

TROMBOFILNÍ STAVY

MUDr. Petr Kessler

Oddělení hematologie a transfuziologie, Nemocnice Pelhřimov, p.o.

Trombofilní stavy jsou vrozené nebo získané poruchy, patofyziologicky a statisticky spojené se zvýšeným rizikem trombózy. Nejvýznamnější klinickou manifestací trombofilie je venózní tromboembolismus (VTE). K vrozeným poruchám patří deficiencie antitrombinu, proteinu C a proteinu S, Leidenská mutace genu V. faktoru a mutace genu protrombinu 20210A. Také získaná APC rezistence, hyperhomocysteinemie, syndrom lepivých destiček a zvýšená hladina faktorů VIII, IX a XI je spojena s vyšším rizikem VTE. K získaným trombofilním poruchám řadíme především antifosfolipidový syndrom a maligní nádory. Relativní riziko rekurence VTE u pacientů s trombofilii je méně významné než riziko první epizody VTE. Dlouhodobá antikoagulační léčba warfarinem v primární prevenci není u nosičů trombofilii doporučována, ale krátkodobá profylaxe nízkomolekulárním heparinem v rizikových situacích je plně indikovaná. Riziko opakovaného VTE je lehce zvýšené u pacientů s mutací f. V Leiden nebo protrombinovou mutací, středně zvýšené u osob s hyperhomocysteinemií a výrazně zvýšené u osob se zvýšenou hladinou f. VIII nebo s antifosfolipidovým syndromem. Dalšími významnými prediktory rekurence trombózy jsou idiopatický VTE, reziduální trombóza, proximální lokalizace trombózy a zvýšená hladina D-dimerů po ukončení léčby.

Na rozdíl od VTE většina vrozených trombofilii není významná pro vznik arteriální trombózy.

U žen s trombofilii je cca 2x vyšší riziko ztráty plodu, intrauterinní retardace růstu plodu, placentární abrupce, těžké preeklampsie a HELLP syndromu. Porodnické komplikace, zejména opakované spontánní potraty nebo intrauterinní úmrtí plodu, mohou být první manifestací antifosfolipidového syndromu. U pacientek s trombofilními poruchami a komplikacemi předchozích gravidit je během dalších těhotenství užitečná farmakologická tromboprofylaxe.

U pacientů s VTE není indikovaný rutinní screening trombofilii, ale určité skupiny pacientů mohou z testování mít užitek. Screening trombofilních stavů má význam jedině v případě adekvátní klinické hemostazeologické péče.

Klíčová slova: trombofilie, venózní tromboembolismus, těhotenství, screening, tromboprofylaxe.

THROMBOPHILIC DISORDERS

Thrombophilic disorders are defined as inherited or acquired defects, pathophysiologically and statistically associated with an increased risk of thrombosis. Venous thromboembolism (VTE) is the most prominent manifestation of thrombophilia. Inherited abnormalities include deficiencies of antithrombin, protein C, and protein S, factor V Leiden mutation, and the prothrombin G20210A mutation. Acquired APC resistance, hyperhomocysteinemia, sticky platelet syndrome and elevated levels of factors VIII, IX and XI also have been associated with an increased risk of VTE. Acquired thrombophilic disorders are represented by antiphospholipid syndrome and cancer. The association between thrombophilia and the risk of recurrent VTE is weaker than the association between thrombophilia and the risk of the first manifestation of VTE. Long-term anticoagulant therapy with warfarin is not recommended in primary prevention for the thrombophilia carriers, however, short-term prophylaxis with low-molecular-weight heparin in high risk conditions is indicated. The risk of VTE recurrence is slightly increased in patients with the factor V Leiden or the prothrombin gene mutation, moderately increased in those with mild hyperhomocysteinemia, and highest in those with elevated factor VIII levels or antiphospholipid syndrome. Idiopathic VTE, residual thrombosis, proximal thrombosis, or elevated D-dimer levels after cessation of anticoagulant therapy are additional important predictors of recurrent VTE.

Contrary to the VTE, most inherited thrombophilic defects do not appear to be important risk factors for arterial thrombosis.

For women with thrombophilic defects, the risk of pregnancy loss, intrauterine growth retardation, placental abruption, severe pre-eclampsia and the HELLP syndrome is increased about 2-fold. Obstetric complications, particularly recurrent spontaneous abortions or intra-uterine fetal death, may be the first manifestation of the antiphospholipid antibody syndrome. The pharmacological thromboprophylaxis during pregnancy is useful in patients with thrombophilic disorders and previous pregnancy complications.

Routine screening of patients with VTE for a thrombophilic defect is not justified, but some specific subcategories of patients may benefit from thrombophilia testing. The thrombophilic disorders are worth testing only if appropriate mechanisms for subsequent clinical counseling exist.

Key words: thrombophilia, venous thromboembolism, pregnancy, screening, thromboprophylaxis.

Interní Med. 2006; 9: 374–379

Úvod

Integrita cévního systému je zajišťována souhrou cévní stěny, krevních destiček a plazmatických bílkovin, zahrnujících koagulační faktory a jejich inhibitory a fibrinolytický systém a jeho inhibitory. Tato souhra vede k aktivaci krevního srážení v místě cévního poranění, nezbytně k zabránění krevní ztráty. Souběžně je zajištěno omezení tvorby krevní srážení intraluminálně, s cílem zabránit okluzi cévního řečiště (systémem inhibitorů koagulace). Již vzniklý trombus je rozpouštěn fibrinolytickým sys-

témem. Trombóza (krevní sraženina v cévním řečišti nebo srdečních dutinách) vzniká v situaci převahy aktivace krevního srážení nad kapacitou inhibitorů koagulace a fibrinolytického systému nebo v místech nepřítomnosti proudění krve.

Aktivace krevního srážení má častěji získanou, většinou krátkodobou příčinu, často spojenou s poraněním cévy nebo endoteliální dysfunkcí (operace, trauma, infekce, imobilizace končetiny, těhotenství, porod atd.), i když existují i vrozené dispozice ke zvýšené aktivaci krevního srážení. Snížená kapacita in-

hibitorů koagulace nebo rezistence koagulačních dějů k této inhibici bývá často vrozená, ale existují i získané stavy s těmito poruchami.

Podmínky vzniku trombózy

Trombóza v tepenném řečišti je ve většině případů podmíněna aterosklerotickým postižením cévní stěny, resp. rupturou ateromatózního plátu. Intenzita této lokální aktivace hemostázy je v tomto případě rozhodující a dlouhodobé dispozice hraje jen malou roli.

Venózní tromboembolizmus (**VTE**) zahrnující hlubokou žilní trombózu a/nebo plicní embolii vzniká většinou při souběhu dlouhodobé dispozice a aktuálně působící vyvolávající příčiny (8, 28). Čím výraznější je dlouhodobá dispozice, tím slabší aktuální podnět stačí ke vzniku trombózy. Podle přítomnosti vyvolávající příčiny dělíme trombózu do 3 skupin (3, 39, 62):

1. trombóza provokovaná – se zjevnou přechodnou vyvolávající příčinou
2. trombóza s přetrvávající vyvolávající příčinou
3. trombóza idiopatická – bez zjevné vyvolávající příčiny.

Protože riziko trombózy významně stoupá s věkem (25, 28), vyskytuje se v mladších věkových kategoriích častěji trombóza provokovaná, zatímco ve vyšších věkových kategoriích převažuje trombóza idiopatická.

Trombofilie – definice a klinická manifestace

Existuje několik definic trombofilie. Obecně se jedná o zvýšený sklon k trombóze. Exaktněji je možno trombofilie definovat jako vrozené nebo dlouhodobé získané stavy patofyziologicky a statisticky asociované se zvýšeným rizikem trombózy (55). Nejčastější klinickou manifestací trombofilních stavů je VTE. V patogenezi tepenné trombózy se uplatňují jen některé trombofilní stavy (17, 26, 43), dominantní roli zde hraje aterosklerotické postižení. Třetí manifestací jsou některé komplikace těhotenství, na jejichž vzniku se m.j. podílí trombóza v placentárním řečišti (31, 32).

Jako trombofilního pacienta označujeme konkrétní osobu se zvýšeným rizikem vzniku trombózy. Podle jedné z definic trombofilie (resp. trombofilního pacienta) jde o osoby, které prodělaly VTE před 45. rokem věku, opakovaný VTE, trombózu v neobvyklé lokalizaci, tepennou trombózu před 35. rokem věku, nebo prodělaly VTE a mají pozitivní rodinnou anamnézu VTE u přímých příbuzných.

Nejvýznamněji trombofilní pacienti (tedy osoby s nejvyšším rizikem vzniku nové trombózy) jsou osoby, které již prodělaly idiopatický VTE nebo VTE s přetrvávající vyvolávající příčinou (např. s maligním nádorem).

Laboratorní odchylky, u nichž je prokázána souvislost se zvýšeným rizikem trombózy, označujeme v dalším textu jako laboratorně prokázané trombofilie (**LPT**).

Dělení trombofilii

Podle etiologie je možno trombofilní stavy dělit na vrozené, získané a smíšené. Přehled vrozených trombofilii je uveden v tabulce 1.

Deficience inhibitorů byly do r. 1993 jedinými známými vrozenými trombofiliemi. Je možno je detekovat v koagulační laboratoři funkčními testy, ke komplexnímu objasnění poruchy u vyšetřovaného jedince je zapotřebí i vyšetření hladiny antigenu. Prokazatelné jsou jen u cca 5,5% pacientů s VTE. Homozygotní formy deficience antitrombinu a proteinu C vedou k závažným trombotickým poruchám již v dětství, nezřídka v novorozeneckém věku (purpura fulminans neonatorum, trombóza plicnice) (1, 30) a málokterý jejich nositel se před zavedením komplexní substituční a antikoagulační léčby dožil reprodukčního věku.

Tabulka 1. Přehled vrozených trombofilii

Deficience inhibitorů

- antitrombin
- protein C
- protein S

Mutace f. V (APCR)

- f. V Leiden
- f. V Cambridge

Ostatní

- protrombin 20210A
- dysfibrinogenemie
- Sticky platelet sy
- srpkovitá anémie

Tabulka 2. Přehled získaných trombofilii

- antifosfolipidový syndrom
- maligní nádory
- myeloproliferativní onemocnění
 - polycytemia vera
 - esenciální trombocytemie
 - primární myelofibróza v proliferaci fázi
- sekundární trombocytóza
- autoimunní choroby (SLE, Bechcetův sy)
- paroxysmální noční hemoglobinurie
- nefrotický syndrom
- obezita

Tabulka 3. Přehled trombofilii smíšené etiologie

- hyperhomocysteinemie
 - mutace MTHFR C677T, A1298C, ...
 - nedostatek vitamínu B12, kys. listové, ...
- získaná APC rezistence
- f. VIII
 - familiární, asociované s krevní skupinou jinou než 0
 - protein akutní fáze
- f. IX
- f. fibrinogen

Tabulka 4. Osoby s vysokou pravděpodobností zachytu trombofilie

- žilní tromboembolizmus před 45. rokem
- opakovaný žilní tromboembolizmus
- trombóza v neobvyklé lokalizaci
- tepenná trombóza před 35. rokem věku
- tromboembolická příhoda + pozitivní RA u přímých příbuzných
- rekurentní spontánní potrat nebo předčasný porod
- přímí příbuzní osob s vrozenou trombofilií
- trombóza vzniklá při účinné antikoagulační léčbě

Leidenská mutace V. faktoru, podmiňující rezistenci k aktivovanému proteinu C (4, 9), je nejčastější dosud známou vrozenou trombofilií s výskytem v bělošské populaci kolem 4,8 %.

Přehled získaných trombofilních stavů je uveden v tabulce 2.

Nejvýznamnější a také nejčastěji uváděnou získanou trombofilií je antifosfolipidový syndrom, charakterizovaný klinickými a laboratorními kritérii (50). Jde o syndrom s velmi pestrým klinickým obrazem a dosud ne zcela detailně objasněnou patogenezi. Neméně významnými pro vznik trombózy jsou maligní nádory, ovlivňující různými cestami hemostázu (23, 68). U pacientů s myeloproliferativními chorobami je vznik trombózy indikací k zahájení nebo zintenzivnění cytoredukční léčby (7, 40).

Přehled trombofilních stavů smíšené etiologie je v tabulce 3.

Zvýšená aktivita f. VIII, hyperfibrinogenemie a hyperhomocysteinemie patří k často se vyskytujícím poruchám zachyceným jak u pacientů s VTE, tak u pacientů s povrchními flebitidami a tepennou trombózou (16, 24, 60, 61, 63). Vznik těchto poruch je multifaktoriální, uplatňují se zde faktory vrozené (např. krevní skupina u f. VIII, mutace MTHFR a dalších genů u hyperhomocysteinemie) i získané (f. VIII a fibrinogen jako proteiny akutní fáze, deficience kyseliny listové a vitamínu B₁₂ u hyperhomocysteinemie) (6, 24, 49, 60). Je však třeba zdůraznit, že mutace MTHFR, stejně tak jako deficit kyseliny listové a vitamínu B₁₂, nejsou samy o sobě trombofilními stavy a jejich zjištění bez dalších souvislostí není indikací k antitrombotické léčbě.

Indikace vyšetřování trombofilních stavů

Názory na indikace screeningu LPT se různí (54, 66). Podle často citovaných názorů je laboratorní screening trombofilních odchylek indikován u osob s vysokou pravděpodobností zachytu (tabulka 4). Podle jiných názorů, ke kterým se kloní i autor sdělení, je třeba tuto indikaci posuzovat komplexně, je tedy třeba vzít v úvahu 2 aspekty: pravděpodobnost zachytu trombofilního stavu u dané osoby a praktický dopad zjištěných laboratorních výsledků (55).

Každé vyšetření má význam jedině tehdy, ovlivní-li jeho výsledek naše další rozhodování. Z tohoto pohledu a vzhledem k multifaktoriální patogenezi trombózy je naše znalost přítomnosti LPT významná zejména u dosud asymptomatických osob s očekávaným nebo již aktuálním výskytem dalších činitelů zvyšujících riziko trombózy. Jako efektivní by se tedy mohlo jevit například vyšetření ženy před první rozvahou o hormonální antikoncepci nebo před plánovaným těhotenstvím. Jednorázové

vyšetření – zejména u geneticky determinovaných trombofilií – nám dává informaci pro celý další život využitelnou během gravidity, při úvahách o hormonální antikoncepci, o stimulaci ovarií, o estrogení substituci v menopauze, při zvažování léčby antiestrogeny. Na druhé straně pacientům, kteří mají z jakéhokoli důvodu indikovanou dlouhodobou antikoagulační léčbu (např. pro umělou chlopenní náhradu), znalost event. trombofilního stavu již nepřináší žádný další užitek.

Komplexní vyšetření trombofilních stavů je však nákladné a plošný screening u mladých žen před nasazením hormonální antikoncepce je podle ekonomických výpočtů málo efektivní (54, 70). Kromě výše uvedeného aspektu je tedy třeba vzít v úvahu také pravděpodobnost pozitivního nálezu.

Indikace vyšetření trombofilií na základě vysoké pravděpodobnosti záchytu jsou uvedeny v tabulce 4.

U osob s charakteristikami uvedenými v tabulce 4 je tedy indikováno vyšetření trombofilních stavů, jestliže z výsledku budou mít samy užitek nebo lze předpokládat užitek ze znalosti trombofilního stavu u příbuzných.

Pokud lze očekávat bezprostřední přínos pro samotnou vyšetřovanou osobu, je pravděpodobně efektivní vyšetření i v případě „střední pravděpodobnosti“ pozitivního nálezu. Jde o osoby s prodělanou tromboembolickou nemocí, které však nesplňují kritéria vysoké pravděpodobnosti, o přímé příbuzné osob s anamnézou VTE a o přímé příbuzné osob s vysokou pravděpodobností záchytu.

Význam znalosti trombofilního stavu v primární prevenci VTE

V tabulce 5 je uvedeno relativní riziko 1. tromboembolické příhody u nosičů jednotlivých trombofilií (29, 42, 64, 67). Při jejich kombinaci se zpravidla riziko násobí (24, 35, 65). Nejvyšší riziko tedy představuje deficiencie antitrombinu I. typu, homozygotní mutace f. V Leiden a smíšené heterozygotní mutace f. V Leiden a protrombinu 20210A. Dále následují deficiencie proteinů C a S, deficiencie antitrombinu II. a III. typu a přítomnost lupus antikoagulans. Význam dalších laboratorních trombofilních odchylek je menší.

Vzhledem k riziku krvácivých komplikací při dlouhodobé antikoagulační léčbě není t. č. považována dlouhodobá farmakologická profylaxe VTE u dosud asymptomatických nosičů LPT za indikovanou (41), a to ani v případě deficiencie antitrombinu I. typu. Je však doporučena důsledná profylaxe ve všech rizikových situacích, a to i těch „méně trombogenních“, jako např. let delší než 6 hodin, imobilizace delší než 72 hodin, sádrová fixace distálně od kolene, nekomplikovaná laparoskopická chirurgie či artroskopie ko-

lenního kloubu, hyperstimulace ovarií, porod a šestinedělí apod. (41, 59).

Význam znalosti trombofilního stavu v sekundární prevenci VTE

Riziko rekurence VTE je ovlivněno kromě přítomnosti trombofilního stavu ještě řadou dalších faktorů, takže význam znalosti LPT pro sekundární profylaxi je menší než pro primární prevenci. V tabulce 6 je uvedeno relativní riziko rekurence VTE u jednotlivých trombofilií (8, 13, 33, 37, 53, 58).

Po prodělané tromboembolické příhodě je sekundární profylaxe zajištěna standardně antikoagulační léčbou warfarinem po dobu 3–6 měsíců, na našem pracovišti preferenčně 6 měsíců. Po uplynutí této doby jsou možné 2 přístupy: 1. pokračování v antikoagulační léčbě warfarinem, 2. postupné ukončení léčby a důsledná profylaxe v rizikových situacích. Rozhodnutí by mělo být individuální, založené na zvážení rizika krvácení při dlouhodobé antikoagulační léčbě a rizika rekurence trombózy.

Odhad rizika krvácení je po 6 měsících antikoagulační léčby jednodušší než na počátku léčby, protože jsou již demaskovány potenciální lokální příčiny krvácení a je možno hodnotit i další 2 faktory, jejichž význam pro riziko krvácení je rozhodující – compliance pacienta a s ní související stabilitu antikoagulační léčby. O osob, které strávily v terapeutickém rozmezí INR méně než 40 % času, je riziko

krvácivých komplikací velmi vysoké, u osob s více než 60 % času stráveného v rozmezí bez velkých výkyvů je toto riziko podstatně menší. S každými 10 % času stráveného mimo terapeutické rozmezí se zvyšuje mortalita 1,29x (22).

Riziko rekurence trombózy u pacientů s provokovanou trombózou s již odeznělým vyvolávajícím faktorem je podstatně menší než u osob s idiopatickou příhodou nebo s přetrvávajícím vyvolávajícím faktorem (36, 57, 62). Zvláštní podskupinu tvoří pacienti s paraneoplastickou trombózou, kteří mají vysoké riziko krvácivých komplikací, ale i rekurence trombózy při antikoagulační léčbě warfarinem během prvních měsíců (10, 47), proto je u nich doporučována léčba nízkomolekulárním heparinem nejméně po dobu prvních 3 měsíců nebo po dobu probíhající chemoterapie a pak teprve převod na warfarin, který by měl být podáván dlouhodobě (34, 47).

Dalšími faktory predikujícími vyšší riziko rekurence je neúplná rekanalizace trombotizované cévy (56), vysoká hladina D-dimerů během léčby nebo po jejím ukončení (12), opakovaná příhoda a proximální lokalizace trombózy (15). V případě předcházející plicní embolie je vyšší riziko fatálního průběhu rekurentní příhody (10).

Jaký je tedy význam znalosti LPT pro naše rozhodování o způsobu sekundární prevence?

Pacienti s první provokovanou trombózou mají bazální riziko rekurence nízké, ukončují zpravidla léčbu po 6 měsících, a to i v přítomnosti heterozygotní mutace f. V Leiden nebo jiné méně rizikové trombofilie (19). Pro protrahovanou antikoagulační profylaxi se u nich rozhodujeme jen tehdy, trvá-li trombotický uzávěr postižené cévy nebo mají-li deficienci antitrombinu, antifosfolipidový syndrom, homozygotní mutaci f. V Leiden, homozygotní mutaci Pro 20210A nebo smíšenou heterozygotní mutaci f. V Leiden a Pro 20210A.

Pacienti s přetrvávajícím vyvolávajícím faktorem jsou indikováni k dlouhodobé antikoagulační léčbě nezávisle na přítomnosti dalších rizikových faktorů a znalost LPT nepřináší pro naše rozhodování žádný další efekt.

U pacientů s idiopatickým VTE bylo v několika studiích prokázáno významné snížení rizika rekurence trombózy během pokračující léčby warfarinem (2, 14, 27), nicméně riziko krvácivých komplikací antikoagulační léčby u nich rozhodně nelze podcenit. Rozhodujeme se proto individuálně, na našem pracovišti používáme následující algoritmus: V podskupině s vysokým rizikem krvácení, zejména u osob velmi špatně spolupracujících s opakovanými vzestupy INR nad 4,0 léčbu ukončíme nezávisle na přítomnosti LPT. V podskupině s nízkým rizikem krvácení v léčbě pokračujeme – opět nezávisle na přítomnosti LPT. Pouze u osob s první příhodou, pre-

Tabulka 5. Relativní riziko 1. tromboembolické příhody u jednotlivých trombofilních stavů

Trombofilie	Relativní riziko
deficiencie antitrombinu	8–10
deficiencie antitrombinu I. typ	25–50
deficiencie proteinu C	7–10
deficiencie proteinu S	8–10
heterozygotní f. V Leiden	3–7
homozygotní f. V Leiden	80
heterozygotní protrombin 20210A	3
zvýšená aktivita f. VIII	2–11
zvýšená aktivita f. IX	2–3
zvýšená hladina f. XI	2
hyperhomocysteinemie	2,5–4
antifosfolipidové protilátky celkem	1,6
antifosfolipidové protilátky – vysoký titr	3,2
lupus antikoagulans	11

Tabulka 6. Relativní riziko rekurentní tromboembolické příhody u jednotlivých trombofilií

Trombofilie	RR
deficiencie antitrombinu, proteinu C, proteinu S	2,5
faktor V Leiden	1,4
protrombin 20210A	1,4
zvýšená aktivita f. VIII	6–11
hyperhomocysteinemie	2,6–3,1
antifosfolipidový syndrom	2–9

zentovanou jako distální flebotrombóza, u níž došlo k plné rekanalizaci, s nízkými D-dimery během léčby i po jejím ukončení, považujeme vyšetření LPT za významné. Není-li přítomna LPT, léčbu ukončíme, v přítomnosti trombofilního stavu v léčbě pokračujeme.

U osob se středním rizikem krvácení (dny strávené v cílovém rozmezí INR 40-60 %) se rozhodujeme po komplexním posouzení všech faktorů ovlivňujících rekurenci včetně přítomnosti LPT.

Význam znalosti trombofilního stavu pro volbu antikoncepce a estrogenní substituce

Vyšší riziko VTE, asociované s užíváním hormonální antikoncepce (HAK), je známo již mnoho let (45, 46). Riziko je přitom přímo úměrné dávce estrogenu a je vyšší u preparátů s gestageny III. generace (18, 45). Synergismus HAK a trombofilních stavů je sice dostatečně prokázán (5, 52), nicméně praktická doporučení jsou předmětem trvajících diskuzí.

U osob s nakupením LPT nebo s přítomností vysoce rizikové LPT (deficiencie antitrombinu, antifosfolipidový syndrom, homozygotní mutace f. V Leiden či Pro 20210A, smíšená heterozygotní mutace f. V Leiden a Pro 20210A) HAK nedoporučujeme. Stejně tak ji považujeme za kontraindikovanou u žen s anamnézou VTE vzniklého v souvislosti s HAK, graviditou nebo jinou estrogenní stimulací. U žen s prodělanou idiopatickou tromboembolickou příhodou užívajících dlouhodobě warfarin nepovažujeme naopak HAK za kontraindikovanou, neboť dlouhodobá antikoagulační léčba jim zajišťuje dostatečnou protekci proti trombóze. Je ovšem nutno pečlivě tyto ženy zajistit nízkomolekulárním heparinem (LMWH) v době nuceného přerušení antikoagulační léčby warfarinem (např. v perioperačním období).

Dosud asymptomatickým ženám s méně rizikovými LPT doporučujeme vysvětlit míru rizika spojeného s HAK a nechat rozhodnutí o formě antikoncepce na nich (48), resp. na jejich diskuzi s gynekologem. V případě, že se rozhodnou pro HAK, doporučujeme preparát s nízkým obsahem estrogenu a bez gestagenu III. generace.

Protože riziko VTE významně stoupá s věkem, je estrogenní substituce u postmenopauzálních žen – nosiček LPT považována za kontraindikovanou. V této věkové kategorii je dokonce provedení screeningu LPT před uvažovanou náhradní léčbou estrogenu považováno za ekonomicky efektivní.

Význam znalosti trombofilního stavu v porodnictví

Těhotenství je charakterizováno nakupením několika mechanismů zvyšujících riziko trombózy, takže výskyt VTE během těhotenství je 6–10x vyšší než

Tabulka 7. Riziko VTE u gravidních nosiček LPT

Trombofilie	prevalence u těhotných s VTE	RR VTE v graviditě	pravděpodobnost VTE/1000 gravidit
heterozygotní f. V Leiden	20–46	5–16	2–3
homozygotní f. V Leiden	2–4	20–40	40
heterozygotní Pro 20210A	6–26	3–15	3–5
smíšený heterozygot f. V Leiden + Pro 20210A	7–9	9–107	10–50
deficit antitrombinu	1–19	7–64	4–333
deficit proteinu C	2–14	4–7	1–9
deficit proteinu S	1–12	2–3	1–3
zvýšená hladina f VIII	18	4–5	2–3

u stejně starých netěhotných žen. VTE se manifestuje u 1 z 1000 gravidit a plicní embolie představuje v rozvinutých zemích nejčastější příčinu úmrtí ve spojení s graviditou a šestinedělím (38, 44). V americké populaci je výskyt VTE 1,72 na 1000 porodů a mortalita 1,1 na 100 000 porodů. Riziko je vyšší u žen nad 35 let, u černošek, obézních, nosiček vrozených trombofilii, u pacientek se srdečními chorobami, se srpkovitou anémií a při souběžných infekčních komplikacích (20). Výskyt VTE je rovnoměrně rozdělen do všech 3 trimestrů a je vyšší během šestinedělí. V tabulce 7 je shrnut vztah nejvýznamnějších trombofilii k výskytu trombózy v těhotenství.

Kromě žilního tromboembolismu se trombofilní stavy v graviditě mohou manifestovat i dalšími komplikacemi, jejichž společným patogenetickým mechanismem je trombóza v placentárním řečišti. Jde o spontánní potrat, porod mrtvého plodu, retardaci intrauterinního růstu plodu, preeklampsii, HELLP syndrom a abrupci placenty (21, 51, 69). Existuje řada doporučení profylaxe trombózy během gravidity, která se liší navzájem v detailech, zjednodušeně je možno hlavní principy shrnout takto (11):

U gravidních žen s deficiencí antitrombinu, deficiencí proteinů C a S, homozygotní mutací f. V Leiden nebo Pro 20210A, smíšenou heterozygotní mutací f. V Leiden + Pro 20210A a u žen s antifosfolipidovými protilátkami ve vysokém titru a/nebo lupus antikoagulans je indikována profylaxe LMWH po celou dobu gravidity a šestinedělí (v šestinedělí je možno přejít na warfarin), u žen s deficiencí antitrombinu nadto substituce antitrombinu peripartálně. U dosud asymptomatických žen s antifosfolipidovými protilátkami v nízkém titru stačí od počátku gravidity kyselina acetylsalicylová a od 20. týdnu současně LMWH.

U dosud asymptomatických žen s ostatními LPA stačí sledování během gravidity a zahájení profylaxe LMWH při zjištění jakéhokoli dalšího zvýšeného rizika trombózy. Je-li průběh nekomplikovaný, stačí zajištění LMWH peripartálně a v šestinedělí.

U žen, které již prodělal před otěhotněním tromboembolickou příhodu, je indikována profylaxe během celé gravidity v případě idiopatického VTE

a VTE asociovaného v minulosti s graviditou nebo hormonální antikoncepcí. U žen s anamnézou provokovaného VTE asociovaného s méně rizikovou trombofilii, vzniklého bez souvislosti s graviditou nebo hormonální antikoncepcí, je doporučeno individuální zahájení profylaxe LMWH, většinou kolem 20. týdne těhotenství.

U žen s rekurentními spontánními potraty (3 a více) v 1. trimestru a LPT je indikována acetylsalicylová kyselina a od 8. týdne současně LMWH. U žen s trombofilii a anamnézou preeklampsie, abrupce placenty, HELLP syndromu, intrauterinní retardace růstu plodu nebo jinak nevysvětlené pozdní ztráty plodu je indikováno podávání acetylsalicylové kyseliny od počátku těhotenství a LMWH individuálně, většinou od 20. týdne (není-li důvod k dřívějšímu zahájení). U žen s antifosfolipidovým syndromem nebo syndromem lepivých destiček (sticky platelet syndrom) a rekurentními spontánními aborty nebo pozdními komplikacemi je indikována kombinovaná léčba acetylsalicylovou kyselinou + LMWH po celou dobu gravidity.

Závěr

Význam LPT není možno přeceňovat, ale ani podceňovat. Ze zjištění trombofilního stavu profitují zejména lidé ve středně zvýšeném riziku trombózy, neopodstatňujícím jinak paušální medikamentózní profylaxi. Významnou skupinu tvoří ženy užívající hormonální antikoncepci nebo o jejím užívání uvažující, ženy těhotné nebo plánující těhotenství a ženy uvažující o hormonální substituci v menopauze. Základním předpokladem efektivity laboratorního testování trombofilních stavů je návaznost adekvátní klinické hemostazeologické péče.

MUDr. Petr Kessler

Oddělení hematologie a transfuziologie,
Nemocnice Pelhřimov, p.o.
Slovanského Bratrství 710, 393 38 Pelhřimov
e-mail: pkessler@hospital-pe.cz

Literatura

1. Abu-Amro KK, Owaidah TM, Al-Mahed M. Severe type I protein C deficiency with neonatal purpura fulminans due to a novel homozygous mutation in exon 6 of the protein C gene. *J Thromb Haemost*. 2006 May; 4 (5): 1152–1153.
2. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *N Engl J Med*. 2001 Jul 19; 345 (3): 165–169.
3. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet*. 2003; 362: 523–526.
4. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369: 64–67.
5. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, et al. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet*. 1995 Dec 16; 346 (8990): 1593–1596.
6. Cantu C, Alonso E, Jara A, et al. Hyperhomocysteinemia, low folate and vitamin B12 concentrations, and methylene tetrahydrofolate reductase mutation in cerebral venous thrombosis. *Stroke*. 2004 Aug; 35 (8): 1790–1794.
7. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *New Engl. J. Med*. 1995, 332, (17): 1132–1136.
8. Cushman M. Inherited risk factors for venous thrombosis. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2005; 452–457.
9. Dahlbäck B, Hildebrand B. Inherited resistance to activated protein C is corrected by anticoagulant cofactor activity found to be a property of factor V. *Proc. natl. Acad. Sci USA*, 1994; 91: 1396–1400.
10. Douketis JD, Foster GA, Crowther MA, et al. Clinical risk factors and timing of recurrent venous thromboembolism during the initial 3 months of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 3431–3436.
11. Dulíček P, Penka M, Binder T, Unzeitig V. Návrh antitrombotické profylaxe a péče o trombofilní stavy v gynekologii a porodnictví. *Vnitř. Lék*. 2006; 52 (Suppl 1): 58–62.
12. Eichinger S, Minar E, Bialonczyk CH, et al. D-Dimer Levels and Risk of Recurrent Venous Thromboembolism. *JAMA*. 2003; 290: 1071–1074.
13. Eichinger S, Stumpfien A, Hirschl M, et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1998; 80: 566–569.
14. Frazee LA, Chomo DL. Duration of anticoagulant therapy after initial idiopathic venous thromboembolism. *Ann Pharmacother*. 2003 Oct; 37 (10): 1489–1496.
15. Hansson PO, Sorbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 769–774.
16. Haunaut P, Jaumotte C, Verhelst D, et al. Hyperhomocysteinemia and venous thromboembolism: a risk factor more prevalent in the elderly and in idiopathic cases. *Thromb Res*. 2002 Apr 15; 106 (2): 121–125.
17. Haywood S, Liesner R, Pindora S, and Ganesan B. Thrombophilia and first arterial ischaemic stroke: a systematic review. *Archives of Disease in Childhood* 2005; 90: 402–405.
18. Helmerhorst FM, Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, et al. Oral contraceptives and thrombotic disease: risk of venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 1997 Jul; 78 (1): 327–333.
19. Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2006 Apr 10; 166 (7): 729–736.
20. James AH, Jamison MG, Brancayo LR, et al. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 May; 194 (5): 1311–1315.
21. Jarvenpää J, Pakkila M, Savolainen ER, et al. Evaluation of Factor V Leiden, Prothrombin and Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Mutations in Patients with Severe Pregnancy Complications in Northern Finland. *Gynecol Obstet Invest*. 2006 Mar 1; 62 (1): 28–32.
22. Jones M, McEwan P, Morgan CL, Peters JR, Goodfellow J, Currie CJ. Evaluation of the pattern of treatment, level of anticoagulation control, and outcome of treatment with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation: a record linkage study in a large British population. *Heart*. 2005 Apr; 91 (4): 472–477.
23. Kakkar AK, DeRuvo N, Chinswangwatanakul V, et al. Extrinsic-pathway activation in cancer with high factor VIIa and tissue factor. *Lancet* 1995; 346, (8981): 1004–1005.
24. Kamphuisen PW, Lensen R, Houwing. Duistermaat JJ, et al. Heritability of elevated factor VIII antigen levels in factor V Leiden families with thrombophilia *Br J Haematol* 2000; 109: 519–522.
25. Kamphuisen PW, Rosendaal FR. Thrombophilia screening: a matter of debate. *Neth J Med* 2004 Jun; 62 (6): 180–187.
26. Kassis J, Neville C, Rauch J, et al. Antiphospholipid antibodies and thrombosis: association with acquired activated protein C resistance in venous thrombosis and with hyperhomocysteinemia in arterial thrombosis. *Thromb Haemost*. 2004 Dec; 92 (6): 1312–1319.
27. Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 1999 Mar 25; 340 (12): 901–907.
28. Kearon C. Epidemiology of venous thromboembolism. *Semin Vasc Med*. 2001; 1: 7–25.
29. Koster T. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995; 345: 152–155.
30. Kühle S, Lane DA, Jochmans K, et al. Homozygous antithrombin deficiency type II (99 Leu to Phe mutation) and childhood thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2001 Oct; 86 (4): 1007–1011.
31. Kupferminc MJ. Thrombophilia and pregnancy. *Curr Pharm Des*. 2005; 11 (6): 735–748.
32. Kutteh WH, Triplett DA. Thrombophilias and recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med*. 2006 Feb; 24 (1): 54–66.
33. Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, et al. High Plasma Levels of Factor VIII and the Risk of Recurrent Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343: 457–462.
34. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003 Jul 10; 349 (2): 146–153.
35. Lensen RP, Rosendaal FR, Koster T, et al. Apparent different thrombotic tendency in patients with factor V Leiden and protein C deficiency due to selection of patients. *Blood* 1996; 88: 4205–4208.
36. Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1995; 74: 606–611.
37. Lindmarker P. The risk of recurrent venous thromboembolism in carriers and non-carriers of the G1691A allele in the coagulation factor V gene and the G20210A allele in the prothrombin gene. DU-RAC Trial Study Group. Duration of anticoagulation. *Thromb Haemost* 1999; 81: 684–689.
38. Lindqvist P, Dahlback B, Marsal K. Thrombotic risk during pregnancy: a population study. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 595–599.
39. López JA, Kearon C, Lee AYY. Deep Venous Thrombosis. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 2004; 439–456.
40. Manahoran A, Gemmell R, Brighton T, et al. Thrombosis and bleeding in myeloproliferative disorders: identification of at-risk patients with whole blood platelet aggregation studies. *Br J Haematol.*, 1999, 105 (3): 618–625.
41. Martinelli I, Bucciarelli P, Margaglione M, et al. The risk of venous thromboembolism in family members with mutations in the genes of factor V or prothrombin or both. *Br J Haematol*. 2000 Dec; 111 (4): 1223–1229.
42. Martinelli I. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood* 1998; 92: 2353–2358.
43. Martinelli I. von Willebrand factor and factor VIII as risk factors for arterial and venous thrombosis. *Semin Hematol*. 2005 Jan; 42 (1): 49–55.
44. McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1183–1188.
45. Meade TW. Risks and mechanisms of cardiovascular events in users of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol*. 1988 Jun; 158 (6 Pt 2): 1646–1652.
46. Melis GB, Fruzzetti T, Ricci C, et al. Oral contraceptives and venous thromboembolic disease: the effect of the oestrogen dose. *Maturitas*. 1988; (Suppl 1): 131–139.
47. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002 Aug 12–26; 162 (15): 1729–1735.
48. Middeldorp S. Oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Gend Med*. 2005; 2 (Suppl A): S3–9.
49. Miriuka SG, Langman LJ, Keren ES, et al. Effects of folic acid fortification and multivitamin therapy on homocysteine and vitamin B(12) status in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2004 Apr; 23 (4): 405–412.
50. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006 Feb; 4 (2): 295–306.
51. Nurk E, Tell GS, Refsum H, et al. Factor V Leiden, pregnancy complications and adverse outcomes: the Hordaland Homocysteine Study. *QJM*. 2006 May; 99 (5): 289–298.
52. Olivieri O, Frisco S, Manzato F, et al. Resistance to activated protein C in healthy women taking oral contraceptives. *Br J Haematol*. 1995 Oct; 91 (2): 465–470.
53. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, et al. Predictive value of D-dimer test for recurrent venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous idiopathic event and in carriers of congenital thrombophilia. *Circulation* 2003; 108: 313–318.
54. Palareti G, Legnani C, Frascaro M, et al. Screening for activated protein C resistance before oral contraceptive treatment: a pilot study. *Contraception*. 1999 May; 59 (5): 293–299.
55. Poul H. Trombofilní stavy významné v patogenezi žilní tromboembolické nemoci. *Vnitř. Lék*. 2006; 52 (Suppl 1): 17–25.
56. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2002; 137: 955–960.
57. Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, et al. The Long-Term Clinical Course of Acute Deep Venous Thrombosis. *Ann Intern Med*. 1996; 125, (1): 1–7.
58. Ridker PM. Factor V Leiden and risk of recurrent idiopathic venous thromboembolism. *Circulation* 1995; 92: 2800–2802.
59. Romero A, Alonso C, Rincon M, et al. Risk of venous thromboembolic disease in women: A qualitative systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005 Jul 1; 121 (1): 8–17.
60. Rumley A, Lowe GDO, Sweetnam PM, et al. Factor VIII, von Willebrand factor and the risk of major ischaemic heart disease in the Caerphilly Heart Study. *Br J Haematol* 1999, 105: 110–116.
61. Schonauer V, Kyrle PA, Weltermann A, et al. Superficial thrombophlebitis and risk for recurrent venous thromboembolism. *J Vasc Surg*. 2003 Apr; 37 (4): 834–838.
62. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1995 Jun 22; 332 (25): 1661–1665.
63. Simioni P, Prandoni P, Burlina A, et al. Hyperhomocysteinemia and Deep-Vein Thrombosis. A Case-Control Study. *Thromb. Haemost*. 1996, 76, (6): 883–886.
64. Simioni P. Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. *Thromb. Haemost*. 1999; 81: 198–202.
65. Tosetto A, Rodeghiero F, Martinelli I, et al. Additional genetic risk factors for venous thromboembolism in carriers of the factor V Leiden mutation. *Br J Haematol* 1998; 103: 871–876.
66. Tripodi A. Issues concerning the laboratory investigation of inherited thrombophilia. *Mol Diagn*. 2005; 9 (4): 181–186.
67. van Hylckama Vlieg A. High levels of factor IX increase the risk of venous thrombosis. *Blood* 2000; 95: 3678–3682.
68. Wahrenbrock M, Borsig L, Le D, et al. Selectin-mucin interactions as a probable molecular explanation for the association of Trousseau syndrome with mucinous adenocarcinomas. *J Clin Invest*. 2003 Sep; 112 (6): 853–862.
69. Weintraub AY, Sheiner E, Levy A, et al. Pregnancy complications in women with inherited thrombophilia. *Arch Gynecol Obstet*. 2006 Feb 7; 1–5.
70. Wu O, Robertson L, Twaddle S. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. *Health Technol Assess*. 2006 Apr; 10 (11): 1–110.