

**Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích
Přírodovědná fakulta**

Katedra medicínské biologie



Tromboembolická nemoc a gravidita

Diplomová práce

Vypracovala: Bc. Karolína Šotová

Vedoucí práce: Prim. MUDr. Ivan Vonke MBA
Nemocnice České Budějovice, a.s.

České Budějovice
2010

Šotová K., 2010: Tromboembolická nemoc v graviditě. [Thromboembolic disease in pregnancy. Mgr Thesis, in Czech] – p. 66, Faculty of Science, The University of South Bohemia, České Budějovice, Czech Republic.

Anotation:

This thesis was about thrombolytic disease in pregnancy. The incidence of venous thromboembolism (VTE) probably increases 2- to 4-fold when a woman becomes pregnant. I looked on this problem from many aspects. I looked on health care from her gynaecologist and eventually hematologist, recognition her VTE risk, laboratory tests and her medication. I looked on effectivity of medication too.

Prohlašuji, že jsem tuto diplomovou práci vypracovala samostatně, pouze s použitím pramenů a literatury uvedených v seznamu citované literatury.

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své diplomové práce, a to v nezkrácené podobě elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejích internetových stránkách, a to se zachováním mého autorského práva k odevzdanému textu této kvalifikační práce. Souhlasím dále s tím, aby toutéž elektronickou cestou byly v souladu s uvedeným ustanovením zákona č. 111/1998 Sb. zveřejněny posudky školitele a oponentů práce i záznam o průběhu a výsledku obhajoby kvalifikační práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé kvalifikační práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

V Českých Budějovicích 10.12.2010

.....

„Poděkování“

Ráda bych poděkovala svému školiteli panu primáři MUDr. Ivanu Vonkemu MBA za vedení práce a trpělivost. Děkuji také za ochotnou pomoc paní laborantce Mgr. Veronice Schacherlové za dobré rady a pomoc při práci v laboratoři. Dále bych chtěla poděkovat všem anonymním respondentkám za vyplnění mého dotazníku. A především bych chtěla poděkovat celé své rodině za podporu.

OBSAH

1. <u>Úvod</u>	1
2. <u>Literární přehled</u>	
2.1. Hemostáza	2
2.2. Fyziologie srážení krve	2
2.2.1. Primární hemostáza	3
2.2.2. Hemokoagulace	5
2.2.2.1 Koagulační faktory	7
2.2.3. Fibrinolýza	9
2.2.4. Inhibitory koagulace	9
2.3 Trombofilie	10
2.3.1 Deficit antitrombinu	11
2.3.2 Deficit proteinu C a proteinu S	12
2.3.3. APC rezistence	13
2.3.4. Defekt protrombinu	14
2.3.5. Hyperhomocysteinémie	14
2.3.6 Antifosfolipidový syndrom	14
2.3.7 syndrom lepivých destiček	15
2.4. Trombóza	15
2.4.1 Tepenná trombóza	16
2.4.2 Žilní trombóza	16
2.4.2.1. Diagnostika TEN	17
2.4.2.2. Terapie TEN	18
2.5. TEN v těhotenství	19
2.5.1. Příčiny TEN v těhotenství	19
2.5.2. Prevence TEN v těhotenství	20
2.5.3. Diagnostika TEN v těhotenství	20
2.5.4. Prevence a terapie TEN v těhotenství	20
2.5.4.1 Nízkomolekulární hepariny	21
3. <u>Materiály a metodika</u>	
3.1. Zpracovávání dat z kartotéky	22

3.2. Laboratorní vyšetření	22
3.2.1. Odběr krve a její příprava na zpracování	22
3.2.2. Stanovení protrombinového času podle Quicka	22
3.2.3. Stanovení aktivovaného parciálního tromboplastinového času	24
3.2.4. Stanovení trombinového času	24
3.2.5. Stanovení koncentrace funkčního fibrinogenu	25
3.2.6. Kvantitativní stanovení funkční aktivity antitrombinu III	25
3.2.7. Kvantitativní automatizované stanovení hladiny D dimerů	26
3.2.8. Stanovení funkční aktivity proteinu C	26
3.2.9. Stanovení funkční aktivity proteinu S	27
3.2.10. Stanovení rezistence k aktivovanému proteinu C	28
3.2.11. Stanovení Lupus antikoagulans pomocí aPTT	29
3.2.12. Stanovení koncentrace antiXa	29
3.3. Dotazníková akce	30
4. <u>Výsledky</u>	
4.1. Dotazníková akce	31
4.2. Rizikové faktory TEN	35
4.3. Léčba a komplikace TEN	42
4.4. Laboratorní výsledky	45
4.5. Stanovení hladiny antiXa	47
5. <u>Diskuze</u>	48
6. <u>Závěr</u>	51
7. <u>Seznam citované literatury</u>	52
8. <u>Přílohy</u>	
Vzor anonymního dotazníku	59
<i>Souhrnná tabulka č. 1</i>	62
<i>Souhrnná tabulka č. 2</i>	63
<i>Souhrnná tabulka č. 3</i>	64
<i>Souhrnná tabulka č. 4</i>	65
<i>Souhrnná tabulka č. 5</i>	66

1. Úvod

Cílem všech živých organismů je rozmnožit se a předat dále svou genetickou informaci. I lidé mají tuto snahu. Proto většina z nich plánuje potomstvo. Ale ne vždy se daří vše podle plánu. Těhotenství může zabránit především neplodnost ať už primární, sekundární nebo idiopatická, kdy ani muž ani žena nemají prokázanou žádnou z fyzických příčin neplodnosti. Další překážkou pak může být samovolný potrat nebo porod mrtvého dítěte. Přestože medicína jde dopředu mílovými kroky, porodnost v ČR se rok od roku snižuje. Důvodů pro to je mnoho, počínaje velmi účinnou antikoncepcí a uváženým plánováním rodičovství a konče právě neplodností a potraty. Jedním z mnoha možných důvodů samovolných potratů je zvýšená srážlivost krve tzv. trombofilie a sklon k tvorbě trombů. Současně tak může být důsledkem trombofilie u gravidní ženy tzv. tromboembolická nemoc (TEN). Jejím projevem je především hluboká žilní trombóza, nejčastěji dolních končetin, s případnou následnou embolizací do plic. Tato komplikace se řadí na první místa příčin úmrtnosti gravidních žen. Proto jsem se rozhodla na toto téma napsat svou diplomovou práci.

Cílem mé práce bylo zaměřit se na tromboembolickou nemoc (TEN) v graviditě jako takovou, na její příčiny, průběh, možnou léčbu a důsledky.

Jako první hledisko jsem zkoumala výskyt rizikových faktorů v populaci rodiček, současně jsem hodnotila i záchyt potenciálně rizikových pacientek během těhotenství v okresech Jindřichův Hradec a České Budějovice. Toto probíhalo na základě dotazníkové akce v porodnicích. Dalším krokem pak bylo zhodnocení četnosti výskytu jednotlivých rizikových faktorů a jejich spojitost s klinickými projevy TEN u gravidních žen s trombofilií. Toto jsem zkoumala na základě dat z Oddělení klinické hematologie v Nemocnici České Budějovice a.s.. Experimentální částí mé práce bylo provádění laboratorních vyšetření základní koagulace a hyperkoagulačních stavů na tomto oddělení. Výsledky jsem pak hodnotila. Dalším hlediskem byla pak preventivní léčba a její úspěšnost. Tu jsem hodnotila na základě průběhu těhotenství a případných komplikací a laboratorního vyšetření účinnosti přípravku preventivně podávaného.

2. Literární přehled

2.1 Hemostáza

Hemostáza je jedním ze základních mechanismů udržujících integritu vnitřního prostředí. Za fyziologických poměrů hemostáza zajišťuje fluiditu krve v intaktním cévním řečišti a v případě narušení cévní stěny vede k zastavení krvácení pomocí krevních sraženin. Narušení hemostatické rovnováhy může vést ke stavům krvácivým na straně jedné a trombofilním na straně druhé.

2.2 Fyziologie srážení krve

V případě narušení cévní stěny hemostáza zajišťuje nápravu tohoto stavu.

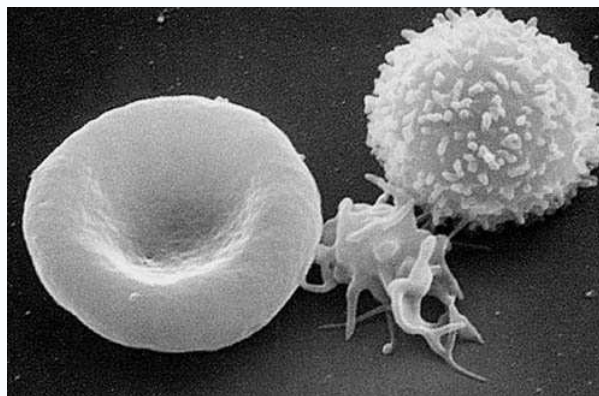
Nejdříve dojde k lokální vazokonstrikci cévy, poté přichází na řadu **primární hemostáza**, která je spouštěna narušením cévního endotelu, tímto se odhalí kolagenová vlákna a na ty se pomocí vonWillebrandova faktoru mohou navázat krevní destičky, současně je z narušené tkáně uvolňován tkáňový faktor a adenosindifosfát (ADP), tyto látky významně ovlivňují další průběh srážení krve. Trombocyty se po adhezi k cévní stěně aktivují, změni svůj normálně diskovitý tvar na kulovitý s filopódií, změni také složení své cytoplazmatické membrány a začnou uvolňovat z granul látky podporující aktivaci dalších trombocytů (ADP, serotonin, tromboxan A₂,...). Aktivované trombocyty jsou schopné agregovat. Agregaci napomáhá fibrinogen, který je spojuje navzájem. Tato primární agregace je ovšem vratná. Primární agregace se pak měni na sekundární nevratnou a vzniká tzv. destičkový (primární, bílý) trombus.

Další fází srážení krve je aktivace **kaskády koagulačních faktorů**. Koagulační faktory jsou plazmatické polypeptidy a glykoproteiny, z nichž některé fungují jako koenzymy a některé mají enzymovou aktivitu. Cílem koagulačních faktorů je pomocí přeměny fibrinogenu na fibrin stabilizovat destičkový trombus a s pomocí krevních buněk vytvořit červený (definitivní) trombus.

Poslední fází srážení krve je pak **fibrinolýza**. Protože není cílem hemostázy vytvářet trvalé tromby, které by putovaly systémem a mohly ucpat cévu, dochází pomocí proteolytických enzymů k rozpouštění trombů, když už nejsou třeba.

2.2.1 Primární hemostáza

Pro primární hemostázu jsou důležité především krevní destičky (**trombocyty**). Trombocyty jsou nejmenší formované elementy krve. Jsou to v neaktivním stavu bezjaderné hladké okrouhlé disky o průměru 2-3 μm . (Campbell 2008) Při jejich aktivaci pak dochází ke změně tvaru a tvorbě panožek (filopodií) (na Obr. 1 aktivovaný trombocyt ve srovnání s erytrocytem a leukocytem). Počet trombocytů je celý život neměnný a pohybuje se v rozmezí $150-400 \cdot 10^9$ /litr krve (Mourek 2005). Jejich životnost je poměrně krátká (8-12 dnů) a proto se musí často obměňovat. Vznikají v kostní dřeni odštěpením cytoplazmy z megakaryocytů a zanikají ve slezině. Skládají se z okrajové hyalomery, která se barví světle modře a obsahuje tzv. marginální svazek mikrotubulů a aktinová mikrofilamenta, která udržují tvar trombocytu a umožňují mu tvořit výběžky a panožky. Ve středu krevní destičky je granulomera, shluk acidofilních (tzn. červeně se barvících) granul a ojedinělé mitochondrie. Granulomera obsahuje granula trojího typu a to alfa-granula, delta(denzní)-granula a lambda-granula (lysosomy). Alfa-granula obsahují fibrinogen, von Willebrandův faktor, trombokinázu, trombospondin, růstový faktor s mitogenními účinky hlavně na fibroblasty, glie a hladké svalové buňky, β - tromboglobulin, faktor V. aj. (Harrison and Cramer 1993), delta-granula obsahují serotonin, vápenaté ionty, ATP a ADP (White 2008) a lambda-granula (lysosomy) obsahují lysosymální enzymy.

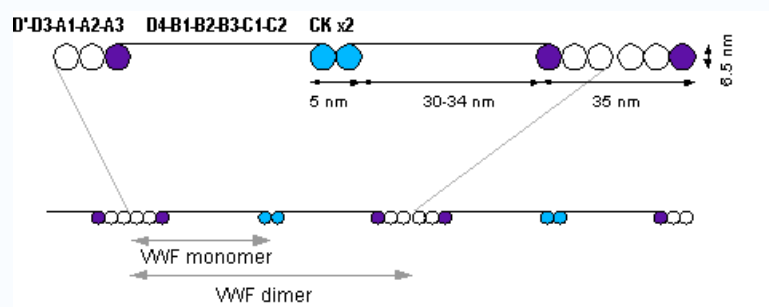


Obr.1 Zleva erytrocyt, trombocyt (aktivovaný), leukocyt (zdroj www.wikipedia.org)

Důležitou roli v primární hemostáze hraje **céva**. První reakcí na narušení cévy je její vazokonstrikce. Tato přímá (myogenní) reakce je způsobena reflexně a působením některých látek jako jsou tromboxán A_2 nebo serotonin uvolňovaných z trombocytů nebo endotelinu vylučovaném endotelovými buňkami. Základní složkou subendotelu cévní stěny je kolagen

typu I a III, který je trombofilní a plní tudíž důležitou funkci v adhezi a aktivaci trombocytů. Při jeho odhalení tak dochází k navázání trombocytu za pomoci von Willebrandova faktoru.

Von Willebrandův faktor (vWF) je glykoprotein vyskytující se v krvi navázaný na neaktivní koagulační faktor VIII. Jeho základní monomer má velikost cca 250 kDa, ale je schopen tvořit polymery o velikosti 500 až 20 000 kDa (Furlan 1996). Je produkován v endotelu, alfa-granulech trombocytů a subendoteliální pojivové tkáni. Není to enzym a proto nemá katalytickou aktivitu, jeho primární funkcí je vázat trombocyty ať už mezi sebou nebo na kolagenová vlákna.. Tyto vazby zprostředkovávají různé domény na vWF. Doména D'/D3 zprostředkovává vazbu na faktor VIII, doménou A1 se váže na trombocyty, heparin, možno i kolagen, doména A3 se váže na kolagen, doména C1 zprostředkovává vazbu na trombocyt pomocí integrinu $\alpha_{IIb}\beta_3$ pokud je aktivován a doména tzv. „cysteinového uzlu“ zprostředkovává vazbu na destičkový růstový faktor (PDGF), transformující růstový faktor β (TGF β) a lidský choriový gonadotropin (HCG) (Sadler 1998). Jednotlivé domény na monomeru jsou vidět na Obr. 2.

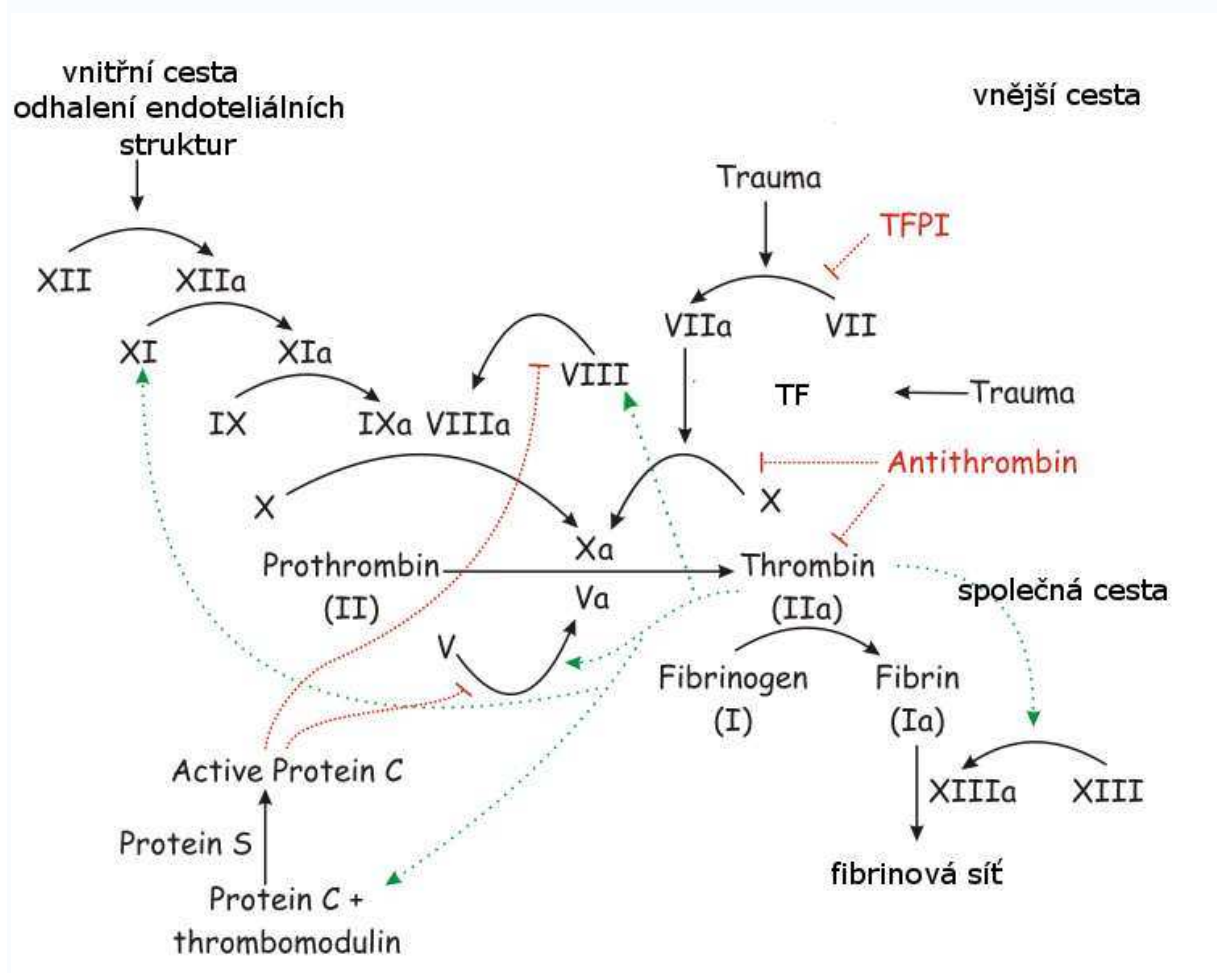


Obr. 2 vWF monomer a dimer (zdroj www.wikipedia.org)

Po navázání a aktivaci trombocytů dochází k vyplavování různých látek, jako například ADP, serotonin, tromboxan A2, které ve spojení s Ca^{2+} a vWF, přítomnými v plazmě, pomáhají agregaci dalších destiček, tu zprostředkovává **fibrinogen**, který se váže na trombocytový receptor GPIIb/III, což je komplex glykoproteinů, které jsou na povrch destiček vystaveny až po jejich aktivaci. Na tuto primární (reverzibilní) agregaci, kdy ještě může docházet ke strhávání trombocytů proudem krve, navazuje sekundární (ireverzibilní) agregace, kdy vazbu mezi fibrinogenem a trombocytem stabilizuje **trombospondin**, glykoprotein nacházející se v alfa-granulích destiček, který je uvolněn po stimulaci trombinem. Takto vzniká **destičkový (bílý) trombus**.

2.2.2 Hemokoagulace

Další fází srážení krve je kaskáda reakcí 13 různých koagulačních faktorů (označujeme FI –FXIII, přičemž aktivovaná forma je označována malým písmenem a). Tato kaskáda byla dříve podle tzv. MacFarlaneova modelu (Obr. 3) rozlišována na vnější a vnitřní cestu (podle způsobu aktivace) a část cesty společné (MacFarlane 1964). Při vnější cestě bylo zapotřebí narušit celistvost cévní stěny a vyplavení tkáňového faktoru, u cesty vnitřní není zapotřebí porušení celistvosti cévní stěny, stačí jen odhalení subendotelových struktur. Společná cesta je potom pro oba způsoby aktivace stejná a jejím konečným produktem je červený trombus.



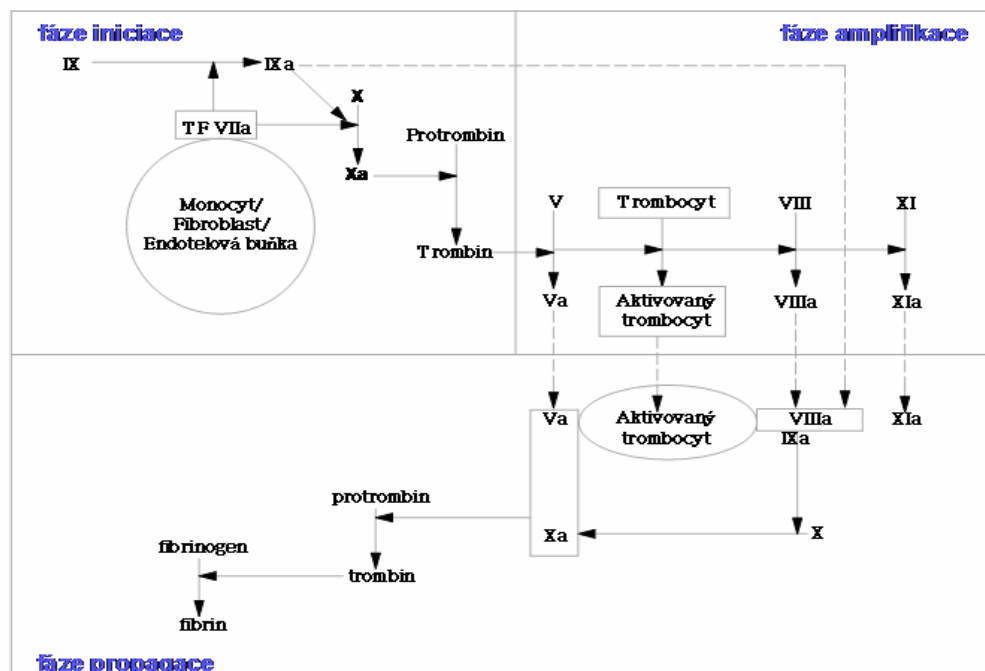
Obr. 3 Schéma MacFarlaneova modelu hemokoagulace (upraveno dle www.wikipedia.org)

Po čase byl tento model uznán jako nedokonalý a byl nahrazen novým, který rozděluje koagulaci na tři fáze (Kubisz et al 2006) (viz Obr. 4):

První fází je **iniciace**, ta probíhá na povrchu buněk, které jsou schopné exprimovat tkáňový faktor (TF). Z hlediska hemostázy jsou nejdůležitější monocyty, méně pak endotelové buňky a fibroblasty. Na TF se naváže FVII, který koluje v plazmě. Navázáním se změní jeho konformace a aktivuje se. Komplex TF/FVIIa proteolyticky aktivuje přímo FX a FIX, komplex TF/FVIIa/FIXa také aktivuje FX. Vytvoření komplexu TF/FVIIa/FX (tzv. vnitřní tenáza) a vytvoření malého množství trombinu je terminální fáze iniciace.

Další fází je **amplifikace**. V ní trombin (vytvořený ve fázi iniciace) aktivuje FV, FVIII, FXI a trombocyty. FVa, FVIIIa a FXIa (ten se aktivuje působením komplexu TF VIIa nebo FXIa) se vážou na povrch aktivovaných trombocytů.

Třetí a poslední fází je **propagace**. Tato fáze začíná vytvořením komplexu FIXa FVIIIa (tzv. vnější tenáza) na povrchu aktivovaného trombocytu a tím dojde k aktivaci FX. FXa vytváří na komplex s FVa (tento komplex bývá nazýván protrombináza) (Goodnight and Hathaway 2001) na povrchu aktivovaných trombocytů, který je schopen štěpit protrombin na trombin, ale v mnohanásobném množství než ve fázi iniciace. Tudíž je hemostaticky účinný.



Obr. 4 Nový model koagulace (upraveno dle Kubisz, et al 2006)

2.2.2.1 Koagulační faktory

Koagulační faktor I (**fibrinogen**) je rozpustný glykoprotein o velikosti 340 kDa, vznikající v játrech. Je složený ze tří párů polypeptidů (dva páry α -, β - a γ -řetězců), z nichž při proteolytické aktivaci trombinem vznikne fibrinový monomer a dva krátké fibrinopeptidy A a B. Fibrinové monomery pak spontánně vytvoří pomocí nekovalentních vazeb polymer – fibrinovou síť. Vazby v této síti se stabilizují působením FXIIIa za přítomnosti Ca^{2+} změnou na křížové kovalentní mezi α a γ řetězci sousedních molekul fibrinu (Kubisz et al 2006). Tato síť stabilizuje destičkový trombus, zachycuje další krevní buňky a vytváří tak definitivní červený trombus.

Koagulační faktor II (**protrombin**) je jednořetězcový glykoprotein o velikosti 65,7 kDa (Kotlín and Dyr 2008). Molekula protrombinu je tvořena fragmentem F_{1+2} a pretrombinem. Působením FXa dojde k rozštěpení těchto dvou částí a také změně vazeb v pretrombinu za vzniku dvouřetězcového trombinu (IIa). Trombin patří mezi serinové proteázy a přeměňuje rozpustný fibrinogen na nerozpustná fibrinová vlákna. Také katalyzuje řadu reakcí souvisejících s koagulací (Bode 2007).

Koagulační faktor III (**tkáňový faktor, TF**, dříve nazýván tkáňový tromboplastin) je 47 kDa velký transmembránový glykoprotein. Již byl zmíněn ve fázi iniciace jako spouštěcí mechanismus koagulace (Gouault-Helmann and Josso 1980). Tento membránový lipoprotein byl dříve složitě preparován z lidského mozku a používán při stanovení tzv. protrombinového (Quickova) času.

Koagulační faktor IV (**Ca^{2+}**), v dnešní době už se ani nepoužívá název FIV. Vápenaté ionty zprostředkovávají vazby komplexů (protrombokináza, vnější tenáza) přes fosfolipidy přítomné v membráně krevních destiček. Jsou také důležité při stabilizaci křížových kovalentních vazeb na fibrinové síti (Kubisz et al 2006).

Koagulační faktor V (**proakcelerin**) se vyskytuje v plazmě jako jednořetězcová molekula a je schopen se vázat na aktivované krevní destičky. Je aktivován trombinem. Není to enzym ale kofaktor FX a ve svém aktivním stavu je součástí komplexu protrombokinázy (Stormorken 2003).

Koagulační faktor VI není znám, dříve tak byl označován aktivovaný FV. V některé literatuře je tak označován destičkový faktor 3 a 4 (Kubisz et al 2006).

Koagulační faktor VII (**prokonvertin**) je glykoprotein s charakterem serinové proteázy. V aktivním stavu tvoří komplex s TF na povrchu trombocytu a aktivuje FX ve fázi iniciace (Versteeg et al 2001).

Koagulační faktor VIII (**antihemofilický faktor A**) je glykoprotein o velikosti 330 kDa. V plazmě koluje vázaný nekovalentní vazbou na von Willebrandův faktor (vWF) v poměru 1:1. Z této vazby se FVIII uvolní při kontaktu s negativně nabitými fosfolipidovými povrchy. Na molekule FVIII se tak zpřístupní vazebné místo pro fosfolipidy, které je v komplexu s vWF skryté. Volný faktor VIII je aktivován na FVIIIa působením trombinu (faktor IIa) nebo faktoru Xa. Je to kofaktor FIXa a v aktivním stavu s ním za pomoci fosfolipidů a Ca^{2+} tvoří komplex (vnější tenáza) na povrchu trombocytu. Tento komplex aktivuje FX (Lenting et al 1999).

Koagulační faktor IX (**antihemolytický faktor B**, Christmas faktor) je jednořetězcový protein o velikosti 56 kDa. Je to serinová proteáza. Může být aktivován FXIa (ve fázi propagace) nebo FVIIa (ve fázi iniciace). V aktivním stavu tvoří za pomoci fosfolipidů a Ca^{2+} komplex s FVIIIa na povrchu trombocytu a aktivuje FX (Lowe 2002).

Koagulační faktor X (**Stuart-Powerové faktor**) je serinová endopeptidáza. Je syntetizována v játrech. K jeho aktivaci jsou dva možné způsoby a to buď komplexem vnitřní tenázy (VIIIa IXa) (McVey 1994) nebo komplexem TF VIIa. V aktivovaném stavu je potom tento faktor součástí komplexu protrombokinázy na povrchu trombocytu a štěpí protrombin na trombin.

Koagulační faktor XI (**Rosenthalův faktor**) se v plazmě vyskytuje jako homodimer polyproteinového řetězce. V plazmě se vyskytuje jako zymogen a aktivací se z něj stává enzym aktivující FIX (Gailani and Broze 1991).

Koagulační faktor XII (**Hagemanův faktor**) je glykoprotein o velikosti 320 kDa, který je ve své neaktivní formě také zymogen, aktivací se z něj stává serinová proteáza, která je schopna aktivovat FXI a prekalkrein. Aktivace FXII je spouštěcím mechanismem tzv.

vnější cesty v MacFarlaneově modelu koagulace. Je schopen se aktivovat sám po kontaktu s negativně nabitými povrchy (kolagenová vlákna odkrytá při poškození cévy) (Renné and Gailani 2007).

Koagulační faktor XIII (**faktor stabilizující fibrin**) je transglutamináza o velikosti 326 kDa cirkulující v plazmě (Muszbek et al 2007). Aktivuje ho trombin a jako kofaktor je Ca^{2+} . Ve svém aktivním stavu vytváří křížové kovalentní vazby mezi molekulami fibrinu a tak stabilizuje fibrinovou síť (Laki and Lóránd 1948)

Několik koagulačních faktorů je **vitamín K**-dependentních. Jsou to protrombin, FVII, FIX a FX.

2.2.3 Fibrinolýza

Už ve fázi hemokoagulace dochází k její regulaci, aby se zabránilo nadměrnému srážení krve a cirkulaci trombů v systému. Proteolytické štěpení fibrinu je zabezpečováno **plazminem**. To je serinová proteáza vznikající aktivací plazminogenu. Plazminogen může být aktivován třemi způsoby.

Prvním je aktivace **tkáňovým aktivátorem plazminogenu** (tPA). Tato serinová proteáza se uvolňuje z aktivovaných endotelových buněk (Rijken 1988).

Druhým je aktivace **urokinázou** (uPA). Tato serinová proteáza původně izolovaná z moči je vylučována také endoteliemi (Holmes et al 1985).

Posledním způsobem je aktivace kalikreinem v komplexu s FXIIa (**vnitřní aktivátor plazminu**). Kalikrein je serinová proteáza vznikající aktivací prekalikreinu faktorem XIIa (Bhoola et al 1992).

2.2.4 Inhibitory koagulace

Proces krevního srážení musí být korigovatelný, proto v krevní plazmě cirkulují i inhibitory krevního srážení. Rozdělujeme je na primární a sekundární (Seghatchian et al. 1996). Primární inhibitory proteolytických enzymů jsou:

Antitrombin III (AT III) je malý jednořetězcový glykoprotein obsahující 432 aminokyselin o velikosti 52 kDa. Jeho kofaktorem je heparin, ten změní konformaci AT III a tím zvýší jeho schopnost vázat koagulační faktory. Je hlavním inhibítoem trombinu ale také FXa a jiných serinových proteáz koagulační kaskády (IXa, XIa, XIIa, VIIa, kalikrein, plazmin) (Olson and Bjork 1994).

Protein C (PC) je glykoprotein o velikosti 62 kDa. Aktivuje ho trombin a ke své aktivaci potřebuje kofaktory, těmi jsou protein S a fosfolipidy. V aktivním stavu je to serinová proteáza jako většina koagulačních faktorů. Je vitamin K-dependentní. Toto antikoagulační proteolytický štěpí FVa a FVIIIa (Mosnier et al 2007).

Protein S je plazmatický glykoprotein vyskytující se v plazmě volný nebo vázaný (cca 70%) na bílkovinný nosič C4 složky komplementu (C4BP) (Kvasnička 2003). Je produkován endotelem nebo megakaryocyty. Je kofaktorem proteinu C a pomáhá mu tedy štěpit FVa a FXIIa (Castoldi and Hackeng 2008).

Inhibitor tkáňového faktoru (TFPI) je jednořetězcový polypeptid, vyskytující se v plazmě v komplexu s lipoproteidy. Místem jeho syntézy je endotel. Inhibuje trombin a FXa. Komplex TFPI Xa inhibuje komplex VIIa TF (Lwaleed and Bass 2006). Dokonce je tato inhibice účinnější než TFPI samotným (Bajaj et al. 2002)

Dalšími primárními inhibitory jsou **C1-inhibitor** a **α_2 -makroglobulin** inhibující kalikrein (ve fibrolýze), FXIIa a trombin (de Boer et al 1993, Davis 2004) .

Sekundárními inhibitory jsou například **α_1 -antitrypsin** účinkující na FXIa a trypsin anebo **heparin kofaktor II** inhibující trombin (Seghatchian et al. 1996).

2.3. Trombofilie

Trombofilní stavy jsou vrozené nebo získané poruchy hemostázy, patofyziologicky a statisticky asociované se zvýšeným rizikem trombózy. Jejich nejvýznamnější klinickou manifestací je žilní tromboembolismus. U více než 50% osob s neprovokovanou trombózou nacházíme některou ze známých trombofilií (Poul 2006). Trombofilii můžeme rozdělit podle příčiny na primární, sekundární a hyperkoagulaci způsobenou momentálním zdravotním a fyzickým stavem (Seghatchian et al. 1996). Primární trombofilie je způsobena nedostatkem

nebo špatnou funkcí inhibitorů koagulace nebo jejich kofaktorů, či resistencí vůči jejich vlivu. Sekundární trombofilie je důsledkem nějakého jiného onemocnění jako například diabetes mellitus, antifosfolipidový syndrom, maligní nádory, myeloproliferativní onemocnění, autoimunitní choroby, nefrotický syndrom, aj. Zvýšená srážlivost se také může vyskytnout jako důsledek zdravotního a fyzického stavu, jako například obezita, kouření, pooperační stavy, dlouhá imobilizace, těhotenství, porod, aj.

Klinickými kritérii k vyšetření trombofilního stavu jsou:

- žilní trombóza do 45 let věku
- opakované žilní trombózy (především tzv. idiopatické)
- tepenná trombóza do 35 let věku bez známek postižení arteriální stěny
- současný výskyt žilních a tepenných trombóz
- jasná rodinná anamnéza tromboembolických příhod
- nezvyklá lokalizace trombóz
- opakovaně předčasně ukončená gravidita (bez morfologických změn plodu)

(Matýšková and Malý 2002)

2.3.1. Deficit Antitrombinu

Antitrombinem bývá nazýván antitrombin III. Je hlavním fyziologickým inhibitorem trombinu. Může ale inhibovat i jiné serinové proteázy jako FXa, FIXa, FXIa a FXIIa (Lane et al. 1992). Vzniká v především v játrech. Běžně je jeho koncentrace v plazmě 112-140 mg/l (Murano et al. 1980). Antitrombin má dvě reaktivní části, jednu pro aktivované faktory a druhou pro svůj kofaktor heparin, ten výrazně zvyšuje aktivitu antitrombinu 2000 - 4000 krát. Jeho aktivita v plazmě dospělých se pohybuje mezi 80%-120%, u dětí je výrazně nižší a to 50%-70% a s věkem se zvyšuje. Jeho snížená aktivita je v dětství kompenzována α_2 -makroglobulinem. Pro trombofilii je kritická hladina jeho aktivity 50% u těhotných žen je to 80%. Deficit antitrombinu rozdělujeme na dva typy.

Typ I (pokles aktivity i hladiny antigenu)

V případě typu I dochází k nižší produkci nebo velké spotřebě antitrombinu, důsledkem je pak nižší množství AT v plazmě. Tento typ deficitu může být vrozený (0,02% populace). Častěji je však důsledkem jiného problému například snížené syntézy při jaterních onemocněních (Lane et al. 1992) nebo jeho zvýšené ztráty při nefrotickém syndromu (Lalch

1985). Může být také spotřebován mechanismem konsumpce při aktivaci koagulace při diseminované intravaskulární koagulaci (DIK) (Fourrier et al. 1992). Dalším důvodem mohou být léčba heparinem (Schulman and Tengborn 1992) či estrogeny, které jsou obsaženy například v orální kontraceptivech (Pabinger and Schneider 1994).

Typ II (snížená funkční aktivita při běžné hladině antigenu)

U tohoto typu deficitu je hladina antitrombinu normální, ale jeho aktivita je snížena. Tento typ deficitu je vrozený. Prvním možným defektem se může vyskytnout v reaktivní části. Na tuto část pak se nemohou navázat aktivované faktory. Další možností je, že defekt je na části vázající heparin. Oba tyto defekty se mohou vyskytnout současně při pleiotrofním defektu.

Výskyt vrozeného deficitu antitrombinu se pohybuje mezi 1:2000 (Rosenberg 1975) a 1:5000 (Abildgaard 1981). Při vrozeném deficitu antitrombinu má více než 70% pacientů trombotickou příhodu do 35 let a 80% pacientů do 50 let.

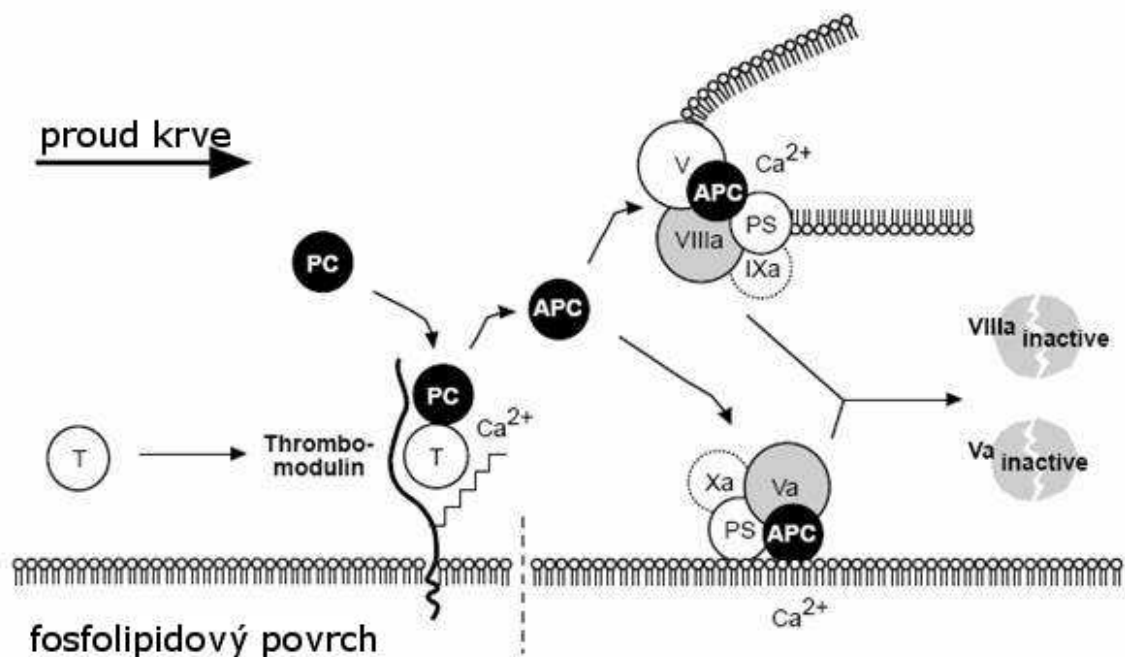
2.3.2. Deficit proteinu C a proteinu S

Protein C (PC) je klíčovou složkou přirozené antikoagulační cesty. Je aktivován na povrchu endoteliálních buněk především velkých cév (ukotveno pomocí endoteliálního receptoru proteinu C – EPCR) trombinem navázaným k trombomodulinu. Aktivace probíhá štěpením, které odhalí aktivní efektorové domény pro kofaktory V a VIII. Vzniká tzv. aktivovaný protein C (APC). APC proteolyticky štěpí a tím inaktivuje na membráně navázané plazmatické faktory neenzymového původu (FVa a FVIIIa), což vede k výraznému zpomalení aktivovaného koagulačního procesu (viz obr. 5). Účinnost štěpení je výrazně zvýšena spoluúčastí proteinu S (PS), který lokalizuje protein C na fosfolipidové povrchy. Komplex PC a PS je nejdůležitější komplex chránící netrombogennost endoteliálního povrchu.

Deficit proteinu C může být vrozený nebo získaný. Je známo cca 160 mutací genu pro protein C. Vrozený deficit PC se vyskytuje s prevalencí 1:10 000 obyvatel (Kubisz et al 2006). Je také rozdělován do dvou typů. **Typ I** je tzv. kvantitativní defekt, kdy hladina PC je snížena a **typ II** tzv. kvalitativní defekt se projevuje sníženou funkcí PC ať už ve vazbě s trombomodulinem, PS nebo aktivovanými faktory. Získaný deficit bývá důsledkem například deficitu vitamínu K, septického stavu nebo jaterních onemocnění (Kvasnička 2003).

Další možností defektu může být v ukotvení PC na povrchu endotelu - mutace EPCR – vrozená endotelová dysfunkce (Taylor et al. 2001)

Protein S je kofaktorem proteinu C a jeho defekt může být taktéž vrozený (vzácný) nebo získaný během těhotenství, akutní DIK (Fourrier et al. 1992) nebo jaterních onemocnění. Vrozený defekt rozdělujeme na tři typy a to: **Typ I** se projevuje sníženou hladinou jak volného tak celkového PS, **typ II** se projevuje normální hladinou celkového PS ale sníženou funkční aktivitou a při **typu III** je hodnota celkového PS v normě ale hladina volného PS je snížena.



Obr. 5 Cesta aktivace PC a jeho inaktivace FVIIIa a FVa: T – trombin, PC – protein C, PS – protein S, APC – aktivovaný protein C (upraveno dle www.wikipedia.com)

2.3.3. APC rezistence

Strukturní změna faktoru V je příčinou rezistence vůči jeho inhibitoru, aktivovanému proteinu C (APC). To pak způsobuje nedostatečnou nebo žádnou odpověď na APC. APC rezistence může být vrozená. Nejčastěji je způsobena mutací genu pro faktor V R506Q, která byla popsána poprvé v nizozemském městě Leiden (Dahlbäck et al. 1993), proto se dnes používá často název „Leidenská mutace FV“. Tento defekt je nejčastější příčinou vrozené

trombofilie a je příčinou 30-50% žilních trombóz (Přerovský 2002). Vyskytuje se v heterozygotní formě u cca 5% populace, homozygotů je cca 1/5000 obyvatel (Kvasnička 2003). APC rezistence může být také získaná, například během těhotenství nebo při užívání hormonálních kontraceptiv (Nicolaes and Dahlbäck 2003).

2.3.4 Defekt protrombinu

Tento defekt je vrozený a způsobuje ho bodavá mutace genu pro protrombin (FII). Tato mutace způsobuje nadprodukcí protrombinu (Cazzola and Skoda 2000) a tím větší pravděpodobnost vzniku trombu. Tato mutace je u bělošské populace druhá nejčastější ve spojitosti s hlubokou žilní trombózou hned po Leidenské mutaci.

2.3.5. Hyperhomocysteinemie

Hyperhomocysteinemie (HHc) je metabolická porucha, kdy koncentrace homocysteinu je vyšší než 16 $\mu\text{mol/l}$. Tato porucha je spojována s vznikem venózní a arteriální trombózy. Homocystein indukce expresi tkáňového faktoru na monocitech a makrofázích, což zvyšuje pravděpodobnost trombózy (Khajuria and Houston 2000). HHc rozdělujeme na vrozenou a získanou. Vrozená je způsobená defektem cystation- β -syntetázy, defektem metioninsyntetázy nebo defektem remetylace kyseliny listové na základě genetické mutace enzymu methylenetetrahydrofolátreduktázy (MTHFR), tzv. polymorfismus MTHFR 677C/T nebo 1298A/C. Získaná je podmíněna nedostatkem vitamínů B₆, B₁₂ a kyseliny listové v potravě, nebo užíváním léků s těmito vitamíny interferujícími. Provází také jiná onemocnění jako například akutní lymfoblastickou leukémií, nádorová onemocnění, nebo se s ní setkáváme v těhotenství, resp. šestinedělí (Kubisz et al. 2006).

2.3.6. Antifosfolipidový syndrom

Antifosfolipidový syndrom (APS) je autoimunitní onemocnění, které vyvolávají protilátky proti negativně nabitým fosfolipidům, které jsou uloženy na povrchu většiny buněk v lidském organismu. Dříve byly tyto protilátky souhrnně označovány jako antifosfolipidové (APA), dnes antifosfoproteinové či fosfolipid dependentní. Mechanismus trombofilie u APS může zahrnovat některý z následujících faktorů nebo jejich kombinace. Interference s faktory koagulační kaskády (potlačení inaktivace FVa a FVIIIa, potenciace tvorby FXa, zvýšení

expres prokoagulačních faktorů – tkáňový faktor, von Willebrandův faktor), inhibice přirozených inhibitorů koagulace (inhibice aktivace antitrombinu III, protein C, proteinu S, aktivovaného komplexu PC/PS, inhibice trombomodulinu), potlačení fibrinolýzy, dysfunkce endotelu nebo patologická aktivace trombocytů (Hluší and Krčová 2003). APS lze rozlišit na sekundární, způsobené jiným onemocněním, nejčastěji systémovým lupus erythematodes, a primární při neprokázání jiné příčiny. Výskyt APA může provázet mnoho chorob jako například infekční onemocnění (malárie, kyjská borelióza,...), autoimunitní onemocnění (diabetes melitus, Crohnova choroba,...) nádorová onemocnění a další (Kubisz et al. 2006).

2.3.7. Syndrom lepidých destiček

Syndrom lepidých destiček (SPS) je vrozená porucha funkce trombocytů. Jejím projevem je zvýšená agregace trombocytů k cévní stěně po jejich aktivaci adenosindifosfátem (ADP) nebo epinefrinem (adrenalin) (Mammen 1999). Existují 3 typy SPS. I. typ je charakterizovaný hyperagregací s oběma induktory, II. typ hyperagregací s epinefrinem a III. typ hyperagregací s ADP. Projevem SPS je jak arteriální tak venózní trombóza, arteriální je však častější (Kubisz et al. 2006). Zvláštností je, že tromby se objevují i přes léčbu antikoagulancii.

2.4. Trombóza

Projevem cévní trombózy je výskyt trombu resp. trombů v cévním řečišti. Ucelená koncepce vzniku cévní trombózy byla popsána až v roce 1856 německým patologem profesorem Rudolfem Virchowem a v zásadě platí dodnes. Hlavní příčiny vedoucí k trombóze vystihuje tzv. Virchowova triáda: 1. stáza krve - zpomalení oběhu krve, které způsobuje zvýšení viskozity krve a zakoncentrování koagulačních faktorů v daném místě, 2. poranění cévní stěny – narušení výstelky cévy aktivuje systémy hemostázy a 3. hyperkoagulační stav – defekty systémů hemostázy (Virchow 1856).

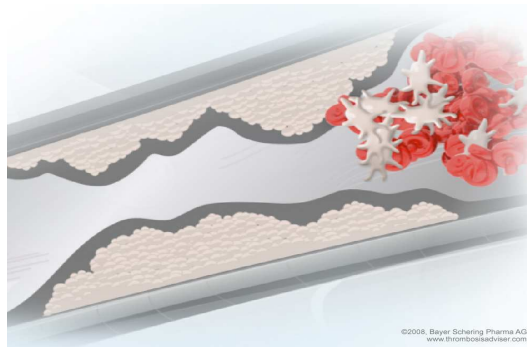
Trombózu rozlišujeme venózní a arteriální, každá z nich má odlišné příčiny, průběh a důsledky.

Jako ověřené rizikové faktory především žilních trombóz jsou mutace faktoru V Leiden, mutace protrombinu, defekty antitrombinu, proteinu C, S či dysfibrinogemie. Rizikové faktory žilních i tepenných trombóz jsou hyperhomocysteinémie, vysoká hladina

fibrinogenu, faktoru VIII, antifosfolipidový syndrom nebo poruchy fibrinolytického systému (Matýšková and Malý 2002).

2.4.1 Tepenná trombóza

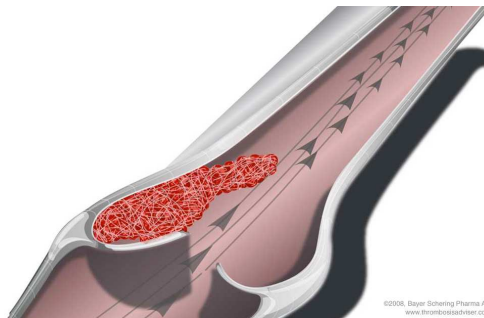
Při vzniku arteriální (tepenné) trombózy se v jejím počátku díky prudce proudící krvi více uplatňuje aktivace a agregace krevních destiček a dysfunkce endotelu, která je ve většině případů vyvolaná aterosklerotickým procesem při zánětu cévní stěny. Intenzita této lokální aktivace hemostázy je v tomto případě rozhodující a dlouhodobé dispozice hrají jen malou roli. Sraženina v tepně je tvořena tzv. bílým trombem, složeným převážně z krevních destiček (viz Obr. 6). Důsledkem vzniku arteriální trombu může být cévní mozková příhoda, infarkt myokardu nebo ischemická choroba dolních končetin.



Obr. 6 Krevní sraženina v tepně postižené aterosklerózou (zdroj www.thrombosisadviser.com)

2.4.2. Žilní trombóza (tromboembolická nemoc – TEN)

Při venózní (žilní) trombóze dominuje především zástava proudění krve a hyperkoagulace, ke které dochází při aktivaci plazmatických koagulačních faktorů a selhání funkce jejich přirozených inhibitorů v krevní plazmě a cévní stěně. Tato sraženina obsahuje oproti bílému tepennému trombu více červených krvinek, vzniká tzv. červený tromb (viz Obr.7).



Obr. 7 Krevní sraženina v žíle (zdroj www.thrombosisadviser.com)

Žilní trombóza patří mezi obvyklé onemocnění a vyskytuje se u 7 z 10 000 obyvatel ročně (Kadlec and Skříčková 2008). Nejdůležitějším důsledkem žilní trombózy je hluboká žilní trombóza nebo plicní embolie, může dojít i k trombóze povrchových žil, ale ta se nepovažuje za nebezpečnou nemoc (Navrátil et al. 2008). Nejzávažnější důsledkem hluboké žilní trombózy je embolizace, což je jev, kdy je trombus utržen a proudem krve odnesen z místa svého vzniku a pak v místě zúžení vytvoří překážku a ucpe žílu, nejčastěji je to plicní žíla.

Hluboká žilní trombóza (HŽT, DVT) je onemocnění projevující se tvorbou trombů v hlubokých žilách nejčastěji v oblasti pánve a dolních končetin. V cca 80% začíná tento proces v žilách lýtek. Hlavními rizikovými faktory HŽT jsou rozsáhlé operace v oblasti břicha a pánve, ortopedické operace dolních končetin, především totální endoprotézy kolene nebo kyčle, pozdní těhotenství resp. poporodní období, dlouhodobá imobilizace/hospitace, anamnéza TEN, pokročilá malignita a venózní varixy. Mezi vedlejší rizikové faktory pak patří například věk, obezita, dlouhé cestování dopravními prostředky, léčba estrogeny nebo genetické faktory jako je vrozený deficit antitrombinu, proteinu C, S, APC rezistence, aj. Tyto faktory se mohou vyskytovat jednotlivě ale v současné době se na tromboembolismus nahlíží jako na multifaktoriální, komplexní onemocnění, na kterém se podílejí jak zevní tak vnější a jak genetické tak negenetické rizikové faktory.

Plicní embolie (PE) je častá, často nediodagnostikovaná a potenciálně život ohrožující choroba, jejíž klinické spektrum tvoří jak akutní tak i chronicky probíhající proces. Odhadovaná incidence plicní embolie je 50-200 případů na 10 000 lidí ročně (Kadlec and Skříčková 2008).

Chronická žilní insuficience je dalším možným důsledkem HŽT. Dochází k ní většinou při nediodagnostikované HŽT, většinou pokud proběhne HŽT bez větších klinických příznaků.

2.4.2.1. Diagnostika TEN

Při podezření na HŽT přichází po **anamnéze a klinickém vyšetření**, zaměřujícím se především na vzhled a palpační bolestivost končetiny, na řadu zobrazovací a laboratorní vyšetření.

Standardním zobrazovacím vyšetřením je **duplexní barevná sonografie** s využitím kompresních testů. Dvourozměrné ultrazvukové zobrazení kombinované s dopplerovským

barevným i spektrálním vyšetřením představuje suverénní metodu v diagnostice hluboké žilní trombózy. Sonografická kritéria pro žilní trombózu jsou komprimovatelnost postižené žíly, přímá vizualizace trombu v žilním lumen nebo nález obtékaných intraluminárních struktur, absence venózního toku, expanze trombotizované žíly a chybějící nebo patologický dopplerovský signál (Jirát et al. 2002). **Rentgenová flebografie** bývá zlatým standardem pro posouzení morfologických změn žilního systému. Hlavní výhodou je možnost diagnostikovat žilní trombózu v celé končetině (tj. i v žilách malého kalibru, kde je neinvazivní vyšetření málo přesné). Nevýhodou invazivního přístupu je radiační zátěž, možnost reakcí na kontrastní látku včetně rizika vzniku zánětu a kontrastem indukované trombózy. Metoda je v současnosti nahrazována duplexním ultrazvukovým vyšetřením. **Radioizotopová flebografie** se provádí aplikací lidského albuminu značeného ^{99}Tc . Po aplikaci radiofarmaka je možné současné provedení perfúzní scintigrafie plic (např. při současném podezření na plicní embolii). Hlavními nevýhodami je malá výtěžnost v oblasti lýtkových žil a často i nedostupnost metody v době služebního provozu (Maňousek 2002).

Hlavním laboratorním vyšetřením je stanovení hladiny D-dimeru, které má, stejně jako u plicní embolie, význam především jako negativní předpovědní faktor. D-dimer je rozpadovým produktem fibrinu, je důsledkem fibrinolýzy trombu. Negativita D-dimeru významně snižuje pravděpodobnost akutní trombózy.

2.4.2.2. Terapie TEN

V léčbě TEN je důležitá prevence. Nejčastěji se TEN projeví po chirurgických výkonech. Je tedy důležité u pacientů s prokázanou trombofilií při vystavení klinickému rizikovému faktoru nasadit preventivní opatření. Tyto opatření rozdělujeme na fyzikální a farmakologické. Fyzikálním je míněno zabránění stáze krve v končetinách (používáno především po chirurgických zákrocích) podle rizika trombózy to může být cvičení, polohování dolních končetin, používání antitrombotických punčoch případně externí pneumatické komprese. Primární farmakologická prevence spočívá v podávání heparinu nebo nízkomolekulárního heparinu. Po ukončení léčby TEN nastupuje sekundární prevence a ta spočívá v podávání perorálních antikoagulancií, délka se určuje podle závažnosti prodělané TEN.

Konkrétní antitrombotická léčba je závislá na příčině vzniku trombu a stavu pacienta. Rozlišujeme léčbu trombolytickou, antikoagulační, antitrombocytovou (používána především

při arteriální trombóze) a chirurgickou. Trombolytická léčba spočívá v podávání trombolitik (nejčastěji streptokinázy), které přímo rozpustí trombus. Tato léčba je rychlejší než léčba antikoagulační, je však spojena s významnými riziky. Antikoagulancia zásahem v koagulačním systému brání narůstání trombózy a tím znesnadňují recidivu trombóz. V současnosti jsou nejčastěji užívané parenterálně podávané hepariny a perorálně užívané kumarinové deriváty (Malý et al. 2005).

2.5. TEN v těhotenství

Gravidita je jedním z rizikových faktorů TEN. Obecně se uznává, že riziko TEN v těhotenství je až 6x vyšší než u netěhotných žen a stoupá s věkem (Binder 2005). Incidence TEN v těhotenství se liší podle diagnostiky. Ve studii, která probíhala od roku 1984 do roku 1994 v Dánsku, došli k výsledku 0,85 případu tromboembolické příhody během těhotenství, při porodu a v šestinedělí na 1000 porodů (Andersen et al. 1998). Další studie proběhla v USA ve státě Minnesota a trvala 30 let. Výsledkem je incidence TEN 199,7 na 100 000 žen za rok (Heit et al. 2005). V další studii se 14 869 ženami byla vypočtena četnost HŽT na 0,13 případů před porodem a 0,61 po porodu a v šestinedělí na 1000 žen. (Kierkegaard 1983) Plicní embolie mající základ v hluboké venózní trombóze je nejčastější příčinou mateřské úmrtnosti v Anglii (Greer 2001). V USA jsou akutní embolické komplikace TEN na druhém místě v příčinách mateřské úmrtnosti s 19,9 % (Sellman and Holman 2000). V těhotenství se trombotická příhoda manifestuje nejen klasickým způsobem, ale často komplikacemi těhotenství, mezi něž patří samovolný potrat, porod mrtvého plodu, retardace intrauterinního růstu, předčasná abrupce placenty a preeklampsie (Poul 2006).

2.5.1. Příčiny TEN v těhotenství

Na vzniku TEN v těhotenství se podílí hemodynamické, prokoagulační a hormonální změny. Za hemodynamické změny považujeme zvýšenou roztažnost cév a jejich snížený tonus a působení těhotné dělohy ve vyšším stádiu gravidity jako mechanické překážky (Binder 2005). Na hyperkoagulačním stavu v graviditě se podílí více faktorů: hodnoty fibrinogenu se zdvojnásobují, z 20 % na 1 000 % se zvyšují hodnoty faktorů VII, VIII, IX, X a XII, mnohonásobně se zvyšuje aktivita antifibrinolytických proteinů a o 40 % se snižuje hodnota antikoagulačních faktorů, zejména volného proteinu S (Lockwood 2002). Zvýšená hladina estrogenů v těhotenství pak působí hyperkoagulačně a zvýšená hladina progesteronu

působí negativně na tonus cév. Věk matky, předchozí anamnéza TEN, císařský řez a přítomnost trombofilie, výrazně zvyšují riziko TEN (Eldor 2001).

Vzdor vysokému výskytu trombofilií v západní populaci (cca 15%) se vyskytuje TEN asi jen 1/1000 těhotenství. Trombofilie sama nestačí ke vzniku trombózy, její příčiny jsou multifaktoriální a odvisí od interakce příčin vrozených a získaných. (Greer 2001)

2.5.2. Prevence TEN v těhotenství

Základem prevence TEN v graviditě je správné vyhodnocení rizik a tomu přizpůsobená terapie. Proto prvním krokem by měla být především komunikace s pacientkou už v prenatální poradně. Z té bychom měli být schopni vytvořit rodinnou anamnézu, rizikové faktory a rozhodnout o odeslání na specializované pracoviště.

2.5.3. Diagnostika TEN v těhotenství

Na správnou diagnostiku TEN v graviditě by měl být kladen velký důraz. Chyba v diagnostice totiž znamená pro matku nebezpečí ztráty života. Zbytečná terapie ji pak vystavuje riziku, které přináší užití antikoagulačních prostředků a označí ji jako ženu, které prodělala TEN, což může znamenat omezující handicap. Klinické příznaky jsou bolest v noze, otok, napětí, vzrůstající teplota, bolesti v podbříšku a leukocytóza. Příznaky PE jsou dyspnoe, bolesti na hrudníku, kolaps, hemoptýza, mdloby. Klinická diagnóza HŽT v těhotenství je nespolehlivá. V jedné studii byla diagnóza HŽT potvrzena pouze v 10 %. Základním vyšetřením pro potvrzení diagnózy je ultrazvuk. Vyšetření D-dimerů, které je užitečné u netěhotných, u těhotných může dávat zvýšené hodnoty z různých důvodů (preeklampsie) a nemusí nutně potvrzovat diagnózu HŽT. Nicméně nízké hodnoty D-dimerů v těhotenství spíše vylučují HŽT (Greer 2001).

2.5.4. Prevence a terapie TEN v těhotenství

Protože je právě gravidita jedním z rizikových faktorů TEN, je velice důležité předcházení a prevence jejího vzniku u těhotných žen. Měl by proto být kladen důraz na záchyt rizikových pacientek už u ošetřujícího gynekologa a jejich následné odeslání na specializované pracoviště. Rizikovými faktory jsou v tomto případě především pozitivní rodinná anamnéza (prodělaná PE nebo HŽT ve věku do 40 let nebo 2 a více samovolných

potratů u přímých příbuzných), genetické poruchy spojené se zvýšenou srážlivostí krve (Leidenská mutace faktoru V, mutace protrombinu nebo MTHFR polymorfismus), 2 a více samovolných potratů nebo osobně prodělaná PE či HŽT. Na specializovaném pracovišti pak dojde ke zvážení rizik, laboratornímu vyšetření a zhodnocení nutnosti preventivní léčby.

Laboratorním vyšetřením dojde k prověření dalších možných příčin trombofilie. Těmito vyšetřeními jsou: stanovení funkční hladiny proteinu C, stanovení funkční hladiny proteinu S, kvantitativní stanovení funkční aktivity antitrombinu III, stanovení rezistence k aktivovanému proteinu C, kvantitativní automatizované stanovení hladiny D dimerů a stanovení Lupus antikoagulans pomocí aPTT. Podle výsledků, nebo na vyžádání lékaře pak může dojít ještě k vyšetření genetických poruch spojených se zvýšenou srážlivostí krve (Leidenská mutace faktoru V, mutace protrombinu nebo MTHFR polymorfismus).

Po zhodnocení jak výsledků laboratorních vyšetření, tak celkové anamnézy pacientky musí specialista určit správný postup preventivní léčby.

2.5.4.1 Nízkomolekulární hepariny

V případě nutné profylaktické medikamentózní léčby v graviditě je v současnosti nejpoužívanější aplikace nízkomolekulárních heparinů (LMWH). Jsou to izolované frakce heparinu o molekulové hmotnosti 4200 až 5000 kDa s vysokou schopností inhibice FXa (Kvasnička 2007). Momentálně jsou nejčastěji používány tři varianty lišící se účinnou látkou. Jsou to nadroparin (prodejní název Fraxiparin), enoxaparin (prodejní název Clexane) a dalteparin (prodejní název Fragmin). Podávají se subkutánně a jejich profylaktická dávka je u dalteparinu 5000 j. za 24 hod., u enoxaparinu 40 mg za 24 hod. a u nadroparinu 0,3 ml s.c. za 24 hod. (event. modifikace dávky zmíněných LMWH přepočtem na kg tělesné hmotnosti – 100 j./kg těl. hm. za 24 hod.) (Dulíček et al. 2006). Kontrola účinnosti těchto léčiv probíhá na základě stanovení aktivity antiXa 4 hodiny po aplikaci LMWH. Avšak není vždy nutná. Záleží na rozhodnutí lékaře.

3. Materiály a metodika

3.1. Zpracovávání dat z kartotéky

V rámci hodnocení rizikových faktorů a léčby TEN jsem zpracovávala data zjištěná z kartotéky oddělení Klinické hematologie v Nemocnici České Budějovice. Zde jsem vybrala prvních 86 pacientek abecedně řazeno, které byly nebo jsou gravidní. U těchto jsem pak zjišťovala jejich rodinnou anamnézu (HŽT nebo PE do 45 let či dva a více potratů u přímého příbuzného), výsledky jejich genetických vyšetření (Leidenská mutace faktoru V, mutace protrombinu nebo MTHFR polymorfismus), klinické projevy TEN (počet samovolných potratů, HŽT, PE a užívání hormonální antikoncepce), počet těhotenství (léčených a neléčených), způsob jejich léčby (dávkování, přípravek a časnost podání) a komplikace v těhotenství.

3.2. Laboratorní vyšetření

Všechny laboratorní vyšetření probíhaly na oddělení Klinické hematologie v Nemocnici České Budějovice. U všech pacientek docházelo k základním koagulačním vyšetřením, což jsou Stanovení koncentrace funkčního fibrinogenu, Stanovení aktivovaného parciálního tromboplastinového času, Stanovení protrombinového času podle Quicka, Stanovení trombinového času, Kvantitativní automatizované stanovení hladiny D dimerů a Kvantitativní stanovení funkční aktivity antitrombinu III. Pak docházelo k hyperkoagulačním vyšetřením, což jsou Stanovení funkční aktivity proteinu C, Stanovení rezistence k aktivovanému proteinu C, Stanovení funkční aktivity proteinu S a Stanovení Lupus antikoagulans pomocí aPTT. Jako kontrola léčby nízkomolekulárními hepariny pak docházelo ke Stanovení koncentrace anti Xa. V období od ledna 2008 do září 2010 jsem daná vyšetření prováděla já osobně pod dohledem proškolené laborantky. Pro lepší zpracovatelnost výsledků jsem poté v databázi oddělení vyhledala výsledky vyšetření provedená před tímto datem a přidala je k výsledkům mých vyšetření. Pacientky vyšetřované se shodují s pacientkami z kartotéky.

3.2.1 Odběr krve a její příprava na zpracování

Odběry krve byly prováděny specializovaným pracovníkem do vakuových zkumavek o objemu 3 nebo 4,5 ml. Ve zkumavkách byl obsažen citrát sodný jako antikoagulační činidlo.

Úkolem antikoagulačního činidla je vázat vápenaté ionty, čímž se zabrání nechtěné koagulaci. Citrát ve zkumavce je zhruba 4,2%, po nabrání krve do zkumavky se citrát desetkrát zředí a výsledná koncentrace roztoku je přibližně 0,4%. Vzorek krve se potom odstředil při 3000 g a 18°C a odebraná plazma se použila pro samotná vyšetření, případně zmrazila a vyšetření se udělaly později.

3.2.2. Stanovení protrombinového času podle Quicka

Protrombinový čas jsem stanovovala pomocí metody STA Neoplastine Cl Plus, která je založena na spuštění koagulační kaskády inkubací plazmy s optimálním množstvím tromboplastinu a vápníku. Měření je čas do vytvoření koagula.

Jako ingredience jsem používala sadu *STA Neoplastine Cl Plus* od firmy Diagnostica Stago, obsahující *STA Neoplastine Cl Plus*, což je lyofilizovaný tromboplastin z králičí mozkové tkáně a *Solven*, což je roztok s obsahem vápníku a *kontrolní plazmu*. Reagencie jsem si připravila tak, že jsem obsahy obou lahviček (*STA Neoplastine Cl Plus* i *Solvent*) zahřála na pokojovou teplotu. K obsahu lahvičky *STA Neoplastine Cl Plus* jsem přidala celý obsah lahvičky *Solvent*. Dobře jsem promíchala a nechala rozpouštět při pokojové teplotě po dobu nejméně 30 minut, aby se lyofilizovaný materiál kompletně rozpustil. Lahvičku s připravenou reagentií jsem pak umístila na příslušnou pozici v automatizovaném hemokoagulačním analyzátoru. Kalibrace probíhá automaticky podle parametrů, které jsou zapsány přímo na barkódech a jsou součástí balení sady. Stačí proto jen spustit vždy po vložení nových reagentií kalibraci. Po kontrolním měření správnosti za pomoci kontrolní plazmy jsem vložila připravený vzorek do hemokoagulačního analyzátoru. Samotné měření probíhalo podle vlastního pipetovacího protokolu. Výsledky byly udávány v sekundách, % normální aktivity, protrombinovém poměru (PR; tj. reakční čas vzorku je dělen reakčním časem normální plazmy) a INR (International Normalized Ratio), $INR=PR^{ISI}$. Referenční rozmezí je 80-120%, 0,8-1,2 INR (léčebné rozmezí 2,0 – 4,0 INR). Obecně jsou výsledky udávány v sekundách a jsou porovnávány s hodnotami zdravých jedinců. U pacientů léčených Warfarinem doporučuje WHO (World Health Organization) udávat výsledky PT testu v jednotkách INR (Internationalized Normalized Ratio). INR je výpočet, který bere v úvahu individuální změny v PT reagentiích a umožňuje porovnání výsledků mezi laboratořemi. INR není optimální u pacientů bez antikoagulační léčby.

3.2.3 Stanovení aktivovaného parciálního tromboplastinového času

Aktivovaný tromboplastinový čas jsem měřila pomocí metody *STA – Cephascreen*. Principem této metody je inkubace plazmy spolu s optimálním množstvím fosfolipidů a aktivátoru. Koagulační proces je spuštěn přidáním vápníkových iontů. Měřen je čas do vytvoření prvního fibrinového vlákna.

Jako reagentie jsem používala *STA Cephascreen* od firmy Diagnostica Stago což je tzv. kefalín - extrakt z králičí mozkové tkáně a polyfenolový aktivátor a *kontrolní plazmu*. Lahvičku s reagentií *STA Cephascreen* není nutno nijak ředit, pouze jsem jí ohřála na pokojovou teplotu a krátce protřepala. Pak jsem ji umístila na příslušnou pozici v hemokoagulačním analyzátoru. Po kontrolním měření správnosti za pomoci kontrolní plazmy jsem vložila připravený vzorek do hemokoagulačního analyzátoru. Samotné měření probíhalo podle vlastního pipetovacího protokolu. Výsledky byly udávány v sekundách. Referenční rozmezí je 0,8-1,2 INR.

3.2.4. Stanovení trombinového času

Trombónový čas jsem stanovovala pomocí metody *STA-Thrombin*, která je založena na měření času tvorby fibrinu vyšetřované, když k citrátové plazmě je přidán trombin. Množství přidaného trombinu je odvozeno z koncentrace trombinu. Doba potřebná k tvorbě fibrinu závisí na kvalitě i kvantitě fibrinogenu a na přítomnosti možných patologických inhibitorů.

Jako reagentie jsem používala *STA-Thrombin* od firmy Diagnostica Stago, což je lyofilizovaný hovězí trombin a *kontrolní plazmu*. Reagentii jsem si připravila tak, že jsem obsah lahvičky *STA-Thrombin* zahřátý na pokojovou teplotu rozpustila v 10 ml destilované vody. Roztok ponechala v klidu při pokojové teplotě po dobu nejméně 30 minut, aby se lyofilizovaný materiál kompletně rozpustil. Pak jsem činidlo dobře promíchala bez vzniku pěny nebo bublin. Připravenou reagentii jsem umístila na příslušnou pozici v automatizovaném hemokoagulačním analyzátoru. Po kontrolním měření správnosti za pomoci kontrolní plazmy jsem vložila připravený vzorek do hemokoagulačního analyzátoru. Samotné měření probíhalo podle vlastního pipetovacího protokolu. Výsledky byly udávány v sekundách. Referenční rozmezí je 15-22 s.

3.2.5. Stanovení koncentrace funkčního fibrinogenu

Koncentraci funkčního fibrinogenu jsem stanovovala pomocí metody *STA Fibrinogen*. Principem této metody je, že k plazmě pacienta je přidán nadbytek trombinu a dochází k měření čas do vytvoření koagula. Délce trvání tvorby koagula pak odpovídá nepřímě úměrně koncentraci fibrinogenu v plazmě.

Jako reagentie jsem používala *STA Fibrinogen* od firmy Diagnostica Stago což je lyofilizovaný lidský trombin vápenatý obsahující specifický inhibitor heparinu a *Kontrolní plazmu*. Lahvičku s reagentií STA fibrinogen jsem ohřála na pokojovou teplotu a zředila s 5 ml destilované vody, nechala stát při pokojové teplotě po dobu 30 minut a důkladně promíchala. Pak jsem ji vložila na příslušná místa do hemokoagulačního analyzátoru. Kalibrace probíhá automaticky podle parametrů, které jsou zapsány přímo na barkódech a jsou součástí balení. Stačí proto jen spustit vždy po vložení nové reagentie kalibraci. Po kontrolním měření správnosti za pomoci kontrolní plazmy jsem vložila připravený vzorek do hemokoagulačního analyzátoru. Samotné měření probíhalo podle vlastního pipetovacího protokolu. Výsledky byly udávány v g/l a vyjadřují koncentraci funkčního fibrinogenu. Referenční rozmezí je 2,00 - 4,00 g/l.

3.2.6. Kvantitativní stanovení funkční aktivity antitrombinu III

Funkční aktivitu antitrombinu III jsem stanovovala pomocí metody STA Stachrom AT III. Principem metody je vliv heparinu, který antitrombin III ve vzorku přeměňuje v okamžitý vysoce efektivní inhibitor a inaktivuje přítomný trombin. Množství zbylého trombinu je pak změřeno pomocí změny absorbance při vlnové délce 405 nm. Absorbance se lineárně snižuje s aktivitou antitrombinu III přítomného ve vzorku.

Jako reagentie jsem používala sadu *STA Stachrom AT III* od firmy Diagnostica Stago obsahující *Trombin* (hovězí lyofilizovaný trombin), *Substrate* (lyofilizovaný chromogenní substrát CBS 61.50, EtM-SPro-Arg-pNA-AcOH) a *Thrombin Solvent* (rozpuštědlo s přísadkou heparinu), *STA Unicalibrator* (kalibrační plazma) od firmy Diagnostica Stago a *kontrolní plazmu*.

Reagentie jsem si připravila tak, že jsem je všechny zahřála na pokojovou teplotu lahvičku s *Trombin Solvent* jsem dobře protřepala a přelila do lahvičky *Trombin*. Obsah lahvičky *Substrate* jsem pak pouze rozpustila v 3 ml destilované vody a obě lahvičky jsem pak nechala stát při teplotě 18-25°C po dobu 60 minut. Po jemném promíchání jsem je vložila na příslušná místa v hemokoagulačním analyzátoru. Pak jsem zkalibrovala přístroj

pomocí STA Uncalibrator, který jsem si rozpustila v 1 ml destilované vody a dobře promíchala. Před použitím jsem jej pak nechala 30 minut při pokojové teplotě, aby se lyofilizovaný materiál kompletně rozpustil. Pak jsem lahvičku vložila na příslušné místo v hemokoagulačním analyzátoru a spustila program kalibrace. Po kontrolním měření správnosti za pomoci kontrolní plazmy jsem vložila připravený vzorek do hemokoagulačního analyzátoru. Samotné měření probíhalo podle vlastního pipetovacího protokolu. Výsledky byly udávány v %. Referenční rozmezí je 80-120%.

3.2.7. Kvantitativní automatizované stanovení hladiny D dimerů

Hladinu D-dimerů jsem stanovovala pomocí metody STA Liatest D-Di, která je založena na změně zákalu suspenze latexových mikročastic. Dvě různé monoklonální protilátky, které jsou kovalentně navázané na latexové mikročástice, reagují specificky s D dimery. Reakce antigen-protilátka způsobí aglutinaci částic a vzroste zákal. Změna zákalu je měřena fotometricky (změnou absorbance) a úměrně odpovídá množství D dimerů ve vyšetřovaném vzorku. Stanovení koncentrace D dimerů ve vzorku je prováděno automaticky při vlnové délce 540 nm.

Jako reagentie jsem používala sadu *STA – Liatest D-Di* od firmy Diagnostica Stago obsahující *Latex* (suspenze latexových mikročastic se dvěma typy monoklonálních protilátek proti lidskému D dimeru) a *Buffer* (Tris pufr) a *kontrolní plazmu*. Obě lahvičky s reagentiemi byly připraveny k použití, stačilo je pouze zahřát na pokojovou teplotu po dobu 15 minut a jemně promíchat. Pak jsem je vložila na příslušná místa do hemokoagulačního analyzátoru. Kalibrace probíhá automaticky podle parametrů, které jsou zapsány přímo na barkódech a jsou součástí balení sady. Stačí proto jen spustit vždy po vložení nových reagentií kalibraci. Po kontrolním měření správnosti za pomoci kontrolní plazmy jsem vložila připravený vzorek do hemokoagulačního analyzátoru. Samotné měření probíhalo podle vlastního pipetovacího protokolu. Výsledky byly udávány v ng/ml D dimerů. Vzhledem k velkému rozmezí jsou používány dva testy, test D-DI měří hladinu od 500 ng/ml do maxima jež je zapisováno jako větší než 8000 ng/ml, druhým test D-DI MIN se používá v případě, že test D-DI určí hladinu nižší než 500 ng/ml. Referenční rozmezí je 0-250 ng/ml.

3.2.8 Stanovení funkční aktivity proteinu C

Stanovení funkční hladiny proteinu C jsem prováděla chromatografickou metodou na hemokoagulačním analyzátoru. Principem měření je aktivace proteinu C ve vzorku pacienta

specifickým hadím jedem, aktivovaný protein C je pak měřen pomocí změny absorbance při vlnové délce 405 nm.

Jako reagentie jsem používala sadu **Berichrom Protein C**, vyrábějící firma Dade Behring, Marburg GmbH, skládající se z *Protein C-activator* (lyofilizovaný extrakt jedu hada *Agkistrodon contortrix*), *Hepes Buffer solution* (HEPES pufr), *Substrát* (lyofilizovaný pyroglutamová kyselina-prolin-arginin-methoxy-nitroanilid = p-Glu-Pro-Arg-MNA) **STA Unicalibrator** (kalibrační plazma - vyrábí Diagnostica STAGO) a **kontrolní plazmu** (lyofilizovaná lidská citrátová plazma).

Reagentie jsem si připravila tak, že jsem je zahřála na pokojovou teplotu a obsah lahvičky Protein C-Activator rozpustila v požadovaném množství Herpes Butter Solution, obsah Substrate reagent jsem pak rozpustila v požadovaném množství destilované vody a před použitím ještě jednou jemně promíchala. Lahvičky jsem pak vložila na příslušné místo v hemokoagulačním analyzátoru. Před samotným měřením vždy docházelo ke kalibraci a to za pomoci kalibrační plazmy, kterou jsem si rozpustila v 1 ml destilované vody a dobře promíchala. Před použitím jsem ji pak nechala 30 minut při pokojové teplotě, aby se lyofilizovaný materiál kompletně rozpustil. Pak jsem lahvičku vložila do příslušné pozice v automatizovaném hemokoagulačním analyzátoru. Poté jsem spustila kalibrační program.

Po kontrolním měření správnosti za pomoci kontrolní plazmy jsem vložila připravený vzorek do hemokoagulačního analyzátoru. Vlastní měření probíhalo podle příslušného pipetovacího protokolu. Výsledky měření byly udávány v % a vyjadřovaly aktivitu proteinu C. Referenční rozmezí je 70% - 130%.

3.2.9. Stanovení funkční aktivity proteinu S

Funkční aktivitu proteinu S jsem stanovovala pomocí metody STA – Staclot Protein S, což je koagulační test, který stanovuje hladinu funkčního proteinu S v plazmě. Systém je obohacen o aktivovaný faktor V. Va je proteolyticky štěpen (tzn. inaktivován) aktivovaným proteinem C. Protein S působí jako kofaktor a urychluje reakci. Koagulační čas vzrůstá úměrně s aktivitou proteinu S ve vzorku.

Jako reagentie jsem používala sadu **STA – Staclot protein S** od firmy Diagnostica Stago, jejíž součástí jsou *Protein S Deficient Plasma* (lyofilizovaná lidská plazma s neměřitelnou aktivitou proteinu S), *PCa* (lyofilizovaný lidský aktivovaný protein C), *F.Va* (přípravek s obsahem lyofilizovaného hovězího faktoru Va), **STA Unicalibrator** (kalibrační plazma) od firmy Diagnostica Stago a **kontrolní plazmu**.

Všechny reagensie ze sady STA – Staclot protein S jsem si rozpustila v 1 ml destilované vody a inkubovala je při teplotě 18-25°C po dobu 60 minut, před použitím jsem je jemně promíchala. Pak jsem je umístila na příslušná místa v hemokoagulačním analyzátoru. Jako před každým měřením musí dojít ke kalibraci pomocí STA Uncalibrator, který jsem si rozpustila v 1 ml destilované vody a dobře promíchala. Před použitím jsem jej pak nechala 30 minut při pokojové teplotě, aby se lyofilizovaný materiál kompletně rozpustil. Pak jsem lahvičku vložila na příslušné místo v hemokoagulačním analyzátoru a spustila program kalibrace. Po kontrolním měření správnosti za pomoci kontrolní plazmy jsem vložila připravený vzorek do hemokoagulačního analyzátoru. Samotné měření probíhalo podle vlastního pipetovacího protokolu. Výsledky byly udávány v %. Referenční rozmezí je 70-130%.

3.2.10. Stanovení rezistence k aktivovanému proteinu C

Rezistenci k aktivovanému proteinu C jsme stanovovala testem Staclot APC-R. Ten je založen na prodlouženém koagulačním čase testované plazmy v přítomnosti aktivovaného proteinu C a vápníkových iontů. Navíc je ke zředěné testované plazmě přidána faktor V deficitní plazma obohacená o fosfolipidy a jed hada *Crotalus viridis helleri*. Hadí jed působí jako aktivátor faktoru X, spouští koagulační kaskádu a eliminuje vliv koagulačních faktorů působících před faktorem X.

Jako reagensie u této metody jsem používala sadu **Staclot APC-R** od firmy Diagnostica STAGO, A.L. Instruments, s.r.o, jejíž součástí byly *Reagent 1* (lyofilizovaná lidská plazma zbavená faktoru V a obohacená o fosfolipidy), *Reagent 2* (lyofilizovaný hadí jed z *Crotalus viridis helleri*), *Reagent 3* (lyofilizovaný lidský aktivovaný protein C s přídavkem vápníkových iontů), *Reagent 4* (negativní kontrola - lyofilizovaná lidská citrátová plazma), *Reagent 5* (pozitivní kontrola - lyofilizovaná lidská citrátová plazma)

Reagensie jsem si připravila tak, že obsahy lahviček *Reagent 1,2* a *3* jsem rozpustila ve 2 ml destilované vody a inkubovala při teplotě 18-25°C po dobu 60 minut. Před použitím jsem je jemně promíchala a vložila do příslušných míst v hemokoagulačním analyzátoru. Obsahy lahviček *Reagent 4* a *5* jsem pak rozpustila v 1 ml destilované vody, rázně promíchala a dala inkubovat při teplotě 18-25°C po dobu 60 minut. Pak jsem je ještě jednou jemně promíchala a umístila na příslušné pozice v hemokoagulačním analyzátoru. Tyto dvě reagensie byly použity při kontrolním měření před samotným měřením, kdy jsem připravené vzorky plazmy pacientek vkládala do hemokoagulačního analyzátoru. Samotné měření

probíhalo podle vlastního pipetovacího protokolu. Výsledky byly udávány v sekundách. Referenční rozmezí je >110 s.

3.2.11. Stanovení Lupus antikoagulans pomocí aPTT

Detekci Lupus antikoagulans (LA) v lidské plazmě jsem stanovovala pomocí koagulačního testu aPTT citlivého na LA. PTT-LA test je založen na měření rekalcifikačního času plazmy pacienta po přidání kefalínu a aktivátoru. V případě, že plazma pacienta obsahuje Lupus antikoagulans, dojde k prodloužení času.

Jako reagentie jsem používala sadu **PTT-LA** od firmy Diagnostica Stago což je tzv. kefalín - extrakt z králičí mozkové tkáně a aktivátor a **kontrolní plazmu**.

Reagencii jsem si připravila tak, že jsem ji zahřála na pokojovou teplotu a rozpustila v 2 ml destilované vody. Po důkladném promíchání jsem ji vložila na příslušné místo v hemokoagulačním analyzátoru. Po kontrolním měření správnosti za pomoci kontrolní plazmy jsem vložila připravený vzorek do hemokoagulačního analyzátoru. Samotné měření probíhalo podle vlastního pipetovacího protokolu. Výsledky byly udávány v sekundách. Referenční rozmezí je 0 - 50 s.

3.2.12. Stanovení koncentrace anti Xa

Hladinu koncentrace anti Xa jsem stanovovala z krve odebrané 3 hodiny po aplikaci LMWH. Používala jsem k tomu metodu Biophen Heparin 3, založenou na nepřímé úměře koncentrace heparinu nebo LMWH a koncentrace antiXa faktoru hydrolyzovaného chromogenním substrátem specifickým pro antiXa, která je měřená pomocí změny absorbance při 405 nm. Jako reagentie jsem používala sadu **Biophen heparin 3** od firmy HYPHEN BioMed, skládající se z *Reagent 1* (chromogenní substrát specifický pro FXa - Sxa-11) a *Reagent 2* (lyofilizovaný bovinní FXa) a **kontrolní plazmu**.

Reagencie jsem si připravila tak, že jsem obě lahvičky reagentií zahřála na pokojovou teplotu a rozpustila v 3 ml destilované vody. Za občasného míchání jsem je pak inkubovala při pokojové teplotě 30 minut. Po důkladném promíchání jsem je pak vložila na příslušné místo v hemokoagulačním analyzátoru. Po kontrolním měření správnosti za pomoci kontrolní plazmy jsem vložila připravený vzorek do hemokoagulačního analyzátoru. Samotné měření probíhalo podle vlastního pipetovacího protokolu. Výsledky byly udávány v IU/ml. Referenční rozmezí je 0,7-2,0 IU/ml.

3.3. Dotazníková akce

Dotazníková akce probíhala současně na gynekologicko-porodnickém oddělení v Nemocnici Jindřichův Hradec, a.s. a v Nemocnici České Budějovice, a.s. a to v období únor až červen 2010. Anonymní dotazníky byly rozdávány všem rodičkám po porodu. Vzhledem k předpokládanému menšímu počtu porodů v Nemocnici Jindřichův Hradec, a.s. zde bylo rozdáno 70 dotazníků a v Nemocnici České Budějovice, a.s. dotazníků 100. V dotazníku (viz příloha) byly pokládány otázky týkající se rizikových faktorů TEN u rodiček, četnosti odeslání na specializované pracoviště, varianty jejich preventivní léčby a případných komplikací.

4. Výsledky

Data zjištěná z dotazníkové akce jsou v podkapitole **Dotazníková akce**. Data získaná z kartotéky a počítačové databáze oddělení laboratorní hematologie jsem rozdělila na dvě části a to **Rizikové faktory TEN** a **Prevence a léčba TEN v těhotenství**. Laboratorně zjištěné výsledky jsou zpracovány v podkapitole **Laboratorní výsledky a Stanovení hladiny antiXa**.

Souhrnné tabulky jsou součástí příloh, jednotlivé tabulky s konkrétními výsledky jsou pak uvedeny v daných podkapitolách. Ve všech tabulkách se procentuální zastoupení, pokud není uvedeno jinak, vztahuje k celkovému počtu pacientek, což je 86 v případě Rizikových faktorů, Prevence a léčby TEN v těhotenství a Laboratorních vyšetření, u podkapitoly Stanovení hladiny antiXa byl celkový počet vyšetření 79.

4.1. Dotazníková akce

Účelem dotazníkové akce bylo zmapovat výskyt rizikových faktorů u rodiček a pak také důslednost sledování těchto faktorů obvodními praktickými lékaři a gynekology, jejich následné odeslání na specializované pracoviště, jejich preventivní léčba a případně i komplikace v těhotenství či při porodu.

Jako první se zaměřím na Nemocnic Jindřichův Hradec a.s., zde bylo rozdáno celkem 70 dotazníků, návratnost byla 87 %, to je 61 dotazníků. Data jsou uvedena v souhrnné tabulce č. 1. V této skupině se vyskytly pouze dvě ženy s rizikovým faktorem. Jedna žena prodělala dva potraty, na specializované pracoviště odeslána nebyla, těhotenství proběhlo v pořádku. Druhá žena uvedla, že prodělala HŽT bez provokujícího momentu, aniž by v té době brala hormonální antikoncepci. Tato byla odeslána na vyšetření, kde bylo prokázáno heterozygotní nosičství MTHFR polymorfismu, ale preventivně léčena nebyla, těhotenství a porod proběhl taktéž bez komplikací, otázkou zůstává, zda skutečně byla odeslána na oddělení zabývající se poruchami srážení krve, jak uvedla, a ne jenom na genetické vyšetření, kde jí bylo doporučeno užívání kyseliny listové. Předpokládám, že v hematologické ambulanci by s tímto rizikem TEN byla preventivně léčena LMWH. Z toho vyplývá, že 100 % oslovených rodiček nebylo preventivně léčeno, přestože dvě z nich (což je 3,28 %) měly jeden až dva rizikové faktory.

Druhou porodnicí, kde probíhala dotazníková akce byla Nemocnice České Budějovice a.s.. Vzhledem k vyššímu počtu porodů, zde bylo odevzdáno 100 dotazníků, přičemž

návratnost byla 86%, to je 86 dotazníků. V této skupině se vyskytlo více žen s rizikovými faktory, jak je vidět v Souhrnné tabulce č. 2. Jak časté byly tyto rizikové faktory je vyznačeno v tabulce č. 1. Zde jsou srovnány skupiny ČB a JH. Procentuální zastoupení se vztahuje k počtu odevzdaných dotazníků celkem ve skupině a to je ve skupině JH 61 a ve skupině ČB 86. Z této tabulky lze vyčíst, že v obou skupinách byla nejčastější genetickou vadou spojenou se srážením krve MTHFR polymorfismus a to v 1,64 % případů u skupiny JH a v 3,49 % případů ve skupině ČB. Ve skupině ČB pak byla nejčastějším rizikovým faktorem pozitivní rodinná anamnéza a to v 6,98 % případů.

Tabulka č. 1 Četnost rizikových faktorů u skupin ČB a JH

	Počet pacientek		Procentuální zastoupení	
	JH	ČB	JH	ČB
Pacientky s pozitivní rodinnou anamnézou	0	6	0 %	6,98 %
Pacientky s genetickou vadou spojenou se srážením krve	1	5	1,64 %	5,81 %
- s Leidenskou mutací	0	1	0 %	1,16 %
- s mutací protrombinu	0	1	0 %	1,16 %
- s MTHFR polymorfismem	1	3	1,64 %	3,49 %
Pacientky s dvěma a více prodělanými samovolnými potraty	1	5	1,64 %	5,81 %
Pacientky s prodělanou HŽT nebo PE	1	1	1,64 %	1,16 %

Vzhledem k vyššímu počtu pacientek s rizikovými faktory u skupiny ČB, jsem vytvořila pro tuto skupinu tabulku č. 19, kde jsou vyčísleny počty pacientek s jedním až třemi rizikovými faktory současně. Procentuální zastoupení se vztahuje k počtu odevzdaných dotazníků a to je 86. Z tabulky vyplývá, že nejvíce pacientek má právě jeden rizikový faktor.

Tabulka č. 2 Počty pacientek s různým počtem rizikových faktorů současně ve skupině ČB

	Počet pacientek	Procentuální zastoupení
Pacientky s alespoň jedním rizikovým faktorem	11	12,79 %
Pacientky s jedním rizikovým faktorem	6	6,98 %
Pacientky s dvěma rizikovými faktory	3	3,49 %
Pacientky s třemi rizikovými faktory	2	2,33 %

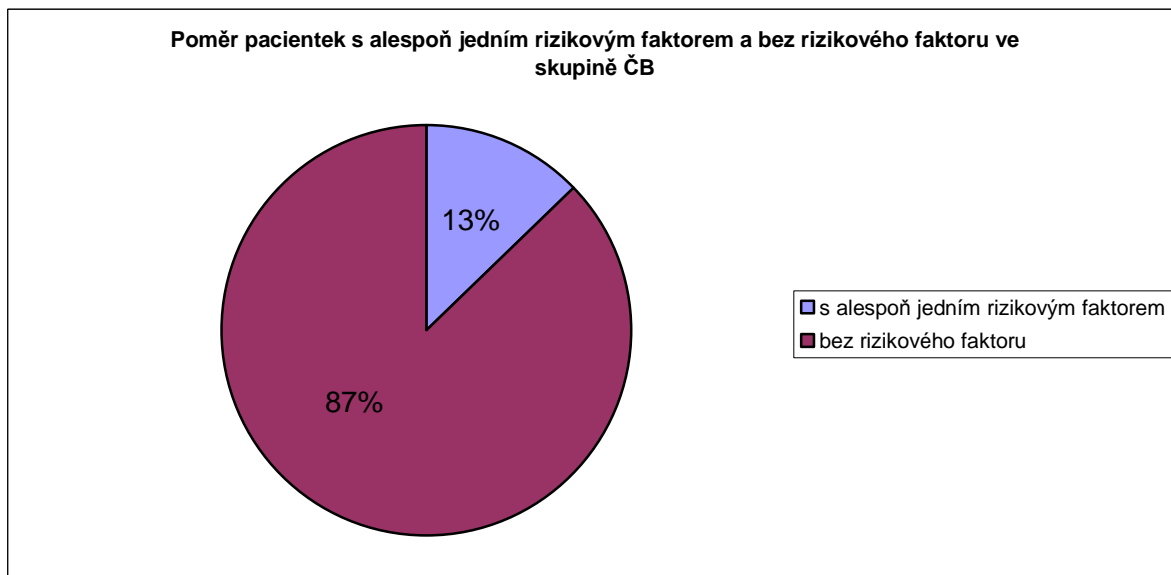
Nyní bych se chtěla zaměřit na četnost odeslání pacientek na vyšetření trombofílie na specializované pracoviště. U skupiny ČB došlo pouze u 4 pacientek s alespoň jedním

rizikovým faktorem k tomuto kroku. V grafu č. 1 vidíme poměr pacientek s alespoň jedním rizikovým faktorem a bez rizikového faktoru TEN u skupiny JH a v grafu č. 2 ten samý poměr u skupiny ČB. Vidíme zde, že ve skupině ČB se vyskytuje vyšší procento pacientek s rizikem TEN. To je zřejmě důsledkem vyšší specializace tohoto oddělení a tím pádem vyšší koncentrace rizikových pacientek.

Graf č. 1



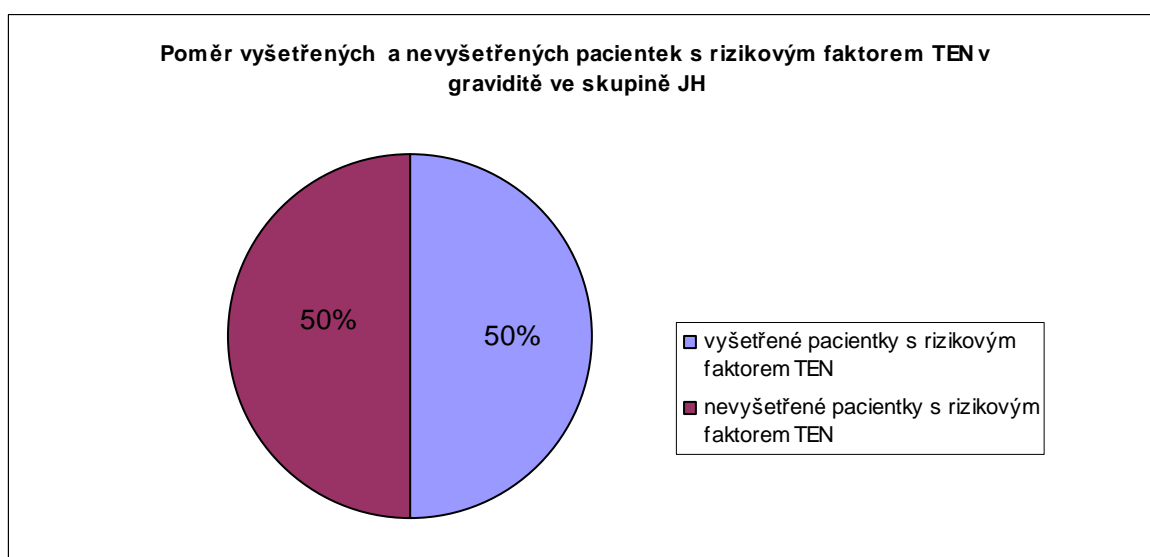
Graf č. 2



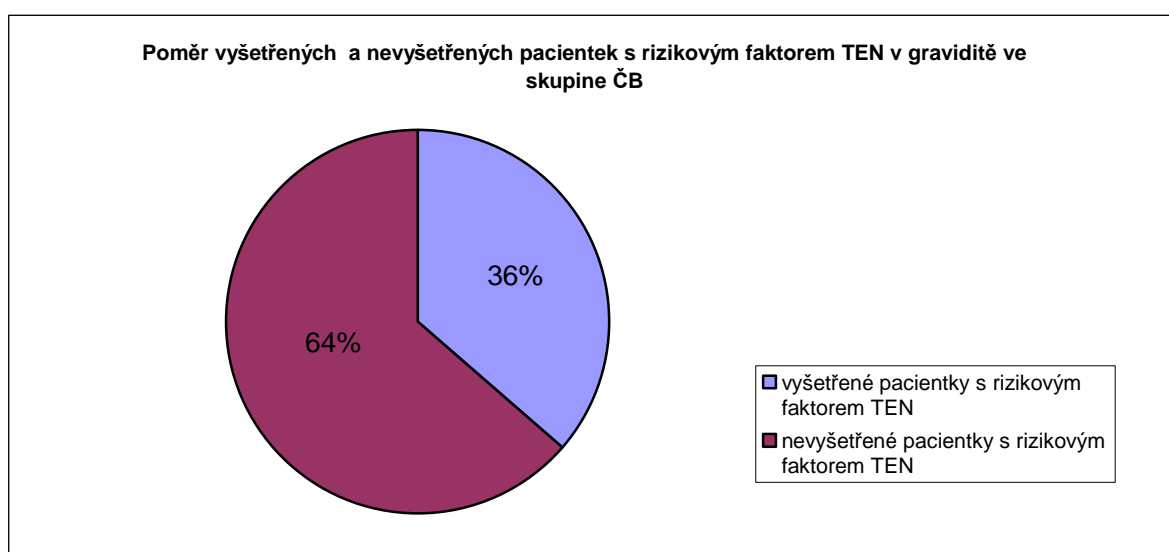
V dalších grafech č. 3 a 4 je pak poměr vyšetřených a nevyšetřených pacientek na specializované ambulanci zabývající se srážlivostí krve u obou skupin. Zde u poměru u skupiny JH nelze s přesností určit, zda dotazovaná, která uvedla, že byla odeslána na vyšetření, skutečně pochopila otázku a byl odeslána na oddělení Laboratorní hematologie, kde byl souhrnně vyšetřen její stav. Z jejích dalších odpovědí vyplývá, že zřejmě byla

odeslána pouze na genetické vyšetření. U skupiny ČB předpokládám, že rodičky správně pochopily otázku, ale přesto procento nevyšetřených pacientek je značně vysoké, z těchto sedmi pacientek dokonce jedna měla současně tři rizikové faktory (pozitivní rodinnou anamnézu, tři samovolné potraty a MTHFR polymorfismus) a přesto uvádí, že nebyla odeslána na vyšetření, další dvě rodičky měly současně dva rizikové faktory (MTHFR polymorfismus a pozitivní rodinnou anamnézu nebo 2 a více samovolných potratů). Nejčastěji nebyly odeslány na vyšetření rodičky s pozitivní rodinnou anamnézou a to v pěti případech, dále pak rodičky s prodělanými dvěma a více samovolnými potraty a to ve třech případech stejně tak tři nevyšetřené rodičky měly prokázaný MTHFR polymorfismus.

Graf č. 3



Graf č. 4



4.2. Rizikové faktory TEN

Zhodnocení rizikových faktorů pacientky je prvním krokem při diagnostice, proto musí být prováděno velmi pečlivě. Všechny rizikové faktory pacientek jsem zpracovala v Souhrnné tabulce č. 3 (viz příloha). Jako rizikový faktor zde byla brána buď pozitivní rodinná anamnéza (nezáleželo v kolika položkách) nebo genetická vada spojená se srážením krve (pokud bylo vad více byly počítány jako jeden rizikový faktor) nebo klinický projev TEN (HŽT a PE byly brány jako jeden rizikový faktor, protože pokud proběhly, tak současně, dva a více samovolných abortů bylo bráno jako samostatný rizikový faktor). Pacientky tedy mohly mít současně 1 až 4 rizikové faktory TEN (viz Tabulka č. 3). Přičemž nejčastější byla varianta, kdy pacientka měla současně 2 rizikové faktory a to v 48,84 % případů a varianta se čtyřmi rizikovými faktory se nevyskytla vůbec. Průměrný počet rizikových faktorů na pacientku je 1,72, mediánem jsou 2 rizikové faktory.

Tabulka č. 3 Četnost rizikových faktorů u pacientek

	Počet pacientek	Procentuální zastoupení
Pacientky s jedním rizikovým faktorem	34	39,53 %
Pacientky s dvěma rizikovými faktory	42	48,84 %
Pacientky s třemi rizikovými faktory	10	11,63 %
Pacientky se čtyřmi rizikovými faktory	0	0 %

V Tabulce č. 4 jsou zpracované počty pacientek s konkrétním rizikovým faktorem. Nejčastějším rizikovým faktorem pak byly genetické vady související se srážením krve a to u 94,19 % pacientek.

Tabulka č. 4 Počet pacientek s konkrétními rizikovými faktory

	Počet pacientek	Procentuální zastoupení
Pacientky s pozitivní rodinnou anamnézou	20	23,25 %
Pacientky s genetickými vadami souvisejícími se srážením krve	81	94,19 %
Pacientky s dvěma a více aborty	20	23,25 %
Pacientky s HŽT nebo PE	27	31,40 %

V Tabulce č. 5 jsou pak vyčísleny počty pacientek s konkrétními genetickými vadami. Je zde vyčísleno konkrétní zastoupení daných vad. Nejzastoupenější vadou je Leidenská mutace faktoru V. Ta se vyskytuje u 68,61 % z celkového počtu pacientek. U této mutace se

z celkového počtu 59 pacientek pouze u dvou vyskytuje ve své homozygotní formě. Druhou nejčastější vadou je pak MTHFR polymorfismus, u které se vyskytly tři případy homozygotní formy. Nejméně častou je pak mutace protrombinu, která se vyskytovala jenom v heterozygotní formě.

Tabulka č. 5 Četnost výskytu jednotlivých genetických vad

	Počet pacientek	Procentuální zastoupení	
		Z celkového počtu pacientek	Z počtu pacientek s genetickými vadami
Pacientky s Leidenskou mutací	59	68,61 %	72,84 %
- v heterozygotní formě	57	66,28 %	70,37 %
- v homozygotní formě	2	2,33 %	2,47 %
Pacientky s mutací protrombinu	17	19,77 %	20,99 %
- v heterozygotní formě	17	19,77 %	20,99 %
- v homozygotní formě	0	0 %	0 %
Pacientky s MTHFR polymorfismem	23	26,74 %	28,39 %
- v heterozygotní formě	20	23,25 %	24,68 %
- v homozygotní formě	3	3,49 %	3,71 %

V Tabulce č. 6 jsou vyčísleny počty pacientek s jednou, dvěma a třemi genetickými vadami současně. Varianta všech tří vad se nevyskytla vůbec, dvou vad pak méně než jedné vady, která byla nejčastější (v 65,12 % z celkového počtu).

Tabulka č. 6 Četnost výskytu genetických vad současně

	Počet pacientek	Procentuální zastoupení	
		Z celkového počtu	Z počtu pacientek s genetickými vadami
Pacientky s jednou vadou	56	65,12 %	69,14 %
Pacientky se dvěma vadami	20	23,25 %	24,68 %
Pacientky se třemi vadami	0	0 %	0 %

V Tabulce č. 7 se pak zabývám četností klinických projevů TEN a to jak HŽT nebo PE, tak dva a více samovolných potratů. U pacientek s HŽT se vyskytly tři případy, kdy spouštěcím faktorem byla gravidita samotná nebo porod. Což ukazuje, že i gravidita patří mezi závažné rizikové faktory TEN a preventivní léčba bývá na místě.

Tabulka č. 7 Četnost klinických projevů TEN u pacientek

	Počet pacientek	Procentuální zastoupení
Pacientky s HŽT	25	29,07 %
Pacientky s PE	4	4,65 %
Pacientky s dvěma a více potraty	20	23,25 %

Další tabulka zohledňuje četnost HŽT nebo PE při užívání hormonální antikoncepce. V tabulce č. 8 vidíme počet těchto projevů, když pacientka užívala a neužívala hormonální antikoncepci. Procentuální zastoupení je uvedeno z celkového počtu pacientek a z počtu pacientek s HŽT nebo PE, což je 27. Je zde vidět, že 66,67 % pacientek užívalo hormonální antikoncepci, když prodělaly HŽT nebo PE, ze zbylých devíti pacientek pak čtyři prodělaly HŽT nebo PE během těhotenství či po porodu, dvě po operaci a pouze u 3 nebyl znám žádný provokující moment. Tyto data nám pak potvrzují nutnost preventivní léčby.

Tabulka č. 8 Četnost HŽT nebo PE při užívání hormonální antikoncepce

	Počet pacientek	Procentuální zastoupení	
		z celkového počtu	z pacientek s HŽT nebo PE
Počet pacientek s HŽT nebo PE při užívání hormonální antikoncepce	18	20,93 %	66,67 %
Počet pacientek s HŽT nebo PE bez užívání hormonální antikoncepce	9	10,47 %	33,33 %

Tabulka č. 9 se zabývá samovolnými potraty. Jsou zde počty pacientek s četností potratů. Z tabulky vyplývá, že nejvíce žen neprodělalo potrat žádný. Průměrný počet potratů na jednu ženu je 0,74 a mediánem je 0 potratů.

Tabulka č. 9 Četnost potratů u pacientek

	Počet pacientek	Procentuální zastoupení
Počet pacientek bez samovolného potratu	49	56,98
Počet pacientek s jedním samovolným potratem	17	19,77 %
Počet pacientek s dvěma samovolnými potraty	15	17,44 %
Počet pacientek s třemi samovolnými potraty	4	4,65 %
Počet pacientek s více než třemi samovolnými potraty	1	1,16 %

Vzhledem k tomu, že samovolný potrat jako klinický projev TEN ovlivňuje plodnost páru a je tím pádem v současnosti jedním z důvodů zvyšující se neplodnosti, v další části se zabývám souvislostmi mezi potraty a jinými rizikovými faktory TEN. V Tabulce č. 10 jsou vyčísleny počty potratů vzhledem k pozitivní rodinné anamnéze. Procentuální zastoupení je pak vztaženo k celkovému počtu pacientek, k počtu pacientek s alespoň jedním abortem, což je 37, a k počtu pacientek s pozitivní rodinnou anamnézou, což je 20. Z tabulky vyplývá, že 21,62 % žen s alespoň jedním samovolným potratem má pozitivní rodinnou anamnézu a naopak 40 % žen s pozitivní rodinnou anamnézou prodělalo alespoň jeden samovolný potrat.

Tabulka č. 10 *Pacientky s různým počtem samovolných potratů a pozitivní rodinnou anamnézou*

	Počet pacientek	Procentuální zastoupení z počtu pacientek		
		celkem	s alespoň jedním potratem	s pozitivní rodinnou anamnézou
Pacientky s minimálně jedním samovolným potratem a pozitivní rodinnou anamnézou	8	9,30 %	40 %	21,62 %
Pacientky s pozitivní rodinnou anamnézou a jedním samovolným potratem	5	5,81 %	25 %	13,51 %
Pacientky s pozitivní rodinnou anamnézou a dvěma samovolnými potraty	2	2,33 %	10 %	5,41 %
Pacientky s pozitivní rodinnou anamnézou a třemi samovolnými potraty	1	1,16 %	5 %	2,71 %
Pacientky s pozitivní rodinnou anamnézou a více než třemi samovolnými potraty	0	0 %	0 %	0 %

Dalším posuzovaným rizikem souvisejícím se samovolnými potraty je genetická vada související se srážením krve. V Tabulce č. 11 jsou vyčísleny vztahy mezi alespoň jedním prodělaným samovolným potratem a minimálně jednou vadou. Je zde vždy vztah počtu pacientek s různým počtem samovolných potratů k počtu pacientek s jednou či dvěma genetickými vadami. Procentuální zastoupení se pak vztahuje k počtu pacientek celkem, počtu pacientek s alespoň jedním samovolným potratem (37), a alespoň jednou genetickou vadou (81). Pro zjednodušení není brána v potaz homozygotnost či heterozygotnost daných vad. Z tabulky vyplývá, že 100% žen s alespoň jedním potratem má nějakou genetickou vadu

spojenou se srážením krve. Nejčastější je pak varianta jednoho potratu a jedné genetické vady a to v 15,12 % případů. Vždy pak byla častější varianta jedné genetické vady než dvou.

Tabulka č. 11 Počet pacientek s různým počtem samovolných potratů a genetickými vadami souvisejícími se srážením krve

	Počet pacientek	Procentuální zastoupení z počtu pacientek		
		celkem	s alespoň jedním potratem	s alespoň jednou genetickou vadou
Pacientky s alespoň jedním potratem a alespoň jednou genetickou vadou	37	43,02 %	100 %	45,68 %
Pacientky s jedním samovolným potratem a jednou genetickou vadou	13	15,12 %	35,14 %	16,05 %
Pacientky s jedním samovolným potratem a dvěma genetickými vadami	4	4,65 %	10,81 %	4,94 %
Pacientky s dvěma samovolnými potraty a jednou genetickou vadou	10	11,63 %	27,03 %	12,35 %
Pacientky s dvěma samovolnými potraty a dvěma genetickými vadami	5	5,81 %	13,51 %	6,17 %
Pacientky se třemi samovolnými potraty a jednou genetickou vadou	4	4,65 %	10,81 %	4,94 %
Pacientky se třemi samovolnými potraty a dvěma genetickými vadami	0	0 %	0 %	0 %
Pacientky s více než třemi samovolnými potraty a jednou genetickou vadou	1	1,16 %	2,70 %	1,23 %
Pacientky s více než třemi samovolnými potraty a dvěma genetickými vadami	0	0 %	0 %	0 %

V Tabulce č. 12 je pak vyčíslen vztah Leidenské mutace a samovolných potratů. Procentuální zastoupení se pak vztahuje k počtu pacientek celkem, počtu pacientek s alespoň jedním samovolným potratem, a počtu pacientek s Leidenskou mutací, těch je 59. Z tabulky vyplývá, že nejčastěji dochází u žen s Leidenskou mutací k dvěma potratům. Dále z výsledků vyplývá, že 75,66 % žen s alespoň jedním potratem má Leidenskou mutaci a 47,46 % žen s Leidenskou mutací prodělo alespoň jeden samovolný potrat.

Tabulka č.12 Počet pacientek s Leidenskou mutací a různým počtem samovolných potratů

	Počet pacientek	Procentuální zastoupení z počtu pacientek		
		celkem	s alespoň jedním potratem	s Leidenskou mutací
Pacientky s alespoň jedním samovolným potratem a Leidenskou mutací	28	32,56 %	75,66 %	47,46 %
Pacientky s jedním samovolným potratem a Leidenskou mutací	12	13,95 %	32,43 %	20,34 %
Pacientky s dvěma samovolnými potraty a Leidenskou mutací	13	15,12 %	35,14 %	22,03 %
Pacientky se třemi samovolnými potraty a Leidenskou mutací	2	2,33 %	5,41 %	3,39 %
Pacientky s více než třemi samovolnými potraty a Leidenskou mutací	1	1,16 %	2,71 %	1,70 %

Další mutací je mutace genu pro protrombin. V Tabulce č. 13 je stejným způsobem jako v tabulce č. 11 zpracován vztah mezi touto vadou a prodělanými potraty. Počet žen s mutací protrombinu je 17. Z tabulky lze vyčíst, že 52,94 % žen s mutací protrombinu prodělalo alespoň jeden samovolný potrat a 24,32 % žen s alespoň jedním prodělaným potratem má mutaci protrombinu.

Tabulka č. 13 Počet pacientek s mutací protrombinu a různým počtem samovolných potratů

	Počet pacientek	Procentuální zastoupení z počtu pacientek		
		celkem	s alespoň jedním potratem	s mutací protrombinu
Pacientky s alespoň jedním samovolným potratem a mutací protrombinu	9	10,47 %	24,32 %	52,94 %
Pacientky s jedním samovolným potratem a mutací protrombinu	4	4,65 %	10,81 %	23,53 %
Pacientky s dvěma samovolnými potraty a mutací protrombinu	3	3,49 %	8,11 %	17,65 %
Pacientky se třemi samovolnými potraty a mutací protrombinu	2	2,33 %	5,41 %	11,76 %
Pacientky s více než třemi samovolnými potraty a mutací protrombinu	0	0 %	0 %	0 %

Poslední mutací je pak MTHFR polymorfismus, jehož vztah s prodělanými samovolnými potraty je znázorněn v Tabulce č. 14. Počet pacientek s MTHFR polymorfismem je 23. Z tabulek vyplývá, že pacientky s MTHFR polymorfismem a

minimálně jedním samovolným potratem jsou souhrnně stejně častou variantou jako s mutací protrombinu, ale procento pacientek s MTHFR polymorfismem a minimálně jedním samovolným potratem je nižší (39,13 %) než u mutace protrombinu (52,94 %).

Tabulka č. 14 Počet pacientek s MTHFR polymorfismem a různým počtem samovolných potratů

	Počet pacientek	Procentuální zastoupení z počtu pacientek		
		celkem	s alespoň jedním potratem	s MTHFR polymorfismem
Pacientky s alespoň jedním samovolným potratem a MTHFR polymorfismem	9	10,47 %	24,32 %	39,13 %
Pacientky s jedním samovolným potratem a MTHFR polymorfismem	5	5,81 %	13,51 %	21,74 %
Pacientky s dvěma samovolnými potraty a MTHFR polymorfismem	4	4,65 %	10,81 %	17,39 %
Pacientky se třemi samovolnými potraty a MTHFR polymorfismem	0	0 %	0 %	0 %
Pacientky s více než třemi samovolnými potraty a MTHFR polymorfismem	0	0 %	0 %	0 %

Varianta souhry alespoň jednoho prodělaného samovolného potratu a HŽT nebo PE se vyskytla pouze u 5 případů žen s prodělaným jedním potratem, tudíž jsem nezpracovávala do tabulky a pouze lze konstatovat, že u 29,41 % žen s jedním potratem došlo k HŽT nebo PE a naopak u 18,52 % žen s prodělanou HŽT nebo PE došlo k jednomu potratu. U žen s více prodělanými potraty k tomuto jevu nedošlo.

4.3. Léčba a komplikace TEN v těhotenství

V této podkapitole se budu zabývat konkrétní preventivní léčbou TEN u gravidních pacientek. V souhrnné tabulce č. 4 (viz příloha) jsou uvedena všechna data týkající se léčby a komplikací TEN v těhotenství daných pacientek. Je zde uveden název přípravku, podávaný pacientce, jeho dávkování a termín začátku aplikace. Dále jsou zde uvedeny případné komplikace během těhotenství (abort, krvácení) a při porodu (krvácení, předčasné ukončení těhotenství,...) případně v šestinedělí. Současně je zde uveden i počet prodělaných abortů bez medikace a počet těhotenství prodělaných bez a s medikací. V případě více medikovaných gravidit, je v tabulce uvedena medikace z posledního těhotenství. V tabulce č. 15 je zpracován

právě počet žen s předchozí úspěšnou graviditou bez medikace, jsou zde vyčísleny počty žen s HŽT nebo PE během těchto nemedikovaných gravidit nebo po porodu a počty bezproblémových těhotenství. Procentuální zastoupení se vztahuje k počtu pacientek celkem a počtu pacientek s alespoň jedním nemedikovaným těhotenstvím, což je 19. Z tabulky vyplývá, že 22,09 % pacientek prodělalo alespoň jednu graviditu bez medikace z toho 78,95 % prodělalo právě jednu takovou graviditu než jim byla prokázána TEN. Z těchto 19 pacientek pak 3 prodělaly HŽT nebo PE právě v nemedikovaném těhotenství. Z toho dvě pacientky prodělaly HŽT nebo PE ve svém prvním a jedna ve svém čtvrtém těhotenství.

Tabulka č. 15 Počet pacientek s alespoň jedním nemedikovaným těhotenstvím a nemedikovaným těhotenstvím s HŽT nebo PE

	Počet pacientek	Procentuální zastoupení z počtu pacientek	
		celkem	S alespoň jedním nemedikovaným těhotenstvím
Počet pacientek s alespoň jedním nemedikovaným těhotenstvím	19	22,09 %	100 %
Počet pacientek s jedním nemedikovaným těhotenstvím	15	17,44 %	78,95 %
- z toho počet nemedikovaných těhotenství s HŽT nebo PE	2	2,33 %	10,53 %
Počet pacientek s více než jedním nemedikovaným těhotenstvím	4	4,65 %	21,05 %
- z toho počet nemedikovaných těhotenství s HŽT nebo PE	1	1,16 %	5,26 %

V tabulce č. 16 pak vyčíslují vztahy mezi samovolnými potraty a nemedikovanými těhotenstvími. Je zde uveden počet pacientek s alespoň jedním samovolným potratem a alespoň jednou nemedikovanou graviditou. Procentuální zastoupení se vztahuje k počtu pacientek celkem, s alespoň jednou nemedikovanou graviditou, což je 19, a k počtu pacientek s alespoň jedním samovolným potratem, což je 37. Z tabulky lze vyčíst, že více než polovina pacientek s prodělanou alespoň jednou nemedikovanou graviditou prodělalo i minimálně jeden samovolný potrat. Přičemž nejčastější byla varianta právě s jednou graviditou a jedním potratem.

Tabulka č. 16 Počet pacientek s alespoň jedním nemedikovným těhotenstvím a alespoň jedním samovolným potratem

	Počet pacientek	Procentuální zastoupení z počtu pacientek		
		celkem	s alespoň jedním nemedikovaným těhotenstvím	s alespoň jedním samovolným potratem
Pacientky s alespoň jedním samovolným potratem a alespoň jednou nemedikovanou graviditou	10	11,63 %	52,63 %	27,03 %
Pacientky jedním samovolným potratem a jednou nemedikovanou graviditou	5	5,81 %	26,32 %	13,51 %
Pacientky jedním samovolným potratem a více než jednou nemedikovanou graviditou	1	1,16 %	5,26 %	2,70 %
Pacientky s více než jedním samovolným potratem a jednou nemedikovanou graviditou	3	3,49 %	15,79 %	8,11 %
Pacientky více než jedním samovolným potratem a více než jednou nemedikovanou graviditou	1	1,16 %	5,26 %	2,70 %

Nyní se dostáváme k posouzení hlediska účinnosti preventivní léčby. V tabulce č. 15 lze vidět počet samovolných potratů i přes preventivní léčbu. U potratu ve sledovaných graviditách došlo v celkově 5 případech, z toho ovšem jen 4 pacientky byly preventivně léčeny, u těchto pacientek pak došlo k samovolnému potratu vždy do konce prvního trimestru gravidity, a to po jednom, dvou, čtyřech a jedenácti týdnech aplikace LMWH. Dalším hlediskem účinnosti léčby je prodělaná HŽT nebo PE během tohoto těhotenství. Toto je více vypovídající hodnota účinnosti léčby. Protože HŽT nebo PE je přímý důsledek TEN. I tyto data jsou zpracovány v tabulce č. 17. Procentuálního zastoupení je v tomto případě počítáno pouze z 80 pacientek, protože 6 pacientek je ještě gravidních a nemůžeme tedy ještě posoudit, zda nedojde k nějaké komplikaci, nelze je tedy do statistiky počítat.

Tabulka č. 17 Počet pacientek které prodělaly HŽT nebo PE, či samovolně potratily při medikovaném těhotenství

	Počet pacientek	Procentuální zastoupení
Pacientky, které samovolně potratily i přes medikaci	4	5 %
Pacientky s HŽT nebo PE během medikované gravidity	1	1,25 %

Dalším důležitým bodem léčby je posouzení doby, od které by mělo k preventivní medikaci docházet. K posouzení časnosti dávkování by měly sloužit i rizikové faktory. Čím vyšší riziko TEN, tím by měla být časnější aplikace. V tabulce č. 18 můžeme vidět časnost podání přípravku v závislosti na počtu rizikových faktorů. Je vidět, že skutečně dochází u pacientek s vyšším rizikem TEN k časnějšímu zahájení preventivní léčby.

Tabulka č. 18 Časnost první aplikace preventivní dávky LMWH (jednotkou je týden těhotenství = tt)

	průměr (tt)	medián (tt)
První aplikace přípravku u všech pacientek	17,54	15
První aplikace přípravku u pacientek s jedním rizikovým faktorem	20,94	20
První aplikace přípravku u pacientek s dvěma rizikovými faktory	15,76	15
První aplikace přípravku u pacientek s třemi rizikovými faktory	13,6	10

V tabulce č. 19 je zpracována četnost předepisování přípravků Clexane a Fraxiparine. Vyskytla se i varianta změny těchto přípravků v průběhu léčby, k těm docházelo v případě lokální reakce na přípravek, nebo na základě špatné distribuce jednoho z přípravků. Tato situace nastala v 12,79 % případů. Celkově nejpředepisovanější přípravek je Fraxiparine, předepsaný v 81,40 % případů.

Tabulka č. 19 Četnost užívání jednotlivých přípravků

	Celkem pacientek	Procentuální zastoupení
Pacientky užívající Clexane	3	3,49 %
Pacientky užívající Fraxiparine	70	81,40 %
Pacientky užívající Clexane i Fraxiparine (ne současně!)	11	12,79 %
Pacientky zatím nemedikované	2	2,33 %

Dávkování přípravků by se mělo vztahovat k hmotnosti, tudíž se může během těhotenství zvýšit, vzhledem k rostoucí hmotnosti těhotné. Pro zjednodušení jsem brala v potaz počáteční hodnotu dávkování. Průměrnou dávkou Fraxiparinu bylo 0,38 jednou denně, mediánem byla dávka 0,4 jednou denně. Průměrnou dávkou u přípravku Clexane pak byla dávka 0,39 a mediánem opět dávka 0,4 jednou denně.

4.4. Laboratorní výsledky

Všechny laboratorní výsledky jsou uvedeny v Souhrnné tabulce č. 5. Z výsledků vyšetření jak základních koagulačních, tak hyperkoagulačních lze vidět v tabulce č. 20 jakým způsobem se v těhotenství mění hladiny některých koagulačních faktorů. Například je vidět, že fibrinogen v těhotenství stoupá, naopak protein S klesá. V tabulce se procentuální zastoupení vztahuje vždy k počtu vyšetření v tabulce uvedeném a vyjadřuje procentuální zastoupení výsledků v hodnotách nižších nebo vyšších než je referenční rozmezí nebo v referenčním rozmezí.

Tabulka č. 20 Výsledky laboratorních vyšetření

	Počet vyšetření	Procentuální zastoupení		
		nižší	v referenčním rozmezí	vyšší
QUICK	86	0 %	100 %	0 %
aPTT	86	0 %	100 %	0 %
Trombinový čas	85	0 %	98,88 %	1,18 %
Fibrinogen	85	0 %	57,65 %	42,35 %
AT III	85	1,18 %	95,29 %	3,53 %
PC	77	0 %	89,91 %	9,09 %
PS	76	50%	50 %	0 %
APCR	77	55,84 %	44,16 %	-
Lupus antikoagulans	72	0 %	100 %	0 %
D-dimery	43	-	37,21 %	62,79 %

Dalším důležitým výsledkem laboratorních vyšetření je snížená rezistence na aktivovaný protein C (APCR), k té dochází zpravidla při Leidenské mutaci FV. Při srovnání dat z laboratorních vyšetření a dat z databáze výsledků genetických vyšetření je vidět (viz tabulka č. 21), že u 91,49 % postižení Leidenskou mutací byla laboratorně prokázána snížená APCR. Pouze ve čtyřech případech byly hodnoty APCR v referenčních rozmezích, ale z toho u tří případů byla hodnota velmi blízko dolní hraniční mezi. Také je vidět, že ve 100 % případů pacientek bez Leidenské mutace byla APCR normální. Procentuální zastoupení v tabulce č. 21 se vztahuje k počtu vyšetření, což je 73 a počtu pacientek, které byly vyšetřeny a mají prokázanou Leidenskou mutaci, těch bylo 47. Z této tabulky by se teda dalo usoudit, že v případě snížené APCR má vždy pacientka Leidenskou mutaci FV.

Tabulka č. 21 Závislost snížené APCR a Leidenské mutace FV

	Počet pacientek	Procentuální zastoupení	
		Z počtu celkem vyšetřených	Z počtu s Leidenskou mutací
Pacientky s prokázanou Leidenskou mutací FV a sníženou APCR	43	58,90 %	91,49 %
Pacientky s prokázanou Leidenskou mutací FV a normální APCR	4	5,48 %	8,51 %
Pacientky bez Leidenské mutace FV se sníženou APCR	0	0 %	-
Pacientky bez Leidenské mutace FV s normální APCR	26	35,62 %	-

Jedním z vyšetřovaných parametrů bylo i vyšetření D-dimerů, toto vyšetření ovšem není v těhotenství průkazné, takže na jeho výsledky nemůže být brán zřetel. Jak vidíme v tabulce č. 20, hodnota tohoto vyšetření se ve většině případů (62,79 %) pohybovala nad referenční mezí. U ostatních vyšetřovaných parametrů výsledky nikterak razantně nevybočují z referenčních rozmezí.

4.5. Stanovení hladiny antiXa

V rámci sledování účinnosti preventivní léčby LMWH byla v některých případech stanovována hladina antiXa. Výsledky těchto vyšetření můžeme vidět v souhrnné tabulce č. 5 (viz příloha). V tabulce č. 22 je pak vyčíslen počet pacientek jejichž hladina antiXa svědčí o dávce nízké, normální a vysoké (vztaženo k léčebnému rozmezí 0,7-2,0 IU/ml). Procentuální zastoupení se vztahuje k celkovému počtu vyšetřených, což je 79. Z tabulky lze vidět, že většina pacientek (97,47 %) je léčena dávkou nižší než je dávka léčebná, přičemž průměrná hodnota dávky je 0,27 IU/ml a mediánem je dávka 0,23 IU/ml. Vzhledem k tomu, že v literatuře jsou velmi rozdílné zprávy o účinné preventivní hladině a k tomu, že dávka je přesně doporučena výrobcem, se od tohoto vyšetření spíše ustupuje.

Tabulka č. 22 Četnost pacientek pod, nad a ve správném léčebném rozmezí LMWH

	Počet pacientek	Procentuální zastoupení
Pacientky pod léčebným rozmezím	77	97,47 %
Pacientky v léčebném rozmezí	2	2,53 %
Pacientky nad léčebným rozmezím	0	0 %

5. Diskuze

Těhotenství je pro ženu zásadní období jejího života. Fyziologickými změnami se ženské tělo připravuje na dlouhodobou zátěž zakončenou náročným zásahem do vnitřního prostředí v podobě porodu. Tyto změny jsou nejen hormonální, ale i morfologické. Tak dynamická živá soustava, jako je lidské tělo se tomuto stavu snaží co nejlépe přizpůsobit. Avšak ne vždy tyto změny jsou k lepšímu. V případě nějaké, do této chvíle neprojevené, vady srážení krve může dojít k jejímu projevu.

Nejčastěji je takovouto vadou tzv. trombofilie neboli trombofilní stav. V těhotenství pak může v důsledku tohoto stavu dojít k hluboké žilní trombóze či dokonce plicní embolii ale trombotická příhoda se může manifestovat nejen klasickým způsobem, ale i komplikacemi těhotenství, mezi něž patří samovolný potrat, porod mrtvého plodu, retardace intrauterinního růstu, předčasná abrupce placenty a preeklampsie. Ve světě jsou udávány incidence HŽT na 1000 porodů od 0,85-1,99 (Andersen et al. 1998, Heit et al. 2005). V Anglii je dokonce plicní embolie nejčastější příčinou mateřské úmrtnosti (Greer 2001). V USA je hned na druhém místě (Sellmann and Holman 2000). V ČR byla v letech 1991-2001 na druhém místě po hemorrhagii, v letech 2002-2007 ji ještě předčily kardiovaskulární komplikace a tím se přesunula na místo třetí (Veľbil 2008). V rámci mé diplomové práce jsem se nesetkala s žádným případem úmrtí rodičky na základě TEN. Avšak k projevu TEN v těhotenství v podobě HŽT nebo PE došlo u 3 pacientek z 86 (3,49 %). Toto procentuální zastoupení je vztaženo pouze k pacientkám s trombofilií, tím pádem se nemůže porovnávat s procenty uvedenými ve studiích v celkové populaci v USA a Dánsku uvedených výše.

K rizikovým faktorům TEN patří především pozitivní rodinná anamnéza, prodělaná TEN a 2 a více samovolných potratů. Z laboratorně vyšetřovatelných parametrů jsou to pak především deficit proteinů S, C nebo antitrombinu, snížená APCr, hyperhomocysteinemie, antifosfolipidový syndrom či defekt protrombinu. Tyto defekty pak mohou souviset s genetickými vadami jako jsou Leidenská mutace FV, mutace protrombinu a MTHFR polymorfismus. Například u žen s trombofilními mutacemi, jako je Leidenská mutace FV nebo mutace genu pro protrombin, je riziko TEN pětikrát až šestkrát vyšší. Odhadované riziko tromboembolické nemoci u těhotných, které jsou heterozygoty pro leidenskou mutaci FV a které nejsou zatíženy osobní ani rodinnou anamnézou tromboembolie, je pouze 0,2 %, ale pro pacientky s pozitivní anamnézou se zvyšuje až na 10 % (Lockwood 2002).

Leidenská mutace FV je u bílé populace nejčastější genetickou vadou spojenou se srážením krve. Je uváděno, že jeho frekvence výskytu se pohybuje mezi 2-15 % (Procházka et

al. 2004). V rámci mé dotazníkové akce se ve skupině JH nevyskytla ani jedna žena s prokázanou touto mutací a ve skupině ČB to byla pouze jedna, což odpovídá frekvenci 1,16 %. Předpokládám tedy, že v každé skupině se mohla vyskytovat jedna až jedenáct (u skupiny ČB) respektive devět (u skupiny JH) žen s touto mutací, u kterých nikdy nebyly provedeny genetické testy na tuto vadu. Když pak porovnám frekvenci výskytu této mutace u žen s prokázanou trombofilií, což bylo u mé skupiny 68,61%, prokázala jsem, že skutečně patří mezi nejfrekventovanější mutaci v trombofilních stavech.

Další trombofilní mutací je **mutace protrombinu**. Její frekvence výskytu je udávána u 2-3% populace (Procházka et al. 2004). V průběhu mé dotazníkové akce se tato mutace opět vyskytla v menší míře. Ve skupině JH je neuváděna žádná rodička, ve skupině ČB jedna. To opět odpovídá nižší míře výskytu a předpokládám proto, že v obou skupinách se mohou vyskytovat další jedna až dvě pacientky s touto vadou. V trombofilní skupině z hematologické ambulance se tato vada vyskytla u 19,77 % pacientek.

Třetí významnou mutací, která ovlivňuje trombofilní stav je **MTHFR polymorfismus**. Důsledkem této mutace může být hyperhomocysteinémie. Základním doporučením při průkazu této mutace je podávání kyseliny listové. Ve skupině JH v mé dotazníkové akci byla jedna pacientka s prokázaným MTHFR polymorfismem. Tato pacientka uvedla jako svou léčbu právě kyselinu listovou. V tomto případě ovšem rodička uvedla i projev TEN v osobní anamnéze, což výrazně zvyšuje riziko TEN v graviditě. Předpokládám tedy, že zde měla být zvažena možnost preventivního podávání LMWH. Ve skupině ČB se vyskytly dokonce tři rodičky s touto mutací a ani u jedné nedošlo k preventivní léčbě i přestože všechny měly ještě další rizikový faktor. Z těchto dat vyplývá, že právě MTHFR polymorfismus je nejčastější trombofilní mutací ve mnou zkoumaných skupinách rodiček. Jeho frekvence výskytu byla 1,64 % (skupina JH) respektive 3,49 % (skupina ČB). Ve skupině trombofilních žen pak byla tato mutace v 26,74 % případů. Prokázala jsem tímto, že MTHFR polymorfismus je po Leidenské mutaci FV druhá nejčastější vada v trombofilních stavech před mutací protrombinu. Své výsledky jsem srovnávala s daty u pacientů s TEN (Poul 2006).

V rámci rizikových faktorů jsem se zaměřila i na četnost samovolných potratů. Příčin samovolného potratu může být mnoho (chromozomální poruchy, poruchy transportu oplozeného vajíčka, poruchy implantace, vliv infekce, léků, toxických látek, záření, nedostatku kyslíku, vývojové anomálie dělohy, insuficience děložního hrdla aj.). Pokud však posuzujeme pacientku z hlediska rizika TEN, jsou dva a více samovolných potratů brány jako možný důsledek trombofilního stavu a současně jsou brány jako rizikový faktor TEN. Proto jsem četnost potratů posuzovala hlouběji jak v části dotazníkové tak v databázi oddělení

laboratorní hematologie. V dotazníkové akci dva a více samovolných potratů prodělala jedna (skupina JH) respektive pět pacientek (skupina ČB). Ve srovnání s pacientkami trombofilními, kdy dva a více samovolných potratů prodělalo 23,25 %, je procentuální zastoupení 1,64 % (JH) respektive 5,81 % (ČB). Při srovnání těchto výsledků dojdeme k závěru, že vyšší počet samovolných potratů souvisí s trombofilním stavem.

Trombofilní stavy se po základní anamnéze vyšetřují laboratorně. U gravidních žen je nutno brát v potaz změny v hodnotách způsobené právě graviditou. Ženské tělo se v období gravidity připravuje na krvácení v době porodu a jako následek poporodních zranění. Srážlivost krve se tedy postupně zvyšuje. Zvyšuje se hladina koagulačních faktorů, z vyšetřovaných je to fibrinogen a snižuje se hladina proteinu S, ostatní antikoagulační svou hladinu nemění (AT III, PC) (Procházka et al. 2003). Také hladina D-dimerů v průběhu těhotenství stoupá, proto většinou ani není vyšetřovaná. Z vyšetření na oddělení Laboratorní hematologie lze tyto skutečnosti prokázat. U 42,35 % pacientek hladina fibrinogenu stoupla a u 50 % hladina proteinu PS klesla. Všechna vyšetření neprobíhala ve stejném stádiu těhotenství, proto nejsou výsledky průkaznější. Dalším důvodem je, že vyšetření probíhala spíše v rané fázi těhotenství, kdy hladiny ještě nemusí být tak vysoké respektive nízké.

V případě skutečně prokázané trombofilie by mělo dojít k přiměřené preventivní léčbě. Právě časnost nasazení LMWH je otázkou mnoha publikací. Na straně jedné je riziko TEN, na straně druhé finanční náročnost léčby a možné riziko osteopenie a heparinem indukované trombocytopenie (HIT) (Caprini and Arcelus 2007). V případech mimotělního oplození pomocí IVF metody dochází k aplikaci LMWH už ve fázi hormonální stimulace a léčba pak přechází přes těhotenství až do šestinedělí. Podle dat získaných z databáze oddělení dochází k první aplikaci průměrně v 18. týdnu těhotenství. Čím vyšší riziko TEN je, tím dříve se profylaktická léčba aplikuje. U rizika nízkého nebo na přání pacientky pak dochází ke krytí léčbou pouze porodu a šestinedělí.

V rámci mé diplomové práce došlo pouze k jedné HŽT v průběhu medikovaného těhotenství. To svědčí o účinnosti léčby vzhledem k tomu, že je udáváno, že pouze 20% žen s trombofilií a anamnézou předčasné ztráty plodu je schopno fyziologicky dokončit těhotenství bez farmakologické intervence (Poul 2006). Další hledisko účinnosti léčby LMWH je laboratorní průkaz hladiny antiXa. Dosahované hodnoty aktivity jsou nižší než je léčebné rozmezí. To je vzhledem k preventivnímu dávkování, které je nižší než léčebné, pochopitelné. Vzhledem k tomu, že doporučená hodnota antiXa aktivity se v literatuře liší a vzhledem k jednoznačně doporučenému dávkování dle hmotnosti, je přínos plošného vyšetřování

sporný. Jistě je však vhodné tuto aktivitu vyšetřit u komplikací léčby, u pacientek s extrémně nízkou nebo vysokou hmotností a u vysoce rizikových případů.

6. Závěr

Z dat mnou zjištěných při dotazníkové akci vyplývá, že přestože by měl být kladen velký důraz na záchyt rizika TEN v graviditě již u obvodních gynekologů a praktických lékařů, v 50 % v Jindřichově Hradci a 64 % v Českých Budějovicích se tomu tak nestalo. Jako reakce na tuto skutečnost by bylo řešením předkládat těhotným obdobný dotazník už v ordinaci jejich obvodního gynekologa při vystavování těhotenského průkazu. Žena by pak mohla v klidu (například i doma) dotazník vyplnit a podle něj by pak došlo ke zhodnocení případných rizik a případnému odeslání na specializované pracoviště.

Z vyhodnocených dat z kartotéky a počítačové databáze vyplývá, že nejčastějším rizikovým faktorem TEN byly genetické vady spojené se srážlivostí krve. Z těchto vad pak byla nejčastější Leidenská mutace FV. V kapitole Rizikové faktory TEN jsem se pak zabývala závislostí počtu prodělaných samovolných potratů a různých rizikových faktorů. Lze zde vidět, že nejčastěji samovolné potraty souvisely s genetickou vadou spojenou se srážením krve a to ve všech případech žen s alespoň jedním prodělaným samovolným potratem. Opět nejčastější touto vadou byla Leidenská mutace FV.

V kapitole Léčba a komplikace TEN pak vyšlo najevo, že u části pacientek (22,04 %) proběhlo minimálně jedno nemedikované těhotenství. Malá část těchto pacientek pak ovšem v tomto těhotenství prodělala HŽT nebo PE. Toto zjištění pak znovu vede k závěru, že by měl být kladen velký důraz na záchyt rizik TEN. V této kapitole lze také vidět závislost počtu rizikových faktorů a časnosti aplikace preventivní léčby. Ta je přímo úměrná zvyšujícímu se riziku TEN.

Výsledky laboratorních vyšetření nás pak mohou přesvědčit o změnách hladin některých faktorů podílejících se na srážlivosti krve v průběhu těhotenství. Například zde vidíme, že v graviditě dochází ke snížení hladiny proteinu S a zvýšení hladiny fibrinogenu. A také je zde vidět, že snížení APC rezistence skutečně souvisí s Leidenskou mutací FV.

V poslední kapitole jsem prokázala, že při preventivní léčbě LMWH dochází k velkému rozptylu aktivity anti Xa pacientek i přesto, že je dodržována doporučená dávka vzhledem k hmotnosti pacientky.

7. Seznam citované literatury

- Abildgaard, U. (1981) Antithrombin and related inhibitors of coagulation.- In: Poller L. (ed.): Recent advances in blood coagulation. Pp. 151-175. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Andersen, B.S., Steffensen, F.H., Sørensen, H.T., Nielsen, G.L., Olsen, J., (1998) The cumulative incidence of venous thromboembolism during pregnancy and puerperium – an 11 year Danish population – based study of 63 300 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 77(2): 170-173.
- Bajaj, M.S., Birktoft, J.J., Steer, S.A., Bajaj, S.P. (2002) Structure and biology of tissue factor pathway inhibitor. *Thromb. Haemost.* 86(4): 959–972.
- Bhoola, K.D., Figueroa, C.D., Worthy, K. (1992) Bioregulation of kinins: kallikreins, kininogens, and kininases. *Pharmacological Reviews* 44: 1-80.
- Binder, T. (2005) Prevence tromboembolické nemoci v těhotenství. *Komentář. Gynekologie po promoci* 4: 8–11.
- Bode, W. (2007) Structure and interaction modes of thrombin. *Blood Cells Mol. Dis.* 36(2): 122–130.
- Campbell, N. A. (2008). *Biology* (8th ed.). Pp. 912. Pearson Education, London.
- Caprini, J.A., Arcelus, J.I. (2007) Venous thromboembolism prophylaxis in the general surgical patient – In: Bergan, J.J. (ed): *The vein book*. Pp. 369-374. Elsevier Academic Press, Burlington - San Diego – London.
- Castoldi, E., Hackeng, T.M. (2008) Regulation of coagulation by protein S. *Curr. Opin. Hematol.* 15 (5): 529–536.
- Cazzola, M, Skoda, R.C. (2000) Translation pathophysiology: a novel molecular mechanism of human disease. *Blood* 95: 3280–3288.

- Dahlbäck, B., Carlsson, M. and Svensson, P.J. (1993) Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90: 1004-1008.
- Davis, A.E. (2004) Biological effects of C1 inhibitor. *Drug News Perspect.* 17 (7): 439–446.
- Dulíček, P., Penka, M., Binder, T., Unzeitig, V. (2006) Návrh antitrombotické profylaxe a péče o trombofilní stavy v gynekologii a porodnictví. Doporučení pro klinickou praxi.
- de Boer, J.P., Creasey, A.A., Chang, A., Abbink, J.J., Roem, D., Eerenberg, A.J., Hack, C.E., Taylor, F.B. (1993) Alpha-2-macroglobulin functions as an inhibitor of fibrinolytic, clotting, and neutrophilic proteinases in sepsis: studies using a baboon model. *Infect. Immun.* 61 (12): 5035–5043.
- Eldor, A. (2001) Thrombophilia, thrombosis and pregnancy. *Thromb Haemost.* 86(1): 104-11.
- Fourrier, F., Chopin, C., Goudemand, J., et al. (1992) Septic shock, multiple organ failure and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C and protein S deficiencies. *Chest* 101: 816.
- Furlan, M. (1996) Von Willebrand factor: molecular size and functional activity. *Ann Hematol.* 72(6): 341-348.
- Gailani, D., Broze, G.J. (1991) Factor XI activation in a revised model of blood coagulation. *Science* 253(5022): 909–912.
- Goodnight, S.H. Jr, Hathaway, W.E. (2001) *Disorders of Hemostasis and Thrombosis.* Second edition. Pp 10-18. McGraw-Hill Professional, New York.

- Gouault-Helmann, M., Jossen, F. (1980). Initiation in vivo of blood coagulation. The role of white blood cells and tissue factor (author's transl). *La Nouvelle presse médicale* 8(40): 3249–53.
- Greer, I. A., (2001) The acute management of venous thromboembolism in pregnancy. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 13: 569-575.
- Harrison, P., Frajer, E.M. (1993) Platelet alpha-granules. *Blood rev.* 7(1): 52-62.
- Heit, J.A., Kobbervig, C.E., James, A.H. et al. (2005) Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: A 30-year population-based study. *Ann. Intern. Med.* 2005(143): 697-706.
- Hluší, A., Krčová, V., (2003) Antifosfolipidový syndrom. *Interní medicína pro praxi* 9: 434-436.
- Holmes, W.E., Pennica, D., Blaber, M., Rey, M.W., Guenzler, W.A., Steffens G.J. and Heyneker, H.L. (1985) Cloning and expression of the gene for pro-urokinase in *Escherichia coli*. *Bio/Technology* 3: 923–929.
- Jiráť, S., et al. (2002) Význam duplexní monografie v diagnostice a léčbě žilních onemocnění. *Kardiologická revue* 4: 286-289.
- Kadlec, B., Skříčková, J., (2008) Diagnostika a léčba venózní tromboembolické nemoci. *Medicína pro praxi* 5(2): 54-58.
- Kahjuria, A., Houston, D.S. (2000) Induction of monocyte tissue factor expression by homocysteine: a possible mechanism for thrombosis. *Blood* 96: 966-972.
- Kierkegaard, A., (1983) Incidence and diagnosis of deep vein thrombosis associated with pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 62(3): 239-43.
- Kotlín, R., Dyr, J.E., (2008). Tvorba fibrinu a jeho degradace. *Chem. Listy* 102: 314-318.

- Kubisz, P. et al. (2006) Hematol6gia a transfuziol6gia. Pp. 159-214 Grada Publishing, Bratislava - Praha.
- Kvasnička, J. (2003) Źiln6 a tepenn6 trombof6lie. Interv Akut Kardiol 2: 23–29.
- Kvasnička, J. (2007) N6zkomolekul6rnl hepariny p6i profylaxi a l66b6 tromboembolick6 nemoci . L6kařsk6 listy 7: 14-16.
- Laki, K., L6r6nd, L. (1948). On the Solubility of Fibrin Clots. Science 108 (2802): 280.
- Lach, F. (1985) Hypercoagulability, renal vein thrombosis and thrombotic complication of neohrotiv syndrome. Kernet International 28: 429.
- Lane, D.A., Olds, R.R., Thein, S.L. (1992) Antithrombin and its deficiency states. Blood coag. and fibrinol. 3: 315.
- Lenting, P.J., van Mourik, J.A., Mertens, K. (1999) The life cycle of coagulation factor VIII in view of its structure and function. Blood 92(11): 3983–3996.
- Lockwood, C.J. (2002) Inherited thrombophilias in pregnant patient: Detection and treatment paradigm. Obstet Gynecol 99(2): 333-341.
- Lowe, G.D. (2002) Factor IX and thrombosis. Br. J. Haematol. 115(3): 507–13.
- Lwaleed, B.A., Bass, P.S., (2006) Tissue factor pathway inhibitor: structure, biology and involvement in disease. J. Pathol. 208(3): 327-39.
- MacFarlane, R.G. (1964). An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier. Nature 202: 498–499.
- Mal6, J., Mat6řskov6, M., Penka, M. (2005) Antikoagula6nl l66b6. Doporu6en6 diagnostick6 a l66ebn6 postup pro vřeobecn6 praktick6 l6kaře.
- Mat6řskov6 M., Mal6 J., (2002) Trombof6lie. Doporu6en6 postupy pro praktick6 l6kaře.
- Mammen, E.F. (1999) Sticky platelet syndrome. Semin. Thromb. Hemost. 25(4): 361–5.
- Mrňousek, J. (2002) Źiln6 onemocn6nl. L6kařsk6 listy. 6: 6–15.
- McVey, J.H., (1994) Tissue factor pathway. Bailiers Clin Hematom. 7(3): 469-84.

- Mosnier, L.O., Zpolovic, B.V., Griffin, J.H. (2007). The cytoprotective protein C pathway. *Blood*, 109(8): 3161–72.
- Mourek J., (2005) *Fyziologie*. Pp. 15-30, Grada publishing, Praha.
- Murano, G., Williams, L., Miller-Andersson, M.X., Aronson, D.L., King, C. (1980) Some properties of antithrombin III and its concentrations in human plasma. *Tromb. Res.*, 18: 259–262.
- Muszbekm, L., Amiens, R.A., Ichinose, A. (2007) Factor XIII: recommended terms and abbreviations. *J. Thromb. Haemost.* 5: 181-183.
- Navrátil, L. et al. (2008) *Vnitřní lékařství pro nelékařské zdravotnické obory*, Pp. 87-88, Grada publishing, Praha.
- Nicolaes, G.A., Dahlbäckm B. (2003) Congenital and acquired activated protein C resistance. *Semin. Vasc. Med.*, 3(1): 33–46.
- Olson, S.T., Bjork, I. (1994). Regulation of thrombin activity by antithrombin and heparin. *Sem. Thromb. Hemost.* 20(4): 373–409.
- Pabinger, I., Schneider, B. (1994) Thrombotic risk of women with hereditary antithrombin III-, protein C- and protein S- deficiency taking oral contraceptive medication. The GTH Study group on Natural Inhibitors. *Thromb. Haemost.* 71(5): 548-552.
- Poul, H., (2006) *Trombofilní stavy významné v patogenezi žilní tromboembolické nemoci, Doporučení pro klinickou praxi.*
- Přerovský, I., (2002) *Akutní žilní trombóza. Doporučené postupy pro praktické lékaře.*
- Procházka, M., Krčová, V., Procházková, J., Lubušský, M. (2003) *Tromboembolická nemoc v porodnictví. Praktická gynekologie* 6: 9-13.
- Procházka, M., Procházková, J., Lubušský, M., Slavík, L., (2004) *Trombofilní stavy v porodnictví – I. Část. Praktická gynekologie* 4: 12-16

- Renné, T., Gailani, D. (2007) Role of Factor XII in hemostasis and thrombosis: clinical implications. *Expert review of cardiovascular therapy* 5(4): 733–41.
- Rijken, D.C. (1988). Relationships between structure and function of tissue-type plasminogen activator. *Klin. Wochenschr.* 66(12): 33–39.
- Rosenberg, R.D. (1975) Actions and interactions of antithrombin and heparin. *New Eng. J. Med.*, 292: 146-151.
- Sadler, J.E. (1998) Biochemistry and genetics of von Willebrand factor. *Annu. Rev. Biochem.* 67: 395–424.
- Seghatchain, M.J, Samama, M.M., Hecker, S.P. (1996) Hypercoagulable states: Fundamentals aspects, acquired disorders, and congenital thrombophilia. Pp. 2-11, CRC Press, Boca Raton - New York – London – Tokyo.
- Sellman, J.S., Holman, R.L. (2000) Thromboembolism during pregnancy. Risks, challenges, and recommendations. *Postgrad Med.* 108(4): 71-2, 77-8, 81-4.
- Schulman S., Tengborn L., (1992) Treatment of venous thromboembolism in patient with congenital deficiency of antithrombin III. *Thromb Haemost* 68: 634.
- Stormorken, H. (2003). The discovery of factor V: a tricky clotting factor. *J. Thromb. Haemost.* 1(2): 206–13.
- Tailor, F.B., Peer, G.T., Lockhart, M.S. et al. (2001) Endothelial cell protein C receptor plays an important role in protein C activation in vivo. *Blood*, 97: 1685–1688.
- Velebil, P. (2008) Mateřská úmrtnost v České republice v roce 2006. Kritické stavy v porodnictví (přednáškový cyklus), IKEM
- Versteeg, H.H., Peppelenbosch, M.P., Spek, C.A. (2001) The pleiotropic effects of tissue factor: a possible role for factor VIIa-induced intracellular signalling? *Thromb. Haemost.*, 86: 1353–1359.

- Virchow, R.L.K. (1856) Thrombose und Embolie. Gefässentzündung und septische Infektion. Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin. Pp. 219–732, Meidinger & Sohn, Frankfurt am Main. Translation in Matzdorff AC, Bell, W.R. (1998). Thrombosis and embolie (1846-1856). Canton, Massachusetts: Science History Publications.
- White, J.G. (2008) Electron opaque structures in human platelets: which are or are not dense bodies? Platelets 19(6): 455-466.

8. Přílohy

ANONYMNÍ DOTAZNÍK

„Tromboembolická nemoc v těhotenství“

Vážená maminko,

Předem Vám gratuluji k radostné události – narození potomka resp. potomků. Děkuji, že jste si našla čas vyplnit můj dotazník.

Předkládaný anonymní dotazník je součástí mé diplomové práce na téma „Tromboembolická nemoc v graviditě“, zabývající se problematikou rizika trombózy v těhotenství a jeho předcházení. Jedná se o sběr dat sloužících k vytvoření statistických podkladů o prevenci a léčbě TEN v graviditě. Data zde získaná nebudou použita nikde jinde než v dané diplomové práci. Tato práce Vám v případě Vašeho zájmu může být k dispozici, je vypracovávána na Přírodovědné fakultě Jihočeské univerzity v Českých Budějovicích pod dohledem pana primáře hematologického oddělení v Č. Budějovicích MUDr. Ivana Vonkeho MBA.

Dotazník je anonymní, žádám Vás tedy, abyste nikam nepsala své jméno ani jiné identifikační údaje. Při vyplňování pouze dopisujte k uvedeným otázkám odpovědi nebo zakroužkujte platnou odpověď. Pokud se Vám na některou otázku odpovídat nechce, pak nemusíte!

Upřesnění pojmů a zkratk v dotazníku :

přímí příbuzní - rodiče, děti a sourozenci,

nepřímí příbuzní - ostatní příbuzní např. prarodiče

PE – plicní embolie

HŽT – hluboká žilní trombóza

1. Došlo u Vás někdy k samovolnému potratu?

ANO NE

2. Pokud jste na předchozí otázku odpověděla ano, napište prosím počet samovolných potratů v trimestru, ve kterém k nim došlo.

Počet potratů v 1. trimestru.....

Počet potratů v 2. trimestru.....

3. Vyskytly se u Vás v rodině nějaké zdravotní problémy způsobené trombózou? (hluboká žilní trombóza (HŽT), plicní embolie (PE), dva a více samovolných potratů,...)

ANO NE

4. Pokud jste na předchozí otázku odpověděla ano, můžete prosím zakroužkovat, zda se jednalo o přímého či nepřímého příbuzného, o jaký typ problému se jednalo a zda k němu došlo do 40 let věku? Pokud jich bylo více, použijte další řádky.

Přímý/nepřímý příbuzný	do 40 let/nad 40let	PE/HŽT/potraty
Přímý/nepřímý příbuzný	do 40 let/nad 40let	PE/HŽT/potraty
Přímý/nepřímý příbuzný	do 40 let/nad 40let	PE/HŽT/potraty

5. Prodělal jste někdy vy sama hlubokou žilní trombózu (HŽT) nebo plicní embolii (PE)?

ANO NE

6. Pokud jste na předchozí otázku odpověděla ano, zakroužkujte prosím zda k ní došlo do vašich 40 let věku. Užívala jste v té době hormonální antikoncepci (HAK)? Pokud ano, zakroužkujte prosím ano.

do 40 let / nad 40 let HAK ano / ne

7. Pokud jste na otázku č. 5 odpověděla ano, můžete napsat, zda k danému zdravotnímu problému po operaci nebo během předchozího těhotenství při porodu nebo v šestinedělí? Pokud ano, zakroužkujte tuto variantu. Pokud tomuto problému nepředcházelo ani jedna z těchto variant, zakroužkujte prosím variantu bez provokujícího momentu.

- po operaci, úrazu, vážnější nemoci
- v souvislosti s těhotenstvím
- bez provokujícího momentu

8. Je někdo z Vaší rodiny nositelem nějaké genetické poruchy související se srážením krve? (Leidská mutace faktoru V, mutace protrombinu, MTHFR polymorfismus)

ANO NE

9. Pokud jste na předchozí otázku odpověděla ano, zakroužkujte prosím, zda se jedná o přímého či nepřímého příbuzného a o jaký typ mutace se jedná. Pokud nevíte o jaký typ se jedná, stačí příbuzenský vztah.

Přímý / nepřímý příbuzný

- Leidská mutace faktoru V
- Mutace protrombinu
- MTHFR polymorfismus

10. Prodělal jste někdy vyšetření na genetické mutace související se srážením krve?

ANO NE

11. Pokud jste na předchozí otázku odpověděla ano, byla Vám prokázána nějaká genetická mutace a jaká? Pokud to víte, napište prosím i zda jste homozygotním nebo heterozygotním nosičem této mutace.

Leidenská mutace faktoru V	ano	ne	(homozygot/heterozygot)
Mutace protrombinu	ano	ne	(homozygot/heterozygot)
Polymorfismus MTHFR	ano	ne	(homozygot/heterozygot)

12. Byla jste v průběhu těhotenství odeslána na specializovanou ambulanci na vyšetření srážlivosti krve a s tím spojených rizik ?

ANO NE

13. Pokud jste na předchozí otázku odpověděla ano, bylo Vám prokázáno vyšší riziko srážlivosti krve?

ANO NE

14. Pokud jste na předchozí otázku odpověděla ano, došlo u Vás k preventivní léčbě aplikací nějakého léku na srážlivost krve během těhotenství?

ANO NE

15. Pokud jste na předchozí otázku odpověděla ano, zakroužkujte prosím zda šlo o léčbu nízkomolekulárními hepariny (Clexane, Fraxiparin, Fragmin,...) nebo antiagregační léčbu (Anopyrin, Godasal,...), a napište týden těhotenství, od kterého ji aplikujete. Pokud jste byla léčena jinak, napište to prosím do volného řádku.

nízkomol. hepariny / antiagregační léčba od.....týdne těhotenství

.....

16. Došlo u Vás během těhotenství nebo při porodu k nějakému zdravotnímu problému souvisejícímu se zvýšenou srážlivostí krve? (hluboká žilní trombóza, plicní embolie)

ANO NE

17. Pokud jste na předchozí otázku odpověděla ano, zakroužkujte prosím, kdy k němu došlo.

během těhotenství / při porodu

Děkuji, že jste mi vyplněním dotazníku pomohla v mé diplomové práci. Na jakýkoliv dotaz Vám ráda odpovím na tel. čísle 721 972 353 nebo emailu cline@centrum.cz

Bc. Karolína Šotová

Vyplněný dotazník prosím odevzdejte sestře.

Souhrnná tabulka č. 1 Dotazníková akce ve skupině JH

JH	počet samovolných potratů	pozitivní RA	HŽT nebo PE	HAK	po úrazu	v graviditě	leiden	protrombin	MTHFR	vyšetření	léčba	od kdy	problém
1	1												
2	1		x						x	x	kys. listová		
3													
4													
5													
6													
7													
8													
9													
10													
11													
12													
13													
14													
15													
16													
17	1												
18													
19													
20													
21													
22													
23	1												
24													
25													
26													
27													
28													
29													
30													
31													
32													
33													
34													
35													
36	1												
37													
38													
39													
40													
41													
42													
43													
44	1												
45													
46													
47													
48													
49													
50													
51	1												
52	2												
53	1												
54													
55	1												
56													
57													
58													
59													
60													
61													

Souhrnná tabulka č.2 Dotazníková akce ve skupině ČB

ČB	počet samovolných potratů	pozitivní RA	prodělaná HZT či PE	HAK	po úrazu	v graviditě	leiden	protrombin	MTHFR	vyšetření	léčba	od kdy	problém
1													
2		x											
3	1												
4													
5													
6	1												
7													
8													
9													
10													
11													
12													
13													
14	1												
15													
16													
17	1												
18													
19	1												
20													
21													
22													
23													
24													
25													
26													
27													
28													
29													
30	1												
31													
32								1/2		x	LMWH	36.tt	
33													
34													
35		x	x		x					x	fraxiparine	23.tt	
36		x											zánět žil
37	1												
38		x											
39													
40	1												
41													
42	3	x							1/2				
43													
44													
45	1												
46	1												
47	1												
48													
49													
50													
51	1												
52													
53													
54													
55													
56													
57													
58													
59													
60													
61													
62													
63													
64													
65													
66													
67		x							1/2				
68	2	x					1/2			x	1	8.tt	
69	2									x			
70	2												
71	2								1/2				
72													
73													
74													
75													
76													
77													
78													
79	1												
80													
81													
82													
83													
84													
85	1												
86	1												

Souhrnná tabulka č. 3 Rizikové faktory TEN

číslo pacientky	ročník	rodinná anamnéza			genetické vady			klinické projevy TEN			
		HŽT	aborty	PE	leiden	protrombin	MTHFR	počet abortů	HŽT	PE	HAK
1	1984			x	1/2						
2	1978					1/2			x		x
3	1975								x		
4	1971	x			1/2			3			
5	1975				1/2			1			
6	1976	x			1/2				x		
7	1976				1/2		1/2				
8	1979					1/2		3			
9	1977	x			1/2						
10	1975				1/2				x		x
11	1980				1/2		1/2		x		x
12	1982			x			1/2	1	x		x
13	1980	x								x	x
14	1984					1/2					
15	1975	x							x	x	
16	1970					2/2					
17	1975				1/2			2			
18	1978					1/2		1			
19	1980				1/2	1/2			x	x	x
20	1972				1/2						
21	1984				1/2			2			
22	1979					1/2	1/2				
23	1976						2/2		x		x
24	1975				1/2			2			
25	1978				1/2				x		x
26	1977					1/2		3			
27	1986				1/2				x		
28	1976				1/2	1/2		2			
29	1986				1/2			5			
30	1970				1/2				x		x
31	1971				1/2			2			
32	1979								x		x
33	1976				1/2		1/2				
34	1980				1/2		1/2				
35	1981	x			1/2		1/2				
36	1986			x	1/2			2			
37	1973				1/2		2/2	1			
38	1978		x		1/2		1/2	2			
39	1977				1/2		1/2	2			
40	1982				1/2						
41	1981				1/2		1/2	2			
42	1975					1/2		2			
43	1979				1/2						
44	1984				1/2			1			
45	1973			x		1/2		1	x		x
46	1982								x		x
47	1974					1/2		2			
48	1977				1/2						
49	1985					1/2		1			
50	1972				1/2			2			
51	1979					1/2					
52	1971				1/2			1			
53	1971				1/2			1			
54	1989				1/2						
55	1970				1/2						
56	1977				1/2			2			
57	1981				1/2						
58	1979	x			1/2			1			
59	1983				1/2		2/2	2			
60	1982	x							x		
61	1973				1/2				x		
62	1979				2/2		1/2	1			
63	1976	x	x			1/2			x		x
64	1978				2/2				x		x
65	1978				1/2			1	x		
66	1978	x			1/2						
67	1983						1/2		x		x
68	1977	x					1/2				
69	1976				1/2			2			
70	1978						1/2		x	x	x
71	1976	x			1/2		1/2	1			
72	1976				1/2						
73	1983					1/2	1/2				
74	1985	x			1/2						
75	1983				1/2		1/2				
76	1973					1/2	2/2				
77	1978				1/2						
78	1986	x			1/2						
79	1981	x					1/2	1	x		
80	1975				1/2				x		x
81	1974	x			1/2			1	x		
82	1979				1/2		1/2				
83	1977				1/2				x		x
84	1972				1/2			3			
85	1983				1/2	1/2		1			
86	1979				1/2			1			
vysvětlivky:					1/2 - heterozygotní forma 2/2 - homozygotní forma			HAK - užívání hormonální antikoncepce			

Souhrnná tabulka č. 4 Prevence a léčba TEN v těhotenství

čís	ročník	fraxiparine	clethane	od kdy	TEN v graviditě při medikaci	průběh těhotenství a porodu	počet gravidit bez léčby/s léčbou
1	1984	0,4					
2	1978	0,4/0,4 2x		11			
3	1975	0,4		35			4*/1
4	1971	0,4		20		krvácení při porodu	
5	1975	0,4		9		abort 10+5 tt	
6	1976	0,4	0,4	15/18			1*/1
7	1976	0,4	0,4	20/31			
8	1979	0,3		5		abort 8+5 tt	
9	1977	0,4		11			
10	1975	0,4	0,4	11/17			
11	1980	0,3		31			
12	1982	0,3		8	HŽT na konci těh	hematom v ráně po císařském řezu	
13	1980	0,4		11			
14	1984	0,3		36			
15	1975	0,4		15			0/2
16	1970	0,4/0,6		15/29			
17	1975	0,4		7			
18	1978	0,4		22			1/1
19	1980	0,4		22		ještě gravidní	
20	1972		0,4				0/2
21	1984	0,4		18			
22	1979	0,4		12			1/1
23	1976	0,6		31			
24	1975	0,4		25			
25	1978	0,4		11			
26	1977	0,4					
27	1986	0,4		13		ještě gravidní	
28	1976	0,4		10			
29	1986	0,4	0,4 2x	0/9		abort 10+5tt	
30	1970	0,6		24			
31	1971		0,4	23			
32	1979	0,3	0,3	8/20			
33	1976	0,4	0,4	5/10			
34	1980	0,3		8			
35	1981	0,3		20			0/2
36	1986	0,3		12		ještě gravidní	
37	1973	0,3		24			1/1
38	1978	0,4		5			
39	1977	0,3		5			
40	1982	0,4		36			
41	1981	0,4		4			
42	1975	0,4		7		ještě gravidní	1/1
43	1979	0,4		36			
44	1984	0,3		33			
45	1973	0,3	0,3	6/31			
46	1982	0,3/0,4		15/19			
47	1974	0,4		5		abort 6+4 tt	1/2
48	1977	0,4		0			
49	1985	0,4		5			
50	1972	0,3		20			0/2
51	1979	0,3		až porod a šestined.			0/2
52	1971	0,4					0/2
53	1971	0,4		14			
54	1989	0,4		až porod a šestinedělí			
55	1970	0,3		29			2/1
56	1977	0,4	0,4	20/25			
57	1981	0,4		35			
58	1979	0,4		5			0/2
59	1983	0,3		29			1/1
60	1982	0,4/0,6		11/30			0/1
61	1973	0,4		4			
62	1979	0,3		20			1/1
63	1976	0,6	0,6	14/20			
64	1978	0,4		20			
65	1978	0,4		16			1*/1
66	1978	zatím bez medikace				ještě gravidní	
67	1983	0,4		22			0/2
68	1977	0,3		až po porodu			1/1
69	1976	0,4	0,4	4/31			
70	1978	0,4		9			0/2
71	1976		0,4				2/1
72	1976	0,3	0,2/0,4	6/11/39			0/2
73	1983	0,4		kryto už iví		ještě gravidní	
74	1985	0,4 2x		36			
75	1983	0,4		28			
76	1973	0,4		až porod a šestined.			1/1
77	1978	0,3		15			1/1
78	1986	0,4		30			
79	1981	0,4		8			
80	1975	0,4		22			1/2
81	1974	0,4		8			1/1
82	1979	0,4		34			1/1
83	1977	bez medikace				abort 12 tt	
84	1972	0,3		20			5/1
85	1983	0,3		17			
86	1979	0,3		7			

Souhrnná tabulka č. 5

Datum odběru	ročník	Dg. zákl.	Odd. - název	hladina antiXa
21.08.2007	1978	I870	Klinická hematologie amb.	0,17
02.10.2007	1985	I870	Klinická hematologie amb.	0,26
20.11.2007	1981	I870	Klinická hematologie amb.	0,1
21.11.2007	1977	I872	Klinická hematologie amb.	0,2
11.04.2008	1973	I269	Klinická hematologie amb.	0,1
15.04.2008	1978	I870	Klinická hematologie amb.	0,18
10.06.2008	1981	I872	Klinická hematologie amb.	0,15
01.07.2008	1979	I872	Klinická hematologie amb.	0,19
08.07.2008	1976	I870	Klinická hematologie amb.	0,1
29.07.2008	1976	I872	Klinická hematologie amb.	0,61
25.11.2008	1978	I870	Klinická hematologie amb.	0,18
20.01.2009	1976	I870	Klinická hematologie amb.	0,26
04.02.2009	1977	D689	PINEM - hematologie amb.	0,23
13.02.2009	1977	D689	PINEM - hematologie amb.	0,29
16.02.2009	1977	D689	PINEM - hematologie amb.	0,11
18.02.2009	1977	D689	PINEM - hematologie amb.	0,24
02.03.2009	1972	I26	PINEM - hematologie amb.	0,21
30.03.2009	1970	D689	PINEM - hematologie amb.	0,27
20.04.2009	1983	D689	PINEM - hematologie amb.	0,12
22.04.2009	1972	I26	PINEM - hematologie amb.	0,1
03.06.2009	1978	D689	PINEM - hematologie amb.	0,16
03.06.2009	1980	D689	PINEM - hematologie amb.	0,32
17.06.2009	1974	I803	PINEM - hematologie amb.	0,14
01.07.2009	1979	D689	PINEM - hematologie amb.	0,15
13.07.2009	1981	D689	PINEM - hematologie amb.	0,43
20.07.2009	1974	I803	PINEM - hematologie amb.	0,27
22.07.2009	1983	D689	PINEM - hematologie amb.	0,18
27.07.2009	1977	D689	PINEM - hematologie amb.	0,32
03.08.2009	1981	D689	PINEM - hematologie amb.	0,38
10.08.2009	1979	D689	PINEM - hematologie amb.	0,29
11.08.2009	1970	I870	Klinická hematologie amb.	0,1
19.08.2009	1983	D689	PINEM - hematologie amb.	0,2
26.08.2009	1979	D689	PINEM - hematologie amb.	0,28
31.08.2009	1981	D689	PINEM - hematologie amb.	0,32
07.09.2009	1977	D689	PINEM - hematologie amb.	0,28
09.09.2009	1979	D689	PINEM - hematologie amb.	0,29
16.09.2009	1980	D689	PINEM - hematologie amb.	0,23
21.09.2009	1979	D689	PINEM - hematologie amb.	0,18
25.09.2009	1977	D689	PINEM - hematologie amb.	0,27
06.10.2009	1976	I870	Klinická hematologie amb.	0,32
13.10.2009	1973	I872	Klinická hematologie amb.	0,1
04.11.2009	1980	D689	PINEM - hematologie amb.	0,15
18.11.2009	1979	D689	PINEM - hematologie amb.	0,24
30.11.2009	1970	D689	PINEM - hematologie amb.	0,1
01.12.2009	1979	I872	Klinická hematologie amb.	0,22
08.12.2009	1973	I872	Klinická hematologie amb.	0,12
21.12.2009	1974	D689	PINEM - hematologie amb.	0,32
21.12.2009	1979	D689	PINEM - hematologie amb.	0,26
21.12.2009	1985	D648	PINEM - hematologie amb.	0,35
11.01.2010	1979	D460	Klinická hematologie amb.	0,06
12.01.2010	1970	I870	Klinická hematologie amb.	0
10.02.2010	1970	D612	PINEM - hematologie amb.	0,16
19.02.2010	1974	D689	PINEM - hematologie amb.	0,32
24.02.2010	1970	D612	PINEM - hematologie amb.	0,37
26.02.2010	1985	D689	Klinická hematologie amb.	0,31
02.03.2010	1980	I872	Klinická hematologie amb.	0,88
02.03.2010	1980	I872	Klinická hematologie amb.	0,53
25.03.2010	1980	I872	Klinická hematologie amb.	0,35
31.03.2010	1979	I269	PINEM - hematologie amb.	0,49
13.04.2010	1980	I872	Klinická hematologie amb.	0,65
30.04.2010	1980	D689	PINEM - hematologie amb.	0,19
11.05.2010	1980	I872	Klinická hematologie amb.	0,67
14.05.2010	1981	D689	PINEM - hematologie amb.	0,3
19.05.2010	1981	D689	PINEM - hematologie amb.	0,35
25.05.2010	1978	I870	Klinická hematologie amb.	0,19
26.05.2010	1979	I269	PINEM - hematologie amb.	0,47
04.06.2010	1981	D689	PINEM - hematologie amb.	0,21
08.06.2010	1973	I872	Klinická hematologie amb.	0,18
11.06.2010	1978	D685	PINEM - hematologie amb.	0,21
15.06.2010	1980	I872	Klinická hematologie amb.	0,66
22.06.2010	1977	I872	Klinická hematologie amb.	0,21
29.06.2010	1980	I872	Klinická hematologie amb.	0,26
29.06.2010	1973	I872	Klinická hematologie amb.	0,23
07.07.2010	1980	I872	Klinická hematologie amb.	0,74
20.07.2010	1977	I872	Klinická hematologie amb.	0,34
20.07.2010	1980	I870	Klinická hematologie amb.	0,57
10.08.2010	1985	I870	Klinická hematologie amb.	0,26
10.08.2010	1973	I872	Klinická hematologie amb.	0,22