

# Preklinická ateroskleróza jako příčina žilního tromboembolismu

Ondřej Auzký<sup>1</sup>, Libuše Pagáčová<sup>2</sup>, Jan Piřha<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, <sup>2</sup> Autotransfuzní jednotka, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika

Auzký O, Pagáčová L, Piřha J. **Preklinická ateroskleróza jako příčina žilního tromboembolismu.** *Cor Vasa* 2011;53:268–272.

Přes tradičně oddělený pohled na žilní a arteriální trombózu sdílejí tyto stavy společné charakteristiky a rizikové faktory. Vzhledem k podobnosti žilní a arteriální trombózy a jejich častému výskytu v populaci vzniká otázka vzájemného ovlivnění příčiny a následků obou stavů. Je známo, že ateroskleróza je provázána trombofilním stavem s možnými systémovými důsledky. Výsledky dosud publikovaných prací zabývajících se dopadem aterosklerózy na zvýšení rizika žilní trombózy jsou rozporné. Práce se však liší studovaným vzorkem vyšetřovaných osob i uspořádáním. Recentní data ukazují na vyšší výskyt rizikových faktorů aterosklerózy u pacientů s definovanými trombofilními stavy, kteří prodělali žilní tromboembolii, a vyšší výskyt preklinické aterosklerózy detekované ultrazvukem u pacientů s idiopatickou žilní trombózou. Současná praxe ukazuje, že je nutno lépe stratifikovat riziko žilního tromboembolismu a poměr prospěchu a rizika antikoagulační léčby. Vyšetření známek preklinické aterosklerózy ultrazvukem a hodnocení výskytu tradičních rizikových faktorů aterosklerózy by mohlo přispět k identifikaci nemocných, kteří jsou více ohroženi žilním tromboembolismem.

**Klíčová slova:** Žilní tromboembolismus – Rizikové faktory – Preklinická ateroskleróza – Trombofilie

Auzký O, Pagáčová L, Piřha J. **Preclinical atherosclerosis as a cause of venous thromboembolism.** *Cor Vasa* 2011;53:268–272.

Despite the traditionally different perception of venous and arterial thromboses, both entities share common characteristics and risk factors. The common features and high prevalence of venous and arterial thromboses in the population raise the question of an interaction of the causes and consequences of both disorders. The thrombophilic action with a possible systemic impact of atherosclerosis has been described. Research on the impact of atherosclerosis on an increase in the risk of venous thromboembolism has brought inconclusive results so far. Published trials differed in the study design and populations. Recent results show an increased prevalence of the risk factors of atherosclerosis in patients with defined thrombophilia and venous thromboembolism, and an increased prevalence of preclinical atherosclerosis detected by ultrasound in patients with unprovoked venous thromboembolism. Current clinical practice shows that there is a need for improved stratification of the risk of venous thromboembolism and of the risk/benefit ratio of anticoagulant treatment. Ultrasound assessment of preclinical atherosclerosis and assessment of traditional risk factors of atherosclerosis may help to identify patients at increased risk of venous thromboembolism.

**Key words:** Venous thromboembolism – Risk factors – Preclinical atherosclerosis – Thrombophilia

**Adresa:** MUDr. Ondřej Auzký, Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, IKEM, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, e-mail: auzky@seznam.cz

## Úvod

Žilní tromboembolismus (ŽTE) patří k častým příčinám nemoci a úmrtí. Incidence ŽTE v obecné populaci je odhadována na 79–160/100 000<sup>1,2</sup> a exponenciálně vzrůstá s věkem nemocných.<sup>3–5</sup> Rovněž v našem souboru pacientů přicházejících na spádové interní oddělení jsme ukázali, že žilní trombóza dolních končetin je velice častá u starších a polymorbidních pacientů a její záchyt je jednou z nejčastěji řešených otázek.<sup>6</sup>

Problematika trombózy obecně je však životně důležitá nejen pro pacienty s žilní trombózou, ale i pro desetitisíce pacientů s aterosklerotickým postižením srdečních a dalších tepen. Vznik trombózy na povrchu vulnerabilního atero-

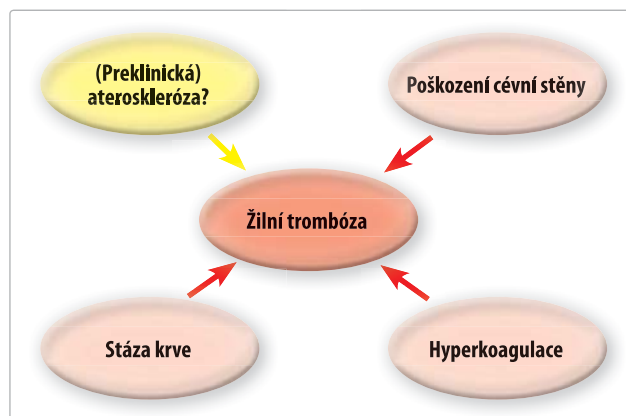
sklerotického plátu je totiž nejčastější příčinou kardiovaskulárních příhod.

Úloha aterosklerotického plátu při vzniku lokálního trombu již byla prokázána. Primárním spouštěcím faktorem arteriální trombózy je ve většině případů ruptura aterosklerotického plátu. Porušení endotelové výstelky tepny vede k adhezi krevních destiček k cévní stěně prostřednictvím vazby na kolagen a von Willebrandův faktor, zprostředkované specifickými povrchovými receptory trombocytů. Současně dochází ke srážení krve v důsledku kontaktu krve se smáčivým povrchem obnažené subendotelové vrstvy tepenné stěny.<sup>7</sup> Aktivace a agregace trombocytů společně s aktivací koagulační kaskády vede ke vzniku intraluminálního trombu. Ateroskleróza je však spojena s aktivací

koagulace i bez mechanického poškození endotelové cévní výstelky.<sup>8</sup> Endotel je nejen zdrojem antitromboticky, antikoagulačně a fibrinolyticky působících faktorů, jako je oxid dusnatý, prostacyklin, protein C, protein S, trombomodulin a tkáňový aktivátor plasminogenu, ale i protromboticky a prokoagulačně účinných působků, především von Willebrandova faktoru, koagulačního faktoru V, tkáňového faktoru a inhibitoru aktivátoru plasminogenu.<sup>9–11</sup> Dysfunkce endotelu provázející hypertenzi, diabetes mellitus, hyperlipidemii a kouření přispívá k porušení rovnováhy sekrece těchto faktorů. Bylo například zjištěno, že nárůst tloušťky vrstvy intimy-medie společných karotických tepen u nemocných s aterosklerózou periferních tepen koreluje s plazmatickými koncentracemi von Willebrandova faktoru.<sup>12</sup> U diabetiků byla pozorována ve srovnání se zdravými kontrolami vyšší aktivita tkáňového faktoru.<sup>13</sup> Ve studii ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) byly zvýšené koncentrace inhibitoru aktivátoru plasminogenu (PAI-1) spojeny s progresí aterosklerózy.<sup>14</sup> I ve starším písemnictví jsou zaznamenány poznatky o přítomnosti hyperkoagulace u aterosklerózy. Práce Švehly a spol. ze šedesátých let popisují zkrácení srážecího času, rekalcifikačního času a trombinového času, zvýšenou koncentraci fibrinogenu a zvýšenou adhezivitu a agregabilitu destiček.<sup>15,16</sup> Z uvedeného přehledu vyplývá, že ateroskleróza je spojena nejen s lokální, ale i se systémovou hyperkoagulací. Zda hyperkoagulační stav navozený aktivací koagulačních a trombogenních faktorů aterosklerotickými pláty může svým systémovým působením ovlivnit tvorbu trombu nejen lokálně v arteriálním řečišti, ale i v žilním řečišti, a zda preklinická ateroskleróza představuje rizikový faktor ŽTE, není v současnosti jasné (obrázek 1).

### Společné charakteristiky žilní a arteriální trombózy

Přes tradičně oddělený pohled na žilní a arteriální trombózu ukazují experimentální, klinické a epidemiologické studie na sdílené charakteristiky a rizikové faktory obou stavů. Experimentální a morfologické studie například prokázaly, že aktivace destiček je přítomna nejen u arteriálního destičkového trombu, ale i u žilní trombogeneze,



Obrázek 1 Rizikové faktory žilní trombózy

pro kterou je charakterističtější hojná přítomnost fibrinu a erytrocytů.<sup>17</sup> Jiným dokladem pro spojitost žilních a tepenných chorob je nález endotelové dysfunkce nejen u aterosklerózy, ale i u ŽTE.<sup>18,19</sup> V řadě prací bylo dále zjištěno, že ateroskleróza i ŽTE sdílejí společné rizikové faktory (tabulka 1), jako je věk, obezita, zvětšený obvod pasu, metabolický syndrom a hyperlipidemie.<sup>20–22</sup> Mezi další diskutované společné rizikové faktory aterosklerózy a ŽTE patří hypertenze, kouření a diabetes mellitus.<sup>23</sup> V rozsáhlé longitudinální prospektivní studii s více než 19 000 jedinci s rizikovými faktory aterosklerózy bez předešlé epizody ŽTE však nebyla zjištěna souvislost mezi kouřením cigaret, hypertenzí, dyslipidemií, fyzickou inaktivitou, konzumací alkoholu a zvýšením rizika ŽTE. Zvýšené riziko ŽTE představovaly v této práci věk, mužské pohlaví, obezita a diabetes mellitus.<sup>24</sup> Rovněž bylo zjištěno, že trombofilie – leidská mutace faktoru V, mutace protrombinu a deficit proteinu C a proteinu S – představují nejen rizikový faktor ŽTE, ale současně i rizikový faktor aterosklerózy.<sup>25–30</sup> Přesto někteří autoři nepovažují trombofilie za významný rizikový faktor kardiovaskulárních příhod vzniklých na podkladě aterosklerózy.<sup>31</sup> Je zajímavé, že i expozice znečištěnému ovzduší je spojena s hyperkoagulačním stavem a zvýšeným rizikem arteriální i žilní trombózy.<sup>32,33</sup> Hypotézu o společných mechanismech vzniku ŽTE a aterosklerózy podporují i výsledky nedávno publikované studie, ve které hypolipidemikum rosuvastatin signifikantně snižovalo nejen výskyt klinických komplikací aterosklerózy, ale i symptomatického ŽTE.<sup>34</sup> Rovněž úprava dietních zvyklostí opírající se o zvýšení příjmu rostlinné stravy a ω-3 mastných kyselin nepůsobí příznivě pouze v prevenci aterosklerózy, ale i v prevenci ŽTE.<sup>35</sup> Z uvedených důvodů je možné, že ateroskleróza vedle svého lokálního prokoagulačního působení má i systémové prokoagulační účinky, které mohou vyústit v tvorbu trombu ve vzdáleném cévním povodí.<sup>36</sup>

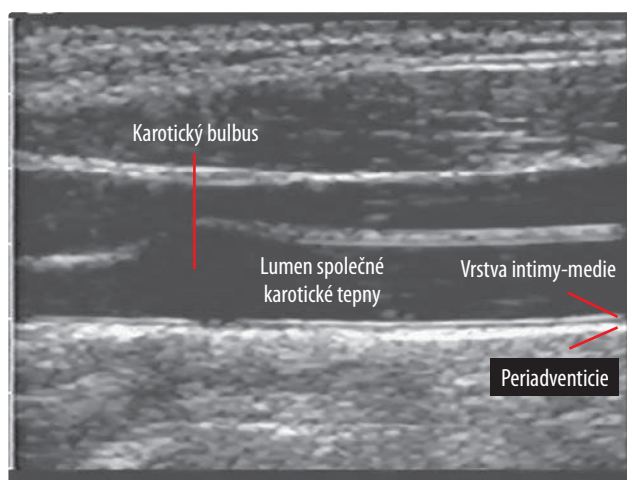
Tabulka 1 Společné rizikové faktory pro aterosklerózu a žilní trombózu

Autoři	Rok	Společné rizikové faktory pro aterosklerózu a žilní trombózu
Agno a spol. <sup>20</sup>	2006	Metabolický syndrom
Agno a spol. <sup>21</sup>	2008	Obezita, hypertenze, diabetes mellitus, kouření, hypercholesterolemie
Vaya a spol. <sup>22</sup>	2002	Index tělesné hmotnosti, hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie
Tsai a spol. <sup>24</sup>	2002	Obezita, diabetes mellitus
Rosendaal a spol. <sup>25</sup>	1997	Leidská mutace faktoru V
Eitzman a spol. <sup>26</sup>	2005	Leidská mutace faktoru V
Bank a spol. <sup>27</sup>	2004	Mutace protrombinu
Weischer a spol. <sup>28</sup>	2010	Mutace protrombinu
Mahmoodi a spol. <sup>29</sup>	2008	Deficit proteinu C a proteinu S
Folsom a spol. <sup>30</sup>	2009	Deficit proteinu C
Baccarelli a spol. <sup>32</sup>	2008	Znečištění ovzduší prachovými částicemi

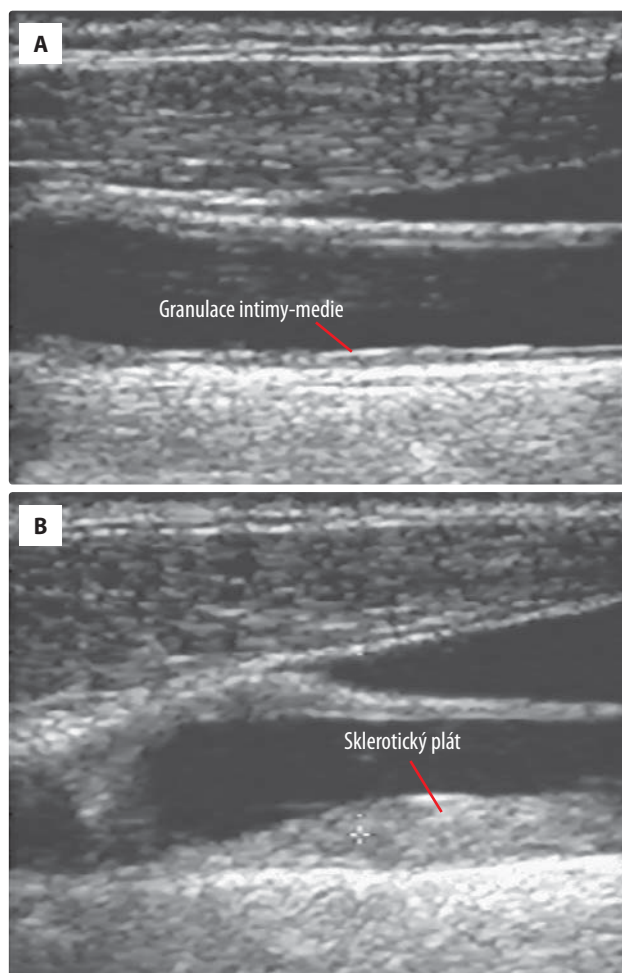
## Preklinická ateroskleróza, její detekce a vztah k žilnímu tromboembolismu

Jednou z možností, jak získat další informace o vztahu aterosklerózy k ŽTE, je využít zobrazovacích metod umožňujících detekovat aterosklerotické změny u asymptomatických jedinců. Mezi uvedené metodiky patří nukleární magnetická rezonance, výpočetní tomografie a ultrazvuk. Výhodou ultrazvukového vyšetření je neinvazivita, minimální zátěž pro pacienta, možnost častého a opakovaného použití, dobrá dostupnost, relativně nižší cena a dobrá reprodukovatelnost.<sup>37,38</sup> Principem vyšetření preklinické aterosklerózy ultrazvukem je vytváření dvojrozměrného zobrazení tepny na základě šíření ultrazvukových vln a jejich zpětného odrazu na tkáňových rozhraních majících různou akustickou impedanci. V dvojrozměrném sonografickém obraze je výsledkem šíření a zpracování odražených ultrazvukových vln na těchto rozhraních typický obraz tepny s jasně rozlišitelnou bližší a vzdálenou stěnou. Stěna zdravé tepny se zobrazuje jako dvě světlé echogenní linie oddělené tmavým hypoechogenním prostorem. Tyto linie odpovídají vrstvám intimy-medie a periadventicie (obrázek 2). Při rozvoji aterosklerózy dochází v ultrazvukovém obraze ke ztlušťování vrstvy intimy-medie s postupným vývojem detekovatelných aterosklerotických plátů (viz obrázky 2 a 3). V současnosti máme k dispozici přístroje s vysokým rozlišením schopné zachytit na periferně probíhajících tepnách přítomnost již drobných, preklinických aterosklerotických změn. Význam hodnocení preklinické aterosklerózy ultrazvukem podtrhuje skutečnost, že výsledky ultrazvukového vyšetření periferních tepen představují i jedno z kritérií k určení intenzity léčebného postupu v prevenci kardiovaskulárních onemocnění v doporučení řady odborných společností.<sup>39</sup>

Poměrně jednoduchým a v klinické praxi dosažitelným způsobem ultrazvukového hodnocení preklinické aterosklerózy na periferních tepnách je morfologická klasifikace změn tepenné stěny dle Belcara a spol.<sup>40,41</sup> Tato klasifikace je založena na hodnocení změn tloušťky vrstvy intimy-medie, její morfologie a přítomnosti a velikosti aterosklerotických



Obrázek 2 Normální ultrazvukový nálezný na společné karotické tepně. Stupeň I dle Belcara a spol.<sup>40,41</sup>



Obrázek 3 Semikvantitativní klasifikace preklinické aterosklerózy. Stupeň II-IV dle Belcara a spol.<sup>40,41</sup>

(A) Stupeň II, granulace intimy-medie a/nebo ztluštění vrstvy intimy-medie (> 1 mm).

(B) Stupeň III, hemodynamicky nevýznamný plát. Tloušťka intimy-medie > 2 mm.

Stupeň IV odpovídá stenotickému plátu obturujícímu průsvit tepny z více než 50 %.

plátů. Závažnost aterosklerotických změn je při tomto hodnocení klasifikována do čtyř stupňů (viz obrázky 2 a 3). Morfologická klasifikace může být lepším indikátorem kardiovaskulárního rizika než samotné hodnocení tloušťky vrstvy intimy-medie tepenné stěny, protože až polovina jedinců se zjištěnými aterosklerotickými pláty má normální hodnotu tloušťky vrstvy intimy-medie společných karotických tepen.<sup>42</sup> Stupeň závažnosti aterosklerotických změn dle Belcarovy klasifikace na karotických a femorálních tepnách koreluje s rizikem výskytu kardiovaskulární příhody.<sup>41</sup> Rovněž přítomnost nestenotických plátů v oblasti femorálních tepen je prediktivní pro vznik budoucích kardiovaskulárních příhod.<sup>43</sup>

První systematickou prací, která řešila otázku, zda ateroskleróza je rizikovým faktorem ŽTE, byla práce Prandoniho a spol. V souboru 299 neselektovaných pacientů s hlubokou žilní trombózou (HŽT) bylo pozorováno více



aterosklerotických plátů v karotickém povodí u pacientů s idiopatickou HŽT než u pacientů s provokovanou HŽT.<sup>44</sup> V souladu s tímto nálezem bylo v retrospektivní studii případů a kontrol nalezeno více koronárních kalcifikací u pacientů s idiopatickým ŽTE ve srovnání s kontrolami bez ŽTE.<sup>45</sup> V dalších studiích bylo u pacientů po epizodě ŽTE pozorováno více kardiovaskulárních příhod vzniklých na podkladě aterosklerózy.<sup>46–48</sup> Existenci vztahu mezi žilními chorobami a preklinickou aterosklerózou podporují i výsledky naší práce, ve které jsme zjistili sníženou hodnotu indexu kotník-paže u žen se žilní symptomatologií v oblasti dolních končetin (přijato k publikaci do časopisu *International Angiology* – článek *in extenso* u autorů).

V rozporu s uvedenými studiemi jsou však výsledky dvou rozsáhlejších populačních studií, které neprokázaly, že je nález aterosklerózy prediktivní pro výskyt ŽTE. V longitudinální populační studii van der Hagena a spol.,<sup>49</sup> která iniciálně zahrnovala 5 201 starších dospělých (věk nad 65 let), byla prováděna vyšetření indexu kotník-paže a tloušťky intimy-medie karotických tepen. Ve studované populaci byl vyhodnocován výskyt žilní trombózy. Průměrný věk účastníků studie byl 72 let, nejčastější formou výskytu preklinické aterosklerózy byly rizikové aterosklerotické pláty karotických tepen charakterizované nepravidelným povrchem, nehomogenní strukturou a stenózou průsvitu tepen o více než 50 %. Překvapivým závěrem studie bylo v rozporu s výsledky práce Prandoniho a spol. zjištění, že závažnější formy subklinické aterosklerózy u starších nemocných byly po adjustaci na věk, pohlaví, rasu, koagulační faktor VIII a obezitu inverzně spojeny s výskytem žilní trombózy. Podobně v souboru studie ARIC,<sup>50</sup> ve které byly shromažďovány údaje od více než 15 000 účastníků ve věku 45–64 let rekrutovaných v letech 1987–1989, nebyla zjištěna korelace mezi tloušťkou intimy-medie a rizikem vzniku žilní trombózy. Rovněž práce zabývající se obecně vztahem aterosklerotického postižení a žilních trombotických příhod nepřinášejí jednotné závěry.<sup>51,52</sup>

V poslední době byly publikovány práce, jejichž výsledky podporují přítomnost vztahu aterosklerózy a jejích rizikových faktorů k žilním trombotickým stavům. V nedávné práci Jezovnikové a spol. byla idiopatická žilní trombóza spojena s vyšším výskytem aterosklerotických plátů a větší tloušťkou tepenné vrstvy intimy-medie karotických a femorálních tepen.<sup>53</sup> V naší práci jsme zjišťovali, zda jsou přítomnost preklinické aterosklerózy na periferně uložených tepnách a další rizikové faktory aterosklerózy u nemocných s trombofiliemi spojeny s vyšším rizikem ŽTE.<sup>54</sup> Nález Belcaro skóre > 1 indikující přítomnost preklinické aterosklerózy byl přítomen u 68,1 % nemocných s anamnézou ŽTE a u 59,7 % nemocných bez anamnézy ŽTE; tyto rozdíly však nedosáhly statistické významnosti. Tloušťka intimy-medie v karotickém anebo femorálním povodí byla u nemocných s anamnézou ŽTE  $0,577 \pm 0,170$  mm oproti  $0,558 \pm 0,123$  mm u nemocných bez anamnézy ŽTE. Uvedené rozdíly byly na hranici statistické významnosti ( $p = 0,07$ ). Žilní tromboembolismus byl však ve významné pozitivní asociaci s arteriální hypertenzí ( $p = 0,013$ ) a nadváhou

vyjádřenou indexem tělesné hmotnosti ( $p = 0,04$ ). Arteriální hypertenze je provázána protrombotickým stavem<sup>55</sup> a je považována za jeden z možných faktorů přispívajících ke zvýšenému riziku vzniku ŽTE, avšak doposud provedené práce přinesly rozporné výsledky. Ve studii Honga a spol.<sup>45</sup> byla arteriální hypertenze signifikantně spojena s rizikem idiopatického ŽTE, avšak v jiných studiích<sup>23,56</sup> tento vztah prokázán nebyl. V recentně publikované práci byla korelace arteriální hypertenze a ŽTE dokonce inverzní.<sup>57</sup> V našem souboru byla antihypertenzní léčba spojena s rizikem ŽTE a tento vztah může zároveň souviset s vyšší hodnotou indexu tělesné hmotnosti rizikovějších osob. Oproti jiným studiím byla naše studie provedena v populaci mladších pacientů. Z toho důvodu byly v našem souboru obezita a hypertenze, tedy stavy předcházející pokročilým aterosklerotickým změnám, výrazněji spojeny s rizikem manifestace ŽTE ve srovnání se studiemi starších osob.<sup>57,44,45</sup> Průměrný věk nemocných v uvedených studiích byl 66 let, respektive 67 a 61 let, zatímco v naší práci 43 let. Dalším, pravděpodobně ještě významnějším rozdílem byla skutečnost, že do uvedených studií byli zařazováni nemocní z obecné populace, zatímco náš soubor představoval selektovanou populaci nemocných s trombofiliemi.

## Závěr

Diagnostický a léčebný přístup k ŽTE je převážně empirický. Nemocným, kteří prodělají žilní trombózu nebo plicní embolii, je po předchozí léčbě heparinem nebo frakcionovaným heparinem přechodně podávána antikoagulační léčba warfarinem, která se zpravidla po třech až šesti měsících léčby přerušuje.<sup>58</sup> Nemocným s opakovanou příhodou ŽTE se v rámci sekundární prevence doporučuje doživotní perorální antikoagulační léčba. Uvedený přístup ukazuje, že je nutno lépe stratifikovat riziko ŽTE a identifikovat ohroženější nemocné, kteří by více profitovali z antikoagulační léčby. Současně je třeba nevystavovat možným komplikacím antikoagulační léčby nemocné s nižším rizikem tromboembolických komplikací. Dosavadní poznatky ukazují, že v prevenci ŽTE mohou hrát významnou roli i klasické kardiovaskulární rizikové faktory, které jsou tradičně spojovány výhradně se vznikem aterosklerózy. Ovlivnění těchto rizikových faktorů, především obezity a hypertenze, může (například u nemocných s trombofilními stavy) snížit riziko žilní tromboembolické příhody. Ačkoli má hodnocení vlivu preklinické aterosklerózy na zvýšení prokoagulačních mechanismů a následně na zvýšení rizika žilní trombózy jisté biologické opodstatnění, je nutné k definitivnímu potvrzení či vyloučení přítomnosti vztahu preklinické aterosklerózy a ŽTE a ke zlepšení rizikové stratifikace nemocných s trombofiliemi získat další informace především z rozsáhlejších prospektivních studií zaměřených i na specifické vysoce rizikové skupiny pacientů.

## Literatura

1. Gillum RF. Pulmonary embolism and thrombophlebitis in the United States, 1970–1985. *Am Heart J* 1987;114:1262–1264.

2. Nordström M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellström T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992;232:155–160.
3. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT study. *Arch Intern Med* 1991;151:933–938.
4. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. *Thromb Haemost* 2000;83:657–660.
5. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998;158:585–593.
6. Auzký O, Piňha J. Výskyt a příčiny hluboké žilní trombózy dolních končetin v neselektované populaci interních pacientů. *Cor Vasa* 2005;47:45–49.
7. Mackman N. Triggers, targets, and treatments for thrombosis. *Nature* 2008;451:914–918.
8. Holvoet P, Collen D. Thrombosis and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1997;8:320–328.
9. Anderson TJ. Nitric oxide, atherosclerosis and the clinical relevance of endothelial dysfunction. *Heart Fail Rev* 2003;8:71–86.
10. Blann AD. Assessment of endothelial dysfunction: focus on atherothrombotic disease. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003;33:256–261.
11. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004;109:III27–III32.
12. Cortellaro M, Baldassarre D, Cofrancesco E, et al. Relation between hemostatic variables and increase of common carotid intima-media thickness in patients with peripheral arterial disease. *Stroke* 1996;27:450–454.
13. Sambola A, Osende J, Hathcock J, et al. Role of risk factors in the modulation of tissue factor activity and blood thrombogenicity. *Circulation* 2003;107:973–977.
14. Salomaa V, Stinson V, Kark JD, et al. Association of fibrinolytic parameters with early atherosclerosis. The ARIC Study. *Atherosclerosis Risk in Communities Study*. *Circulation* 1995;91:284–290.
15. Švehla C, Ryšánek K, Koenig J, et al. Hyperkagulace krve u arteriosklerózy. *Čas Lék Čes* 1965;40:1087–1092.
16. Švehla C. Some findings on hypercoagulation mechanism in relation to atherosclerosis. *Rev Czech Med* 1969;15:65–78.
17. Sobieszcyk P, Fishbein MC, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism. Don't ignore the platelets. *Circulation* 2002;106:1748–1749.
18. Migliacci R, Becattini C, Pesavento R, et al. Endothelial dysfunction in patients with spontaneous venous thromboembolism. *Haematologica* 2007;92:812–818.
19. 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.
20. Ageno 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.
21. Ageno W, Becattini C, Brighton T, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation* 2008;117:93–102.
22. Vaya A, Mira Y, Ferrando F, et al. Hyperlipidaemia and venous thromboembolism in patients lacking thrombophilic risk factors. *Br J Haematol* 2002;118:255–259.
23. Lowe GD. Common risk factors for both arterial and venous thrombosis. *Br J Haematol* 2008;140:488–495.
24. 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;162:1182–1189.
25. Rosendaal FR, Siscovick DS, Schwartz SM, et al. Factor V Leiden (resistance to activated protein C) increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood* 1997;89:2817–2821.
26. Eitzman DT, Westrick RJ, Shen Y, et al. Homozygosity for factor V Leiden leads to enhanced thrombosis and atherosclerosis in mice. *Circulation* 2005;111:1822–1825.
27. Bank I, Libourel EJ, Middeldorp S, et al. Prothrombin 20210A mutation: a mild risk factor for venous thromboembolism but not for arterial thrombotic disease and pregnancy-related complications in a family study. *Arch Intern Med* 2004;164:1932–1937.
28. Weischer M, Juul K, Zacho J, et al. Prothrombin and risk of venous thromboembolism, ischemic heart disease and ischemic cerebrovascular disease in the general population. *Atherosclerosis* 2010;208:480–483.
29. Mahmoodi BK, Brouwer JL, Veeger NJ, van der Meer J. Hereditary deficiency of protein C or protein S confers increased risk of arterial thromboembolic events at a young age: results from a large family cohort study. *Circulation* 2008;118:1659–1667.
30. 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;9:1774–1778.
31. Dönmez Y, Kanadasi M, Tanriverdi K, et al. Prothrombin 20210GA and factor V Leiden mutations in patients less than 55 years old with myocardial infarction. *Jpn Heart J* 2004;45:505–512.
32. Baccarelli A, Martinelli I, Zanobetti A, et al. Exposure to particulate air pollution and risk of deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2008;168:920–927.
33. Brook RD. Air pollution: what is bad for the arteries might be bad for the veins. *Arch Intern Med* 2008;168:909–911.
34. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;360:1851–1861.
35. 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;115:188–195.
36. Prandoni P. Links between arterial and venous disease. *J Intern Med* 2007;262:341–350.
37. Piňha J. Detekce preklinické aterosklerózy. *Intern Med* 2007;4:175–177.
38. Holaj R, Spáčil J, Petrásek J, et al. Vztah tloušťky intimy a medie společné karotidy, aterosklerotických plátů na karotidách a manifestní aterosklerózy tepen dolních končetin ke koronární ateroskleróze. *Čas Lék Čes* 1998;137:716–720.
39. Cífková R, Býma S, Česka R, et al. Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku – společné doporučení českých odborných společností. *Vnitř Lék* 2005;51:1021–1036.
40. Belcaro G, Barsotti A, Nicolaidis AN. Ultrasonic biopsy: a non-invasive screening technique to evaluate the cardiovascular risk and to follow up the progression and the regression of arteriosclerosis. *Vasa* 1991;20:40–50.
41. Belcaro G, Nicolaidis AN, Laurora G, et al. Ultrasound morphology classification of the arterial wall and cardiovascular events in a 6-year follow-up study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:851–856.
42. Veller MG, Fisher CM, Nicolaidis AN, et al. Measurement of the ultrasonic intima-media complex thickness in normal subjects. *J Vasc Surg* 1993;17:719–725.
43. Schmidt C, Fagerberg B, Hulthe J. Non-stenotic echolucent ultrasound-assessed femoral artery plaques are predictive for future cardiovascular events in middle-aged men. *Atherosclerosis* 2005;181:125–130.
44. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med* 2003;348:1435–1441.
45. Hong C, Zhu F, Du D, et al. Coronary artery calcification and risk factors for atherosclerosis in patients with venous thromboembolism. *Atherosclerosis* 2005;183:169–174.
46. Becattini C, Agnelli G, Prandoni P, et al. A prospective study on cardiovascular events after acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2005;26:77–83.
47. 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;96:132–136.
48. Sørensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, et al. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet* 2007;370:1773–1779.
49. 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;1903–1908.
50. Reich LM, Folsom AR, Key NS, et al. Prospective study of subclinical atherosclerosis as a risk factor for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2006;4:1909–1913.
51. Grant PJ. Is hypercoagulability an issue in arterial thrombosis? Yes. *J Thromb Haemost* 2004;2:690–691.
52. Reitsma PH. Is hypercoagulability an issue in arterial thrombosis? No. *J Thromb Haemost* 2004;2:692–694.
53. Jezovnik MK, Poredos P, Lusa L. Idiopathic venous thrombosis is associated with preclinical atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2010;17:304–311.
54. Auzký O, Pagáčová L, Šejda T, Piňha J. Preclinical atherosclerosis and other determinants of venous thromboembolism in patients with thrombophilia. *Physiol Res* 2010;59:721–728.
55. Remkova A, Remko M. The role of renin-angiotensin system in prothrombotic state in essential hypertension. *Physiol Res* 2010;59:13–23.
56. Glynn RJ, Rosner B. Comparison of risk factors for the competing risks of coronary heart disease, stroke, and venous thromboembolism. *Am J Epidemiol* 2005;162:975–982.
57. Quist-Paulsen P, Naess IA, Cannegieter SC, et al. Arterial cardiovascular risk factors and venous thrombosis: results from a population-based, prospective study (the HUNT 2). *Haematologica* 2010;95:119–125.
58. Eichinger S, Weltermann A, Mannhalter C, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in heterozygous carriers of factor V Leiden and a first spontaneous venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2002;162:2357–2360.

Došlo do redakce 15. 7. 2010

Přijato 22. 9. 2010