např. u dálkových letů, či ambulantně léčených exacerbací IBD [20,110], adherence k těm několika málo existujícím doporučením je poměrně nízká. V nedávném průzkumu v USA podala nízkomolekulární heparin pacientům přijatým k hospitalizaci pro vzplanutí IBD méně než 1/2 dotázaných gastroenterologů [111]. V jiné, rakouské studii hospitalizovaných pacientů s IBD s anamnézou předchozí TEN byla profylaxe rekurence TEN aplikována u pouze 50 % pacientů s aktivní IBD a u pouze 33 % pacientů po operaci nebo významném traumatu [13].

Léčba tromboembolické nemoci komplikující průběh IBD se neliší od léčby TEN v běžné populaci [112–114]. Obavy z krvácení do gastrointestinálního traktu při antikoagulaci by neměly převážet nad rizikem možných fatálních důsledků neléčené akutní trombózy [100]. Doba trvání antikoagulace závisí na několika faktorech, je

třeba vzít v úvahu především významně vyšší riziko recurence TEN. Standardních 3–6 měsíců antikoagulace může být adekvátních u pacienta po první epizodě TEN vzniklé v souvislosti se vzplanutím aktivity IBD, které je nadále v remisi. V případě horší kontroly aktivity základního onemocnění, recidivách TEN nebo pozitivního screeningu trombofilii je na místě dlouhodobá antikoagulace [115].

Závěr

Procesy zánětu, koagulace a fibrinolýzy jsou vzájemně těsně provázané a koagulační systém je nedílnou dynamickou součástí složité patogeneze IBD. Tito pacienti mají značně zvýšené riziko tromboembolické nemoci zejména v aktivní fázi onemocnění. Významnou roli hrají získané rizikové faktory, takže riziko tromboembolických komplikací se všemi důsledky lze i u nemocných s IBD příznivě ovlivnit.

Literatura

- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340(6): 448–454. Erratum in *N Engl J Med* 1999; 340(17):1376.
- McEver RP. Adhesive Interactions of Leukocytes, Platelets, and the Vessel Wall during Hemostasis and Inflammation. *Thromb Haemost* 2001; 86(3): 746–756.
- Johnson K, Aarden L, Choi Y et al. The proinflammatory cytokine response to coagulation and endotoxin in whole blood. *Blood* 1996; 87(12): 5051–5060.
- Stouthard JML, Levi M, Hack CE et al. Interleukin-6 stimulates coagulation, not fibrinolysis, in humans. *Thromb Haemost* 1996; 76(5): 738–742.
- Levi M, van der Poll T, ten Cate H et al. The cytokine-mediated imbalance between coagulant and anticoagulant mechanisms in sepsis and endotoxaemia. *Eur J Clin Invest* 1997; 27(1): 3–9.
- Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation* 2003; 107(3): 398–404.
- Murthy SK, Nguyen GC. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: an epidemiological review. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(4): 713–718.
- Yuhara H, Steinmaus C, Corley D et al. Meta-analysis: the risk of venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37(10): 953–962.
- Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS et al. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Thromb Haemost* 2001; 85(3): 430–434.
- Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS et al. Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study. *Gut* 2011; 60(7): 937–943.
- Miehlsler W, Reinisch W, Valic E et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut* 2004; 53(4): 542–548.
- Grip O, Svensson PJ, Lindgren S. Inflammatory bowel disease promotes venous thrombosis earlier in life. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35(6): 619–623.
- Novacek G, Weltermann A, Sobala A et al. Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology* 2010; 139(3): 779–787.
- Bernstein CN, Nabalamba A. Hospitalization-based major comorbidity of inflammatory bowel disease in Canada. *Can J Gastroenterol* 2007; 21(8): 507–511.
- Nguyen GC, Sam J. Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(9): 2272–2280.
- Merrill A, Millham F. Increased Risk of Postoperative Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Study of National Surgical Quality Improvement Program Patients. *Arch Surg* 2012; 147(2): 120–124.
- Nguyen GC, Boudreau H, Harris ML et al. Outcomes of Obstetric Hospitalizations Among Women With Inflammatory Bowel Disease in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(3): 329–334.
- Bröms G, Granath F, Linder M et al. Complications from inflammatory bowel disease during pregnancy and delivery. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10(11): 1246–1252.
- Heit JA, Kobbervig CE, James AH et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005; 143(10): 697–706.
- Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet* 2010; 375(9715): 657–663.
- Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ et al. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(1): 97–101.
- Van Bodegraven AA, Schoorl M, Linskens RK et al. Persistent activation of coagulation and fibrinolysis after treatment of active ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14(4): 413–418.
- Johns DR. Cerebrovascular complications of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1991; 86(3): 367–370.
- Keyser BJ, Hass AN. Retinal vascular disease in ulcerative colitis. *Am J Ophthalmol* 1994; 118(3): 395–396.
- Hatoum OA, Spinelli KS, Abu-Hajir M et al. Mesenteric venous thrombosis in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39(1): 27–31.
- Younes-Mhenni S, Derex L, Berruyer M et al. Large-artery stroke in a young patient with Crohn's disease. Role of vitamin B6 deficiency-induced hyperhomocysteinemia. *J Neurol Sci* 2004; 221(1–2): 113–115.
- Levy PJ, Tabares AH, Olin JW. Lower extremity arterial occlusions in young patients with Crohn's colitis and premature atherosclerosis: report of six cases. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(3): 494–497.
- Di Fabio F, Obrand D, Satin R et al. Intra-abdominal venous and arterial thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum* 2009; 52(2): 336–342.
- Mutlu B, Ermeýdan CMH, Enç F et al. Acute myocardial infarction in a young woman with severe ulcerative colitis. *Int J Cardiol* 2002; 83(2): 183–185.
- Zitomersky NL, Verhave M, Trenor CC. Thrombosis and inflammatory bowel disease: A call for improved awareness and prevention. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(1): 458–470.
- Jackson LM, O'Gorman PJ, O'Connell J et al. Thrombosis in inflammatory bowel disease: clinical setting, procoagulant profile and factor V Leiden. *QJM* 1997; 90(3): 183–188.
- Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol* 2005; 131(4): 417–430.
- Lindmark E, Tenno T, Siegbahn A. Role of platelet P-selectin and CD40 ligand in the induction of monocytic tissue factor expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(10): 2322–2328.
- Parry GC, Mackman N. NF-κB Mediated Transcription in Human Monocytic Cells and Endothelial Cells. *Trends Cardiovasc Med* 1998; 8(3): 138–142.
- Chen Y, Wang J, Yao Y et al. CRP regulates the expression and activity of tissue factor as well as tissue factor pathway inhibitor via NF-κB and ERK 1/2 MAPK pathway. *FEBS Lett* 2009; 583(17): 2811–2818.
- Chen C, Nan B, Lin P et al. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression in human endothelial cells. *Thromb Res* 2008; 122(1): 125–133.

37. Singh U, Devaraj S, Jialal I. C-reactive protein decreases tissue plasminogen activator activity in human aortic endothelial cells: evidence that C-reactive protein is a procoagulant. *Arter Thromb Vasc Biol* 2005; 25(10): 2216–2221.
38. Bisioendial RJ, Kastelein JJP, Levels JHM et al. Activation of inflammation and coagulation after infusion of C-reactive protein in humans. *Circ Res* 2005; 96(7): 714–716.
39. Heins TW, Singh U, Vasquez-Vivar J et al. Human C-reactive protein induces endothelial dysfunction and uncoupling of eNOS in vivo. *Atherosclerosis* 2009; 206(1): 61–68.
40. Hudson M, Chitolie A, Hutton RA et al. Thrombotic vascular risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 1996; 38(5): 733–737.
41. Kume K, Yamasaki M, Tashiro M et al. Activations of coagulation and fibrinolysis secondary to bowel inflammation in patients with ulcerative colitis. *Intern Med* 2007; 46(17): 1323–1329.
42. Zazos P, Papaioannou G, Nikolaidis N et al. Elevated plasma von Willebrand factor levels in patients with active ulcerative colitis reflect endothelial perturbation due to systemic inflammation. *World J Gastroenterol* 2005; 11(48): 7639–7345.
43. Smith CJ, Haire WD, Kaufman SS et al. Determination of prothrombin activation fragments in young patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1996; 91(6): 1221–1225.
44. Chamouard P, Grunebaum L, Wiesel ML et al. Prothrombin fragment 1 + 2 and thrombin-antithrombin III complex as markers of activation of blood coagulation in inflammatory bowel diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7(12): 1183–1188.
45. Chiarantini E, Valanzano R, Liotta AA et al. Hemostatic abnormalities in inflammatory bowel disease. *Thromb Res* 1996; 82(2): 137–146.
46. Souto JC, Martínez E, Roca M et al. Prothrombotic state and signs of endothelial lesion in plasma of patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1995; 40(9): 1883–1889.
47. Saibeni S, Vecchi M, Valsecchi C et al. Reduced free protein S levels in patients with inflammatory bowel disease: Prevalence, clinical relevance, and role of anti-protein S antibodies. *Dig Dis Sci* 2001; 46(3): 637–643.
48. Koutroubakis IE, Sfridakis A, Mouzas IA et al. Resistance to activated protein C and low levels of free protein S in Greek patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(1): 190–194.
49. Faioni EM, Ferrero S, Fontana G et al. Expression of endothelial protein C receptor and thrombomodulin in the intestinal tissue of patients with inflammatory bowel disease. *Crit Care Med* 2004; 32(5 Suppl): S266–S270.
50. Lorenz R, Olbert P, Born P. Factor XIII in chronic inflammatory bowel diseases. *Semin Thromb Hemost* 1996; 22(5): 451–455.
51. Andoh A, Tsujikawa T, Hata K et al. Elevated circulating platelet-derived microparticles in patients with active inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(9): 2042–2048.
52. Saibeni S, Bottasso B, Spina L et al. Assessment of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) plasma levels in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(10): 1966–1970.
53. Heits F, Stahl M, Ludwig D et al. Elevated serum thrombopoietin and interleukin-6 concentrations in thrombocytosis associated with inflammatory bowel disease. *J Interferon Cytokine Res* 1999; 19(7): 757–760.
54. Collins CE, Rampton DS, Rogers J et al. Platelet aggregation and neutrophil sequestration in the mesenteric circulation in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9(12): 1213–1217.
55. Collins CE, Cahill MR, Newland AC et al. Platelets circulate in an activated state in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1994; 106(4): 840–845.
56. Danese S, Katz JA, Saibeni S et al. Activated platelets are the source of elevated levels of soluble CD40 ligand in the circulation of inflammatory bowel disease patients. *Gut* 2003; 52(10): 1435–1441.
57. Menchén L, Marín-Jiménez I, Arias-Salgado EG et al. Matrix metalloproteinase 9 is involved in Crohn's disease-associated platelet hyperactivation through the release of soluble CD40 ligand. *Gut* 2009; 58(7): 920–928.
58. Sawada-Hase N, Kiyohara T, Miyagawa J et al. An increased number of CD40-high monocytes in patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(6): 1516–1523.
59. Power CA, Clemetson JM, Clemetson KJ et al. Chemokine and chemokine receptor mRNA expression in human platelets. *Cytokine* 1995; 7(6): 479–482.
60. Irving PM, Macey MG, Shah U et al. Formation of platelet-leukocyte aggregates in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10(4): 361–372.
61. Boehme MW, Autschbach F, Zuna I et al. Elevated serum levels and reduced immunohistochemical expression of thrombomodulin in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997; 113(1): 107–117.
62. Meucci G, Pareti F, Vecchi M et al. Serum von Willebrand factor levels in patients with inflammatory bowel disease are related to systemic inflammation. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34(3): 287–290.
63. Papa A, Scaldaferrì F, Danese S et al. Vascular involvement in inflammatory bowel disease: pathogenesis and clinical aspects. *Dig Dis* 2008; 26(2): 149–155.
64. Hatoum OA, Binion DG, Otterson MF et al. Acquired microvascular dysfunction in inflammatory bowel disease: Loss of nitric oxide-mediated vasodilation. *Gastroenterology* 2003; 125(1): 58–69.
65. Horowitz S, Binion DG, Nelson VM et al. Increased arginase activity and endothelial dysfunction in human inflammatory bowel disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292(5): G1323–G1336.
66. Lancellotti S, De Filippis V, Pozzi N et al. Formation of methionine sulfoxide by peroxynitrite at position 1606 of von Willebrand factor inhibits its cleavage by ADAMTS-13: A new prothrombotic mechanism in diseases associated with oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2010; 48(3): 446–456.
67. Owczarek D, Cibor D, Mach T. Asymmetric dimethylarginine (ADMA), symmetric dimethylarginine (SDMA), arginine, and 8-iso-prostaglandin F2alpha (8-iso-PGF2alpha) level in patients with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16(1): 52–57.
68. Van De Wouwer M, Collen D, Conway EM. Thrombomodulin-protein C-EPCR system integrated to regulate coagulation and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24(8): 1374–1383.
69. Dahlbäck B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood* 2008; 112(1): 19–27.
70. Guédon C, Le Cam-Duche V, Lalaude O et al. Prothrombotic inherited abnormalities other than factor V Leiden mutation do not play a role in venous thrombosis in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(5): 1448–1454.
71. Koutroubakis IE, Sfridakis A, Tsiolakidou G et al. Genetic risk factors in patients with inflammatory bowel disease and vascular complications: case-control study. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13(4): 410–415.
72. Bernstein CN, Sargent M, Vos HL et al. Mutations in clotting factors and inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(2): 338–343.
73. Liebman HA, Kashani N, Sutherland D et al. The factor V Leiden mutation increases the risk of venous thrombosis in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998; 115(4): 830–834.
74. Zhong M, Dong XW, Zheng Q et al. Factor v Leiden and thrombosis in patients with inflammatory bowel disease (IBD): A meta-analysis. *Thromb Res* 2011; 128(5): 403–409.
75. Liang J, Wu S, Feng B et al. Factor V Leiden and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol* 2011; 46(10): 1158–1166.
76. Vecchi M, Sacchi E, Saibeni S et al. Inflammatory bowel diseases are not associated with major hereditary conditions predisposing to thrombosis. *Dig Dis Sci* 2000; 45(7): 1465–1469.
77. Den Heijer M, Lewington S, Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: A meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost* 2005; 3(2): 292–299.
78. Dawson S, Hamsten A, Wiman B et al. Genetic variation at the plasminogen activator inhibitor-1 locus is associated with altered levels of plasma plasminogen activator inhibitor-1 activity. *Arterioscler Thromb* 1991; 11(1): 183–190.

79. Stegna M, Uhrin P, Peternel P et al. The 4G/5G sequence polymorphism in the promoter of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene: Relationship to plasma PAI-1 level in venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1998; 79(5): 975–979.
80. Heliö T, Wartiovaara U, Halme L et al. Arg506Gln factor V mutation and Val34Leu factor XIII polymorphism in Finnish patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34(2): 170–174.
81. Yurekli BPS, Aksoy DY, Aybar M et al. The search for a common thrombophilic state during the active state of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40(9): 809–813.
82. Humphrey LL, Fu R, Rogers K et al. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(11): 1203–1212.
83. den Heijer M, Rosendaal FR, Blom HJ et al. Hyperhomocysteinaemia and venous thrombosis: A meta-analysis. *Thromb Haemost* 1998; 80(6): 874–877.
84. Oussalah A, Guéant JL, Peyrin-Biroulet L. Meta-analysis: Hyperhomocysteinaemia in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34(10): 1173–1184.
85. Koutroubakis IE, Petinaki E, Anagnostopoulou E et al. Anti-cardiolipin and anti-beta2-glycoprotein I antibodies in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1998; 43(11): 2507–2512.
86. Saibeni S, Ciscato C, Vecchi M et al. Antibodies to tissue-type plasminogen activator (t-PA) in patients with inflammatory bowel disease: high prevalence, interactions with functional domains of t-PA and possible implications in thrombosis. *J Thromb Haemost* 2006; 4(7): 1510–1516.
87. Carty E, MacEay M, Rampton DS. Inhibition of platelet activation by 5-aminosalicylic acid in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(9): 1169–1179.
88. Fägerstam JP, Whiss PA, Ström M et al. Expression of platelet P-selectin and detection of soluble P-selectin, NPY and RANTES in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Res* 2000; 49(9): 466–472.
89. Johannesdottir SA, Horváth-Puhó E, Dekkers OM et al. Use of Glucocorticoids and Risk of Venous Thromboembolism: A Nationwide Population-Based Case-Control Study. *JAMA Intern Med* 2013; 173(9): 743–752.
90. Małyszko J, Małyszko JS, Takada A et al. Effects of immunosuppressive drugs on platelet aggregation in vitro. *Ann Transplant* 2002; 7(1): 55–68.
91. Hommes DW, van Dulleman HM, Levi M et al. Beneficial effect of treatment with a monoclonal anti-tumor necrosis factor-alpha antibody on markers of coagulation and fibrinolysis in patients with active Crohn's disease. *Haemostasis* 1997; 27(6): 269–277.
92. Danese S, Sans M, Scaldaferrri F et al. TNF-alpha blockade down-regulates the CD40/CD40L pathway in the mucosal microcirculation: a novel anti-inflammatory mechanism of infliximab in Crohn's disease. *J Immunol* 2006; 176(4): 2617–2624.
93. Chamouard P, Desprez D, Hugel B et al. Circulating cell-derived microparticles in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2005; 50(3): 574–580.
94. Vereckei E, Krivan G, Reti M et al. Anti-TNF-alpha-induced anti-phospholipid syndrome manifested as necrotizing vasculitis. *Scand J Rheumatol* 2010; 39(2): 175–177.
95. Davies R, Galloway JB, Watson KD et al. Venous thrombotic events are not increased in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(10): 1831–1834.
96. Lorenz R, Born P, Olbert P et al. Factor XIII substitution in ulcerative colitis. *Lancet* 1995; 345(8947): 449–450.
97. Oshitani N, Nakamura S, Matsumoto T et al. Treatment of Crohn's disease fistulas with coagulation factor XIII. *Lancet* 1996; 347(8994): 119–120.
98. Bregenzner N, Caesar I, Andus T et al. Lack of clinical efficacy of additional factor XIII treatment in patients with steroid refractory colitis. The Factor XIII Study Group. *Z Gastroenterol* 1999; 37(10): 999–1004.
99. Shen J, Ran ZH, Tong JL et al. Meta-analysis: The utility and safety of heparin in the treatment of active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26(5): 653–663.
100. Chande N, McDonald JW, MacDonald JK et al. Unfractionated or low-molecular weight heparin for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (10): CD006774. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006774.pub3>>.
101. Huerta C, Johansson S, Wallander MA et al. Risk factors and short-term mortality of venous thromboembolism diagnosed in the primary care setting in the United Kingdom. *Arch Intern Med* 2007; 167(9): 935–943.
102. van der Woude CJ, Kolacek S, Dotan I et al. European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2010; 4(5): 493–510.
103. Kvasnička J. Primární antitrombotická prevence žilní trombózy ve vnitřním lékařství. *Vnitř Lék* 2005; 51(7–8): 781–789.
104. Kornbluth A, Sachar DB Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(3): 501–523. Erratum in *Am J Gastroenterol* 2010; 105(3): 500.
105. Mowat C, Cole A, Windsor A et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011; 60(5): 571–607.
106. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis* 2010; 4(1): 63–101.
107. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *J Crohns Colitis* 2013; 7(1): 1–33.
108. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG et al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004; 110(7): 874–879.
109. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341(11): 793–800.
110. Aryal K, Al-Khaffaf H. Venous thromboembolic complications following air travel: what's the quantitative risk? A literature review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 31(2): 187–199.
111. Tinsley A, Naymagon S, Trindade AJ et al. A survey of current practice of venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized inflammatory bowel disease patients in the United States. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47(1): e1–e6. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MCG.0b013e31824c0dea>>.
112. Koutroubakis IE. Therapy insight: Vascular complications in patients with inflammatory bowel disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2(6): 266–272.
113. Qaseem A, Snow V, Barry P et al. Current diagnosis of venous thromboembolism in primary care: A clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. *Ann Fam Med* 2007; 5(1): 57–62.
114. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2008; 29(18): 2276–2315.
115. Tan VP, Chung A, Yan BP et al. Venous and arterial disease in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28(7): 1095–1113.

prof. MUDr. Julius Špičák, CSc.

✉ julius.spicak@ikem.cz

MUDr. David Kamenář

✉ david.kamenar@ikem.cz

Klinika hepatogastroenterologie IKEM, Praha

www.ikem.cz

Doručeno do redakce 10. 9. 2015

Přijato po recenzi 5. 2. 2016