

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2013

**Barbora
Goldschmiedová**

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

ÚSTAV PORODNÍ ASISTENCE

Barbora Goldschmiedová

Trombofilní stavy v těhotenství

Bakalářská práce

Vedoucí práce: Doc. MUDr. Martin Procházka, Ph.D.

Olomouc 2013

ANOTACE BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Název práce: Trombofilní stavy v těhotenství

Název práce v AJ: Thrombophilia in pregnancy

Datum zadání: 22-01-2013

Datum odevzdání: 02-05-2013

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav porodní asistence

Autor práce: Barbora Goldschmiedová

Vedoucí práce: Doc. MUDr. Martin Procházka, Ph.D.

Abstrakt v ČJ:

Tato přehledová bakalářská práce se zabývá problematikou trombofilií a jejich vlivem na těhotenství. V první kapitole předkládá poznatky o vrozených a získaných trombofiliích a poukazuje na jejich četnost v populaci. V druhé kapitole popisuje výskyt trombofiliích v těhotenství, jejich diagnostiku a léčbu. Třetí kapitola se zabývá vlivem trombofilií na porodnické komplikace a to zejména na těhotenské ztráty, preeklampsii a eklampsii, intrauterinní růstovou retardaci, abrupci placenty a na syndrom mrtvého plodu. Závěrečná kapitola je věnována problematice tromboembolické nemoci. Jsou zde uvedeny její příčiny, příznaky, dále její diagnostika, terapie a prevence. Poslední část se zabývá trombózou, která vzniká v závislosti na cestování.

Abstrakt v AJ :

My bachelor's thesis deals with an issue of thrombophilia and its impact on pregnancy. First chapter introduces problems of thrombophilia – inherited or suffered without any genetic factors, and points out the frequency of thrombophilic occurrence in population. Second chapter describes presence of thrombophilia during pregnancy, diagnostic process and medical treatment. Third chapter follows up with influence of

thrombophilia on pregnancy complications especially pregnancy loss, pre-eclampsia, eclampsia, intrauterine growth retardation, placental abruption and stillbirth. Problems of thromboembolic disease are adressed in next chapter. Thrombosis during travelling is preoccupation into the last chapter.

Klíčová slova v ČJ: trombofilie, leidenská mutace, porodnické komplikace, těhotenství, tromboembolická nemoc

Klíčová slova v AJ: thrombophilia, leiden mutation, pregnancy complications, pregnancy, thrombophilic disease

Rozsah: 50 stran

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc

2013

podpis

Děkuji doc. MUDr. Martinu Procházkovi, Ph.D. za odborné vedení bakalářské práce, cenné rady a poskytnuté materiály.

OBSAH

ÚVOD.....	8
1 TROMBOFILIE.....	10
1.1 HISTORIE TROMBOFILÍ.....	10
1.2 DĚLENÍ TROMBOFILÍ.....	10
1.2.1 <i>Vrozené trombofilie</i>	11
1.2.2 <i>Získané trombofilie</i>	11
1.2.3 <i>Smíšené trombofilie</i>	11
1.3. NEJČASTĚJŠÍ TROMBOFILIE	12
2 TROMBOFILIE A TĚHOTENSTVÍ.....	16
2.1 ZMĚNY HEMOKOAGULACE V TĚHOTENSTVÍ	16
2.2 DIAGNOSTIKA TROMBOFILÍ.....	16
2.3 LÉČBA TROMBOFILÍ.....	17
3 PORODNICKÉ KOMPLIKACE SPOJENÉ S TROMBOFILÍ.....	19
3.1 TĚHOTENSKÉ ZTRÁTY	20
3.2 PREEKLAMPSIE A EKLAMPSIE.....	22
3.2.1 <i>Rizikové faktory</i>	22
3.2.2 <i>Příznaky</i>	22
3.2.3 <i>Prevence a terapie</i>	23
3.2.4 <i>Vrozené trombofilie a riziko preeklampsie</i>	24
3.3 INTRAUTERINNÍ RŮSTOVÁ RETARDACE	24
3.4 ABRUPCE PLACENTY.....	25
3.5 SYNDROM MRTVÉHO PLODU	26
3.6 VZTAH TROMBOFILÍ K PORODNICKÝM KOMPLIKACÍM.....	27
4 TROMBOTICKÉ STAVY V TĚHOTENSTVÍ.....	29
4.1 PŘÍČINY VZNIKU TEN V TĚHOTENSTVÍ.....	30
4.1.1 <i>Hyperkoagulace</i>	31
4.1.2 <i>Venostáza</i>	32
4.1.3 <i>Poškození endotelu</i>	32
4.2 KLINICKÉ PROJEVY TEN	32
4.3 DIAGNOSTIKA TEN.....	33
4.4 TERAPIE TEN	35
4.5 PREVENCE TEN V GRAVIDITĚ.....	37
4.6 TROMBÓZA SPOJENÁ S CESTOVÁNÍM.....	38
ZÁVĚR	40
POUŽITÁ LITERATURA	43
SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	48
SEZNAM TABULEK	49
SEZNAM OBRÁZKŮ.....	50

ÚVOD

Pokud těhotná žena trpí nějakou poruchou hemostázy, tak to může mít nepříznivý vliv na ni nebo na plod. V poslední době vstupují do popředí vrozené či získané trombofilie, které mohou způsobit arteriální a žilní trombózy nebo různé porodnické komplikace. Je důležité zmínit, že v České republice patří tromboembolismus mezi druhou nejčastější příčinu smrti v těhotenství a šestinedělí. Do dnešní doby bylo provedeno mnoho studií, které se zaměřují na to, jak mohou trombofilie ovlivnit vznik porodnických komplikací. Bohužel, ale i přes výsledky jednotlivých studií, tak ve většině případů, nemůžeme ve vztahu trombofilie a porodnických komplikací učinit jednoznačný závěr (Procházka et al., 2004b, s.18). Procházka a kol. uvádějí, že: „Je však možno na základě dnešních poznatků vyvodit, že nejsilnější asociace je mezi přítomností trombofilií a pozdních potratů, dále rizikem vzniku preeklampsie a růstové retardace plodu“. (Procházka et al., 2004b, s.18).

Ve své práci, kterou jsem nazvala: „Trombofilní stavy v těhotenství“, jsem se zaměřila jednak na vztah vrozených nebo získaných trombofilií a porodnických komplikací, ale také na vztah trombofilií a trombotických komplikací.

Na základě vymezení tématu práce a formulace zkoumaného problému byly stanoveny tyto **hlavní cíle**:

- A) Předložit poznatky o vrozených a získaných trombofiliích.
- B) Zjistit vztah trombofilií k těhotným ženám.
- C) Předložit poznatky o vztahu trombofilií k porodnickým komplikacím.
- D) Předložit poznatky o trombotických stavech v těhotenství.

Jako svou **vstupní literaturu** jsem prostudovala:

1. HÁJEK, Zdeněk et al., 2004. *Rizikové a patologické těhotenství*. 1. vydání, Praha: Grada Publishing. s.444. ISBN 80-247-0418-8.
2. BINDER, Tomáš, SALAJ, Petr a Blanka VAVRIKOVA, 2004. *Hematologické nemoci a poruchy v porodnictví a gynekologii*. 1. vydání. Praha: TRITON, s. 222. ISBN 80-7254-540-X.

3. ČECH, Evžen, 2006. *Porodnictví*. 2.vydání. Praha: Grada, s.544. ISBN 80-247-1303-9.
4. KVASNIČKA, Jan, 2003. *Trombofilie a trombotické stavy v klinické praxi*. 1. vydání, Praha: Grada Publishing, s.300. ISBN 80-7169-993-4.
5. PENKA, Miroslav et al., 2009. *Neonkologická hematologie*. 2.vydání, Praha: Grada Publishing, s. 248. ISBN 978-80-247-2299-3.

Vyhledávání proběhlo na základě těchto **klíčových slov**: trombofilie, leidská mutace, porodnické komplikace, těhotenství, tromboembolická nemoc.

K vyhledání odborných článků byly použity:

datáze - Bibliographia Medica Českoslova, SOLEN, PUBMED, MEDVIK, MEDLINE

vyhledávače - Google Scholar, Google

časopisecké zdroje - Česká gynekologie ISSN 1210-7832

Postgraduální medicína ISSN 1212-4184

Medicína pro praxi ISSN 1214-8687

Vnitřní lékařství ISSN 0042-773X

Na základě výše uvedených klíčových slov byla provedena rešerše v období od října 2012 až do února 2013. V databázích bylo nalezeno okolo 80 článků v anglickém jazyce a v českém jazyce bylo článků okolo 50. Po jejich prostudování bylo v práci použito 35 článků.

1 TROMBOFILIE

Trombofilie je vrozená nebo získaná porucha srážení krve. Charakteristická je svou zvýšenou tendencí k trombózám. Vrozená trombofilie se vyskytuje asi u 40 nemocných na 100 tisíc obyvatel a to je asi 5krát více než u hemofilie (Penka et al., 2009, s.157). Pro trombofilie je typický výskyt žilní nebo tepenné trombózy v mladém věku, kdy dochází k častým recidivám. Pro tyto trombózy je obvyklé, že se vyskytují na nezvyklých místech (Procházka et al., 2004a, s.12). V některých amerických člancích je trombofilie vysvětlována, jako dědičné onemocnění. Evropané trombofilii chápou spíše, jako obecnou náchylnost k trombózám (Penka et al., 2005, s. 7).

1.1 Historie trombofilií

Trombofilie byla v minulosti chápána spíše jako stav, který vede k hyperkoagulaci v žilním systému (Kvasnička, 2003, s.15). Bobek a Čepelák ve své sbírce v roce 1956 popisují žilní trombofilii jako: „ Celkové onemocnění, které je zapříčiněné změněnou reaktivitou organismu s porušenými regulativními mechanismy v procesu srážení krve.“ (1959, s.148). Později byly popisovány různé druhy inhibitorů koagulace a s tím bylo spojené odhalení jejich možného deficitu. Například objev deficitu antitrombinu v roce 1965. Dále byly zjištěny různé druhy genových mutací, jako v roce 1994 tzv. leidská mutace faktoru V a to R. Bertinou a společníky. V roce 1996 to byl S. Poort a společníci, kteří objevili mutaci protrombinu 20210G-A (Kvasnička, 2003, s.15).

1.2 Dělení trombofilií

Dělení trombofilií se různí podle autorů. Kvasnička dělí trombofilie na **vrozené** a **získané**. Vrozené trombofilie dále rozděluje podle **zvýšené koncentrace koagulačních faktorů** např. zvýšení protrombinu, dále podle **nedostatku inhibitorů koagulace** např. deficit antitrombinu, proteinu S a C a poté podle **mutací genu** např. FV Leiden. Získané trombofilie dělí podle zvýšení koagulačních faktorů např. FVIII, fibrinogenu aj. a dále na antifosfolipidový syndrom (Kvasnička, 2012,

s. 270). Kessler (2006, s.376) uvádí, že trombofilní stavy můžeme rozdělit na vrozené, získané a smíšené.

1.2.1 Vrozené trombofilie

V následující tabulce je uveden přehled vrozených trombofilií.

<i>Deficience inhibitorů</i>	<i>APCR - mutace f. V</i>	<i>ostatní</i>
antitrombin	f. V Leiden	protrombin 20210A
protein C	f. V Cambridge	dysfibrinogenemie
protein S	f. V Hong Kong	Stickyplatelet syndrom
		srpkovitá anémie

Tabulka 1 Přehled některých vrozených trombofilií (Kessler, 2006, s. 374).

1.2.2 Získané trombofilie

Mezi získané trombofilie můžeme zařadit operace nebo traumata s poškozením cévní stěny, protahované imobilizace, těhotenství a šestinedělí, užívání estrogenů, malignity, srdeční selhání aj. (Penka et al., 2005, s.7). Dále sem patří antifosfolipidový syndrom, který se vyznačuje pestrým klinickým obrazem a jeho patogeneza není dosud zcela objasněna (Kessler, 2006, s. 374).

1.2.3 Smíšené trombofilie

Kessler uvádí, že mezi smíšenou formu trombofilie patří hyperhomocysteinemie, získaná APC rezistence, zvýšení f. VIII, f. IX a fibrinogenu. Na vznik těchto poruch se podílejí faktory vrozené i získané. Jako příklad uvedeme hyperhomocysteinemii, kde vrozený faktor je mutace MTHFR a faktor získaný je deficience kyseliny listové a vitamínu B (Kessler, 2006, s. 376).

1.3. Nejčastější trombofilie

Seznam nejčastějších vrozených trombofilií v obecné populaci a v populaci s TEN je znázorněn v následující tabulce.

Vrozené trombofilie	Obecná populace (%)	Populace s TEN (%)
<i>F. V Leiden</i>	5	10-20
<i>deficit antitrombinu</i>	0,07-0,20	0,5-8
<i>20210 protrombin</i>	1,7-3	5-10
<i>deficit proteinu S</i>	0,03-0,20	1,3-5
<i>deficit proteinu C</i>	0,17-0,40	1,5-11,5

Tabulka 2 Nejčastější vrozené trombofilie (Brůhová, 2011, s.83).

Rezistence na aktivovaný protein C (mutace faktoru V - leidská)

Brůhová (2011, s. 83) v předešlé tabulce uvádí, že tato dominantně dědičná mutace FVL, patří mezi nejčastější. Riziko trombózy se u heterozygotní formy zvyšuje 3-8 krát a naproti tomu u homozygotní formy je riziko až 80krát vyšší. U pacientů, kteří mají jiné přidružené koagulopatie, například antifosfolipidový syndrom, se riziko TEN ještě více zvyšuje (Procházka et al., 2004a, s.14).

V roce 1993 ve Švédsku Dahlbäck poprvé popsal tzv. rezistenci na aktivovaný protein C (APC-R). Při tomto onemocnění dochází k bodové mutaci faktoru V, v tom místě, kde se na něho váže protein C. V řetězci faktoru V dochází k výměně glutaminu za arginin a tato záměna, pak způsobí rezistenci na aktivovaný protein-C. Vlivem toho dochází ke zvýšené náchylnosti k trombózám (Procházka et al., 2004a, s.14). APC-R mohou způsobit různé mutace např. Leidská, Cambridge, Hong Kong (Penka et al., 2009, s.160). APC-R je, ale nejčastěji způsobena právě Leidskou mutací a to až z 95% (Penka et al., 2005, s. 8).

Leidenská mutace FV byla poprvé popsána v roce 1994 R. Bertinou a spolupracovníky (Kvasnička, 2003, s.15). Krč, Hájek a Veselý uvádějí, že tato mutace vznikla před 21 000 lety a to je až po odchodu lidstva z Afriky a tedy po oddělení ras. To vysvětluje výskyt této mutace pouze u ras, které se vyvíjely na Blízkém východu a v Evropě. Leidenská mutace není riziková pro vznik arteriální trombózy a výskyt žilní trombózy je typický spíše v pozdějším věku. Jediným přínosem může být pro ženu to, že během porodu a v poporodním období, ji tato mutace může chránit před těžkým porodním krvácením (Krč, Hájek a Veselý, 2012, nestr.).

Deficit antitrombinu

Poprvé ho popsal roku 1965 Egeberg (Penka a Buliková, 2009, s.159). Deficit antitrombinu je onemocnění autozomálně dominantní a je způsoben množstvím bodových mutací, delecí a inzercí. Antitrombin dokáže inaktivovat jednak trombin, ale také faktory Xa, IXa, VIIa a plazmin. Svou zvýšenou vazbou na heparin je aktivace antitrombinu až 40 000 násobně zvýšena. U nosičů je pravděpodobnost rozvoje TEN 70 až 90%, což představuje v rámci vrozených koagulopatií největší riziko (Procházka et al., 2004a, s.14). Brůhová (2011, s.83) uvádí nízkou prevalenci, v obecné populaci to je 0,07–0,20% a v populaci s TEN 0,5–8%.

Mutace protrombinu

Mutace protrombinu patří po Leidenské mutaci k nejčastějším. Výskyt mutace je uveden v předchozí tabulce. Tento vrozený defekt byl popsán v roce 1996 Poortem a kol. Zvýšená hladina protrombinu je způsobena mutací genu, ve kterém dochází k záměně glutaminu za arginin, v pozici 20210 G-A (Karetová, 2007, s.356). Riziko trombózy je u této mutace asi 2,8krát vyšší než u zdravé populace (Penka a Buliková, 2009, s.160).

Deficit proteinu C

Protein C a protein S patří mezi inhibitory koagulace a společně můžou inaktivovat koagulační faktory V a VIII. Během koagulačního děje se protein C mění na APC. Nejčastěji se objevuje I typ, kdy se jedná o nedostatek proteinu C s nízkou hladinou antigenicity. Při postižení homozygotních jedinců, často dochází k masivním

trombózám u novorozenců (purpura fulminans), tento stav pak většinou končí letálně. Výskyt deficitu je asi 0,17-0,40% v obecné populaci (Karetová, 2007, s.356). Deficit může být i vrozený a to při snížené syntéze, při nedostatku nebo poruše metabolismu vitamínu K, při jaterních postiženích a podobně (Penka a Buliková, 2009, s.159-160).

Deficit proteinu S

Ve volné formě se tento protein S vyskytuje asi ze 40%, zbytek představuje formu vázanou (Procházka et al., 2004a, s.14). Volná forma působí, jako přirozený inhibitor. Defekt PS můžeme rozdělit na 3 typy podle aktivity volného a celkového proteinu. Prevalence v obecné populaci je 0,03-0,20 %. Ke snížení jeho hladiny dochází také při užívání antikoagulancií (kumarinů), hormonální antikoncepce, při těhotenstvím, onemocnění jater atd. (Karetová, 2007, s.356).

Antifosfolipidový syndrom (APS)

Tento typ trombofilie můžeme zařadit mezi získanou formu. Může vznikat primárně nebo sekundárně např. u maligních onemocnění, infekcích nebo při autoimunitních onemocněních (Karetová, 2007, s.356). Antifosfolipidové protilátky se naváží na trombocyty a tím je aktivují, tak dochází k vylučování tkáňového faktoru, PAI 1 a jiných prokoagulačních faktorů. Tímto se snižuje antikoagulační aktivita a hrozí vznik trombóz (Procházka et al., 2004a, s.15). Dále mohou nastat porodnické komplikace, jako například opakované potraty, úmrtí plodu, preeklampsie nebo insuficience placenty (Buliková a Crha, 2004, s.6-10). Ve středním nebo vysokém titru laboratorně nacházíme antifosfolipidové protilátky typu IgG nebo IgM, dále zde objevujeme lupus antikoagulans. Tyto výsledky však musí být prokázány 2krát v odstupu 6 týdnů (Procházka et al., 2004a, s.15).

Hyperhomocysteinemie

Jak už je uvedeno výše, tak hyperhomocysteinemie patří mezi smíšené formy trombofilie. Zvýšení homocysteinu může být zapříčiněno nedostatkem vitamínu B, při renální insuficienci, hypotyreóze, při léčbě metotrexátem nebo u kuřáků. U vrozené formy je zvýšení z důvodu defektu cystathion-beta-syntetázy nebo

polymorfismů MTHFR. Na metabolismu homocysteinu se podílí enzym MTHFR a právě jeho postižení může mít za následek zvýšení hladiny homocysteinu. Mezi časté polymorfismy můžeme uvést MTHFR C677T a A1298C (Karetová, 2007, s.356). Karetová (2007, s.356) uvádí že: „Polymorfismus MTHFR se neukázal být rizikovým faktorem žilní ani arteriální trombózy, na rozdíl od zvýšené hladiny homocysteinu“. Jeho hladina v plazmě by se měla pohybovat od 5 do 16 mol/l (Procházka et al., 2004a, s.14).

2 TROMBOFILIE A TĚHOTENSTVÍ

Venózní tromboembolismus, preeklampsie a syndrom opakovaných těhotenských ztrát, patří v současné době mezi nejčastější komplikace v těhotenství. Mezi rizikové faktory vzniku těchto komplikací můžeme zařadit trombofilie. Dalšími komplikacemi, které jsou spojené s trombotickými procesy, jsou IUGR a abrupce placenty a z toho plyne snížení placentární perfúze (Pabinger, 2008, s.130-134).

2.1 Změny hemokoagulace v těhotenství

Těhotenství je samo o sobě přirozeným hyperkoagulačním stavem, který může být vrozenými a získanými trombofiliemi zhoršen (Pabinger, 2008, s.130-134). Již v minulosti byl znám vrozený sklon k trombóze v graviditě. U těhotné ženy dochází ke změnám v hemokoagulaci od druhého gestačního měsíce. Zvyšuje se celkový objem krve a to zejména plazmy (o 50%), ale zároveň klesá koncentrace železa, kyseliny listové a vitamínu B12 (Krčová, Procházka a Slavík, 2001, s. 20). Křepelka uvádí, že v těhotenství dochází ke zvýšení těchto koagulačních faktorů- I, VII, VIII, IX, a X. Naopak se snižuje koncentrace f. XI a XIII a bez změny zůstávají f. II, V a XII. Zvýšenou sedimentaci způsobuje f. I (fibrinogen), jehož hladina stoupá, oproti netěhotným ženám, až o 50%. Dále dochází ke snížení aktivity inhibitorů koagulace a to zejména proteinu S. Vůči APC dochází ke snížení citlivosti a hladina aktivního PAI 1 se zvyšuje (Křepelka, 2007, s.52). Celkově dochází ke snížení aktivity fybrinolytického systému (Křepelka, 2005, s.364). K těmto změnám dochází zřejmě proto, že chrání organismus ženy před možným poporodním krvácením. K normalizaci hemokoagulace dochází asi 2 týdny po porodu (Křepelka, 2007, s.52). Tlak zvětšující se dělohy na vena cava inferior a vena iliaca, způsobuje venostázu v dolních končetinách a to také může přispět k trombóze (Krčová, Procházka a Slavík, 2001, s. 20).

2.2 Diagnostika trombofilií

Celoplošný screening trombofilie se u těhotných žen neprovádí (Procházka et al., 2004a, s.15). Indikace k tomuto vyšetření jsou různá. Například se provádí žen se dvěma a více potraty, při nitroděložním úmrtí plodu, u preeklampsie a IUGR, dále

při hluboké žilní nebo intraarteriální trombóze a u významně pozitivní rodinné anamnéze, spojené s TEN (Křepelka, 2007, s.52).

Laboratorním vyšetřením předchází důkladná anamnéza. Mimo standartní koagulační vyšetření se provádí řada dalších. ProCGlobal test určí poruchu proteinu C a S, dále zjišťuje rezistenci na APC nebo určí výskyt fosfolipidependentních protilátek. Pokud je test pozitivní, tak se přistupuje k vyšetření samotných zmíněných inhibitorů. Dále sem patří vyšetření antitrombinu a homocysteinu, kdy při hyperhomocysteinemii přistupujeme k průkazu mutace MTHFR. Genetické vyšetření se provádí na FVL a mutaci protrombinu (Penka et al., 2005, s.10). U antifosfolipidovém syndromu vyšetřujeme lupus antikoagulans a antifosfolipidové protilátky. Pokud je žena léčena antikoagulačními preparáty, tak se vyšetření neprovádí z důvodů zkreslení výsledků (Procházka et al., 2004a, s.15).

2.3 Léčba trombofilii

Těhotné ženy, které jsou nosičky trombofilního defektu, musí podstoupit takovou léčbu, která zabrání rozvoji TEN a jiných těhotenských komplikací (Křepelka, 2007, s.87-90). Dle klinického obrazu se podávají různé dávky antikoagulancií a to buď nízkomolekulárního (LMWH) nebo nefrakcionovaného heparinu (Procházka et al., 2004a, s.12-16). Užívání kumarinů (warfarinu) je v těhotenství kontraindikováno, jelikož přecházejí přes placentární bariéru a proto může dojít k poškození plodu. Léčba je nutná i v období šestinedělí, kdy je možno pokračovat v podávání heparinu nebo přejít na perorální antikoagulancia (warfarin). Warfarin do mléka přechází jen minimálně, proto je možné kojit bez omezení (Procházka, Procházková a Slavík, 2010, s. 133).

Dle Penky, Bindera a Dulíčka dochází k profylaxi LMWH po 38. týdnu těhotenství a poté se podává, také po dobu celého šestinedělí a to u těchto druhů trombofilii: u heterozygotní FV Leiden nebo u mutaci protrombinu. Naopak podávání LMWH po celou dobu těhotenství a šestinedělí se doporučuje u těchto trombofilii: u defektu antitrombinu, proteinu C a S, u antifosfolipidového syndromu a dále u mutací v homozygotní formě nebo u jejich kombinací. V případě MTHFR se doporučuje podávání kyseliny listové 5 mg/denně (Penka, Binder a Dulíček, 2013, s.34-36).

Buliková a Crha uvádějí, že léčba antifosfolipidového syndromu v těhotenství je zcela individuální a závisí hlavně na klinickém a laboratorním nálezu. Hlavními léčebnými prostředky jsou kortikoidy, aspirin a heparin. Kortikoidy se dříve používaly hojně, ale z důvodu vyššího výskytu komplikací (PROM, hypertenze...), se dnes využívají jen v přesně vymezených indikacích. Léčba kyselinou acetylsalicylovou ve většině studií neprokázala přesvědčivou účinnost, přesto je u tohoto syndromu hojně užívána. ASA se užívá před otěhotněním a poté následně celé těhotenství, v množství 75-100 mg /den (Buliková a Crha, 2004, s.6-10). Buliková a Crha uvádějí, že podávání heparinu při antifosfolipidovém syndromu je logické, jelikož úmrtí plodu je často zapříčiněno trombózou. Zároveň se, ale také zmiňují o tom, že kolem této léčby zůstává řada nevyřešených otázek. Mezi další postupy můžeme zařadit využití intravenózně podávaného imunoglobulinu, jehož účinnost však nebyla přesvědčivě prokázána. Imunoglobulin se většinou aplikuje, pokud selhává léčba heparinem a kyselinou acetylsalicylovou, nebo se objeví komplikace ze strany matky. U nejtěžších forem APS se využívá velkoobjemové plazmaferézy (Buliková a Crha, 2004, s.6-10).

3 PORODNICKÉ KOMPLIKACE SPOJENÉ S TROMBOFILIÍ

Trombofilie jsou spojeny se závažnými porodnickými komplikacemi. Mezi nejčastěji uváděné komplikace můžeme zařadit syndrom rekurentních těhotenských ztrát, předčasný porod, preeklampsii, eklampsii a HELLP syndrom, dále abrupci placenty, placentární insuficienci, intrauterinní růstovou retardaci a nitroděložní úmrtí plodu. Trombotickými procesy je nejvíce postižena placenta, ve které dochází k infarktům a nekrotickým změnám. V takto postižené placentě dochází k její insuficienci a to se nepříznivě projevuje na zdraví plodu a způsobuje chronickou hypoxii plodu (Křepelka, 2007, s.87-90). Vzhledem k závažnosti těchto komplikací, probíhá v současnosti mnoho studií v souvislosti s trombofilií a těhotenstvím (Procházka et al., 2004b, s.18). V následující tabulce jsou uvedeny různé druhy trombofilií a jsou dány do souvislosti s porodnickými komplikacemi.

TYP TROMBOFILIE	KOMPLIKACE TĚHOTENSTVÍ				
	<i>potraty</i>	<i>IUGR</i>	<i>preeklampsie</i>	<i>HELLP</i>	<i>abrupce placenty</i>
deficit antitrombinu	++	++	+	-	-
deficit proteinu C	+	++	+	-	-
deficit proteinu S	+	++	+	+	
dysfibrinogémie	+	+	-	-	-
APC-R	++	++	++	+	++
FVL	++	++	++	+	+
MTHFR C 677T	+	+	+	-	++
hyperhomocystinémie	+	+	++	++	++
PG20210A	+	+	+	-	-
antifosfolipidový syndrom	++	++	++	+	-
kombinace trombofilií	++	++	+	+	-

Tabulka 3 Projevy trombofilií v graviditě (Křepelka, 2007, s.87-90).

Stupeň příčinné souvislosti: ++ prokázaná souvislost, + pravděpodobná souvislost, - neprokázaná souvislost

3.1 Těhotenské ztráty

„1. potratem rozumí ukončení těhotenství ženy, při němž:

- a) Plod neprojevuje ani jednu ze známek života a jeho porodní hmotnost je nižší než 1000 g a pokud ji nelze zjistit, jestliže je těhotenství kratší než 28 týdnů,
 - b) plod projevuje alespoň jednu ze známek života a má porodní hmotnost nižší než 500 g, ale nepřežije 24 hodin po porodu,
 - c) z dělohy ženy bylo vyňato plodové vejce bez plodu, anebo těhotenská sliznice.
2. potratem rozumí též ukončení mimoděložního těhotenství anebo umělé přerušování těhotenství provedené podle zvláštních předpisů.“ (ÚZIS,2011).

Systematické studie odhalily, že přibližně 50 % těhotenství je přerušeno po implantaci, ale jen menšina z nich je klinicky diagnostikováno. Prevence opakujícího potratu pomocí antikoagulační léčby byla zhodnocena v řadě studií. Obvykle byl podáván heparin, nebo u některých žen byl ještě dodatečně podán aspirin. Ve všech studiích byl zaznamenán lepší výsledek v porovnání s dřívějšími kontrolami nebo předchozím těhotenstvím. Antifosfolipidové protilátky jsou široce přijaty, jako rizikové faktory pro těhotenství. Mohou způsobit potraty a to především ve druhém trimestru nebo mohou také zapříčinit odumření plodu. V roce 1996 byly publikovány první zprávy o přidružení mezi jinými formami trombofilie a opakujícími se těhotenskými ztrátami. Od té doby bylo provedeno mnoho studií zkoumající vliv trombofilií na těhotenství. Ve většině se tyto studie týkaly vztahů potratů k různým typům trombofilií (faktor V Leiden, protrombinu, MTHFR, deficit antitrombinu, a také deficit u proteinu S a C) (Pabinger, 2008, s.130-131). Největší studie byla provedena podle Rai et al., který zkoumal souvislost mezi faktorem V Leiden a opakujícími se těhotenskými ztrátami u více než 1.000 Kavkazských žen. Tato studie neprokázala sdružení opakujících se potratů s faktorem V Leiden, ale našel se výrazně větší počet žen se získanou APC-rezistencí ve skupině s recidivujícími potraty. Ani Carp et al. nemohli potvrdit zvýšené riziko potratů u trombofilních mutací. V metaanalýze o potratech a trombofiliích vyšly výsledky tak, že u nosičů FV Leiden se objevilo přibližně 2 nebo více potratů. Rey et al. samostatně analyzoval u faktoru FV Leiden recidivující fetální ztráty (OR = 2,0), nerecidivující fetální ztráty plodu (OR = 1,7) a ztrátu plodu po 19 týdnu těhotenství

(OR = 3,3). Podobně vysoké poměry šancí byly vypočteny pro nosiče protrombinu 20210 G / A variací (OR = 2,0 pro opakované ztráty plodu). V metaanalýze homozygotní MTHFR nebylo potvrzeno jako rizikový faktor. Nejvyšší OR (7,3) vyšlo pro deficit proteinu S, nicméně, údaje byly analyzovány pouze ze tří studií (Rai et al., Carp et al., Rey et al. In Pabinger, 2008, s.130-131). V následující tabulce jsou shrnuty výsledky jednotlivých studií, zabývající se potraty ve vztahu s trombofiliemi.

reference	patients controls	women	pregnancies	fetal loss	
		n	n	n	%
<i>Preston et al.</i>	AT	108	260	50	19.2
	PC	162	430	73	17.0
	PS	145	378	62	16.4
	factor V Leiden*	141	410	48	11.7
	controls	395	1019	124	12.2
<i>Meinardi et al.</i>	factor V Leiden†	228	654	107	16.4
	controls (relatives)	121	352	32	9.1
<i>Pabinger et al.</i>	factor V Leiden (all homozygous)	64	212	32	15
	Controls	52	118	14	12
<i>Tormene et al.</i>	factor V Leiden	65	191	31	16.2
	controls (relatives)	44	121	13	10.7
<i>Sanson et al.</i>	AT, PC, PS	60	188	42	22.3
	controls (relatives)	69	202	23	11.4
AT: antithrombin deficiency; PC: protein C -deficiency; PS: protein S- deficiency; *number of homozygous individuals not given; †15 homozygous					

Tabulka 4 „Pregnancy loss in women with thrombophilia and controls“ (Pabinger, 2008, s.131).

3.2 Preeklampsie a eklampsie

Jedná se o jednu z forem hypertenze v těhotenství, která se vyskytuje po 20.týdnu gestace. Křepelka a Verner (2005, s.366) uvádějí, že preeklampsie se vyskytuje v 6-8 % a eklampsie v 0,05 % ve vyspělých zemích. Cířrová má ve svém článku uvedeno, že preeklampsie se vyskytuje asi v 5-6 % těhotenství, a u žen které trpěly hypertenzí i před otěhotněním se vyskytuje ve 25 % (2008, s.23). Celosvětově na preeklampsii umírá 64 000 žen ročně a patří do tří nejčastějších úmrtí těhotné ženy. Častější výskyt je v rozvojových zemích a to hlavně z důvodů nutričních a infekčních (Cířrová, 2008, s.23). Eklampsie se v těchto zemích vyskytuje v rozmezí 1 ataka na 100-1700 porodů (Křepelka a Verner, 2005, s.366). V průmyslově vyspělých zemích jsou důvody spíše imunologické a genetické (Cířrová, 2008, s.24). Samotná etiologie preeklampsie i přes provádění různých studií, není ještě dosud přesně známa. Tradičně se, ale uvádějí různé teorie např. imunologická, genetická, o nedostatečné invazi trofoblastu aj. (Vokroj a Arnořtová, 2009, s.257-258).

3.2.1 Rizikové faktory

Etiologii sice neznáme, ale je nám známo několik stavů, při kterých se preeklampsie vyskytuje častěji. Preeklampsie je častější u primigravid, ale také u žen, u kterých je pozitivní rodinná anamnéza nebo samy toto onemocnění v minulém těhotenství prodělaly. Dále se častěji objevuje u vícečetných těhotenstvích, při onemocnění trofoblastu, pojivové tkáně nebo ledvin. Zásadně má také vliv diabetu nebo preexistující hypertenze (Cířrová, 2008, s.24). Čech uvádí, jako predispozici k preeklampsii věk těhotné a to před 18. nebo po 35. rokem života (Čech, 1999, s.208).

3.2.2 Příznaky

Křepelka uvádí, že mezi hlavní příznaky preeklampsie patří hypertenze, proteinurie a generalizované otoky. Krevní tlak má hodnotu nad 140/90 mmHg, nebo se zvyšuje diastolický tlak o více než 15 mmHg a systolický o více než 30 mmHg (Křepelka, 2005, s.365). U těžké formy jsou hodnoty krevního tlaku nad 160/110 mmHg.

Dalším příznakem je proteinurie, která má hodnotu nad 3g /24 hodin. U těžké formy preeklampsie je hodnota bílkoviny v moči nad 5g/24 hodin. Generalizované edémy se projeví, pokud váha těhotné stoupne více, jak o 10 %. Zatímco při střední formě preeklampsie se objevují otoky obličeje a končetin, tak u těžké formy vzniká i plicní edém. Jedním z nebezpečí těžké preeklampsie je to, že se může rozvinout až v eklamptický záchvat. Tento stav je charakteristický výskytem tonicko-klonických křečí. Tyto křeče vznikají buď náhle nebo častěji po předchozí těžké preeklampsii. Záchvat křečí může rozdělit do 4 fází. V první fázi, která se nazývá fáze prodromů, je žena neklidná, stáčí bulby ke straně, pociťuje nauzeu a zvrací, dále můžeme pozorovat záškuby faciálních svalů a zároveň má silné bolesti hlavy. Druhá fáze tzv. tonických křečí, se vyznačuje postižením svalů a to zejména zad a horních končetin, tímto vzniká epistotonus (tzv. boxerské postavení horních končetin). Klonické křeče se objevují ve třetí fázi, kdy se celé tělo zmítá v nekoordinovaných pohybech. V poslední fázi žena upadá do kómatu. Pokud není žena léčena, můžou se záchvaty opakovat a vznikne status eclampticus (Čech, 1999, s.207). Dalšími závažnými komplikacemi, které můžou nastat jsou: plicní edém, akutní selhání ledvin, abrupce placenty a poškození jater (Křepelka a Verner, 2005, s.366).

3.2.3 Prevence a terapie

V prevenci vzniku preeklampsie se doporučuje užívání aspirinu a antioxidantů- vitamin E a C. Některé studie ukazují příznivý vliv aspirinu, kde se ukázal snížený počet těžkých preeklamsií a prematurity. Avšak, jako běžná profylaxe se tyto léky nepoužívají z důvodu nedostatku provedených studií. Léčba preeklampsie spočívá jednak v konzervativní terapii a jednak v terapii, kdy dojde k ukončení těhotenství. (Binder, Salaj a Vavriková, 2004, s.145-146). Při chronické antihypertenzní terapii podáváme centrální alfa-agonisty: alfa-metyldopa (Dopegyt), kardioselektivní betablokátory: metoprolol (Vasocardin), blokátory kalciových kanálů: dihydropyridiny. Při akutní antihypertenzní terapii se léky podávají parenterálně. Podávají se hydrazinoftalaziny- Nepresol, léky blokující β_1 , β_2 a α_1 receptory- Trandate a při plicním edému nebo edému mozku se mohou použít diuretika- Furosemid. Důležitá je antikonvulzivní terapie. Podává se Magnesium sulfuricum 20% a benzodiazepiny- Apaurin (Měchurová a Andělová, 2013, s.45-47).

Podle stavu rodičky a plodu se indikuje ukončení gravidity a to buď vaginálně nebo císařským řezem (Binder, Salaj a Vavriková, 2004, s.145-146).

3.2.4 Vrozené trombofilie a riziko preeklampsie

Studie ukazují, že různé druhy trombofilií přispívají, buď méně či více, ke vzniku preeklampsie. Procházka et al. uvádějí, že při mutaci FV Leiden se studie, které se zabývají vznikem preeklampsie, velmi liší (2004b, s.20-21). Například Kupferminc et al., uvádějí riziko vzniku preeklampsie při nosičství FV-Leiden a to OR 4,6-5,3. Naopak Shaughnessy uvádí OR 1,0. Mutace protrombinu není příliš častá (prevalence 1-2 %). Riziko vzniku preeklampsie je mírné až středně vysoké, kdy Kupferminc et al. uvádějí OR 2,5-2,9. Polymorfismus C677T MTHFR většinou představuje mírné riziko pro vznik porodnických komplikací. Ve studii, která se zabývala u této mutace rizikem vznikem preeklampsie, uvádějí Kupferminc et al. OR 3,0, Grandone OR 2,0 a Powers OR 1,3 (Kupferminc et.al., Shaughnessy, Grandone, Powers In Procházka et al., 2004b, s.20-21).

3.3 Intrauterinní růstová retardace

Další porodnickou komplikací, která může být zapříčiněna trombofiliemi, je intrauterinní růstová retardace (z angličtiny-intrauterine growth restriction – IUGR). Dlouhá a Kučerová uvádějí, že: „Intrauterinní růstová restrikce (IUGR) je stav, při kterém plod nedosahuje svého růstového potenciálu. Do této skupiny jsou řazeny plody s váhovým odhadem pod 10. percentilem pro dané gestační stáří.“ (2009, s.533). Výskyt IUGR je 4-7 %, ale v rozvojových zemích je incidence 6 až 30%. Campbell a Thoms v roce 1977 rozdělili IUGR na symetrickou a asymetrickou. Symetrická růstová retardace se u hypotrofů vyskytuje ve 20-30 % a vyznačuje se tím, že při ultrazvukovém vyšetření jsou všechny měřené biometrické parametry stejně opožděné. Asymetrická IUGR se u hypotrofů vyskytuje ve 70-80 % a růstová retardace nejvíce postihuje játra a proto je nejmenší měřený obvod břicha (AC). IUGR může plodu způsobit závažné komplikace, jednak z důvodu předčasného ukončení těhotenství a také z důvodu strádání plodu v děloze (Dlouhá a Kučerová, 2009,s.534). „Růstově retardované plody porozené v termínu mají vyšší riziko mortality, rozvoje tranzientní tachypnoe, hypotermie, hypoglykémie,

polycytémie, hyperviskozity, hyperbilirubinémie a poruch imunitního systému, jejich růst i během dětství a adolescence zaostává oproti průměru v dané populaci.“ (Dlouhá a Kučerová, 2009, s.533).

Příčiny vzniku IUGR můžeme rozdělit na fetální, placentární a mateřské. Jedny z mateřských příčin jsou vrozené nebo získané trombofilie, které mohou způsobit cévní nedostatečnost (Procházka et al., 2004b, s.20).

Ve Švédsku byly provedeny studie vlivu FV Leiden na IUGR. V prospektivní studii vyšlo OR 0,8 a v retrospektivních studiích byl OR 2,4. (Procházka et al., 2004b, s.20-21). V metaanalýze, kterou provedli Alfirević, Roberts, Martlew zjistili, že vztah u mutace protrombinu a IUGR vykazuje riziko OR 5,7. Tato samá studie zkoumala i vztah MTHFR a IUGR a OR vyšla 5,0 (Alfirević, Roberts, Martlew, 2002, s. 12).

3.4 Abrupce placenty

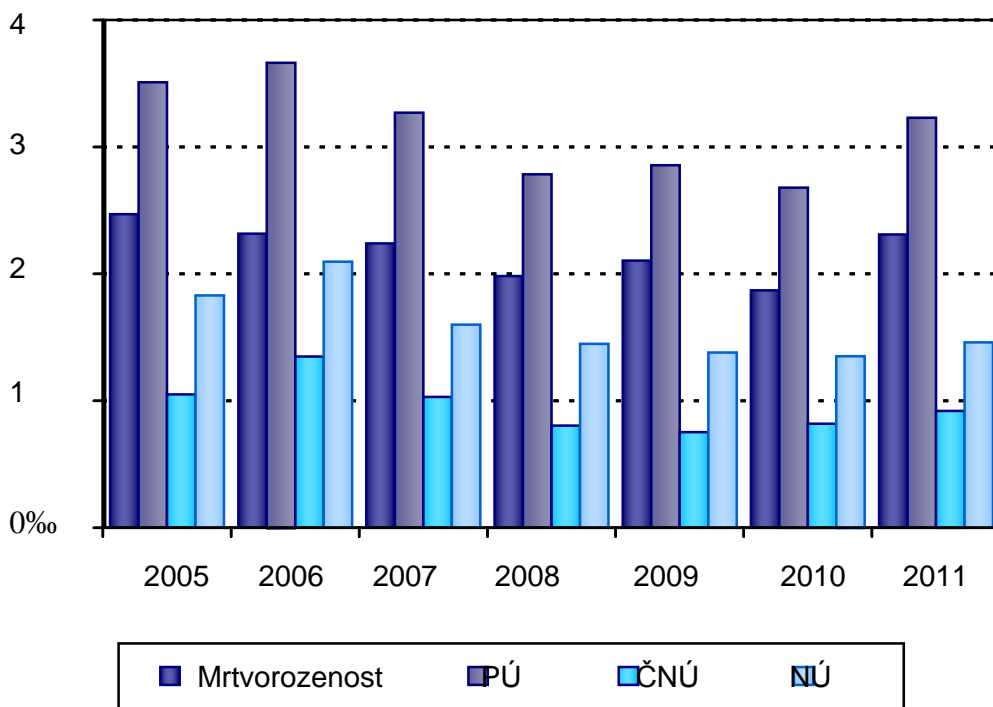
Pokud dojde k předčasnému odloučení placenty před porodem, tak se tento stav nazývá abrupce placenty. Předčasné odloučení placenty se vyskytuje v 0,5-3,5 %. Mezi možné příčiny vzniku této komplikace jsou uváděny: hypertenze, cukrovka, preeklampsie, drogy, kouření, traumata a placentární infarkty. Určité riziko představují také ženy, které mají vrozenou trombofilii nebo antifosfolipidový syndrom. Abrupce placenty se však může vyskytnout i u těhotných, které nemají potíže. Při této komplikaci se objevuje krvácení z rodidel, krvácení může být různé intenzity a spíše tmavé barvy. Pokud se však placenta odlučuje středem, tak žena krvácet vůbec nemusí. Dále těhotná pociťuje silné bolestivé kontrakce, které mohou přejít až v hypertonus dělohy. Plod je ohrožen akutní nebo chronickou hypoxií, která se může projevit bradykardií plodu. Pokud není stav řešen, tak matce hrozí diseminovaná intravaskulární koagulopatie, z důvodu vyplavování tromboplastických látek do oběhu. Pokud je plod nezralý a placenta je odloučena pouze v malé míře, tak se může zaujmout vyčkávací taktika s hospitalizací těhotné ženy. Častěji se však jedná o akutní příhodu, která se musí řešit rychlým ukončením těhotenství (Binder, Salaj a Vavriková, 2004, s.123-126).

Vztah trombofilii k abrupci placenty je následující. U heterozygotní formy FV Leiden Alfirević, Roberts, Martlew určili v metaanalýze OR 6,7 (Alfirević,

Roberts, Martlew, 2002, s. 12). Procházka et al. uvádějí, že provedli 2 studie na švédské a české populaci, kde zkoumali vliv FV-Leiden na abrupci placenty. U švédské studie vyšlo OR 1,5 95% CI (0,9-2,7) a u české bylo OR 2,61 95 % CI (1,14-5,94) (Procházka et al., 2004b, s.20-21). Alfitrević, Roberts, Martlew u mutace protrombinu ve své metaanalýze určily OR 28,9 95% CI (3,5-236,7). Dále také určili u hyperhomocysteinemie OR 3,5 95 % CI (1,5-8,1) (Alfirević, Roberts, Martlew, 2002, s. 12). Kupfermenc uvádí u MTHFR OR 2,0 (Kupfermenc et al., 1999, s. 11).

3.5 Syndrom mrtvého plodu

„Za živě narozené dítě je považován plod, který projevil po narození alespoň jednu známku života (dech, srdeční akce, pulzace pupečníku, aktivní pohyb svalstva) a má porodní hmotnost 500 g a vyšší nebo nižší než 500 g, přežije-li 24 hodin po porodu. Za mrtvě narozené dítě se považuje plod, který neprojevuje ani jednu známku života a má porodní hmotnost 1 000 g a vyšší. Pokud plod, neprojevující žádnou známku života, váží méně než 1 000 g, je ukončení těhotenství považováno za potrat.“ (ÚZIS, 2011).



Graf 1 „Perinatální a novorozenecká mortalita, ČR,2005–2011, ÚZIS ČR“ (ÚZIS,2011).

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Mrtvorozenost	2,47	2,32	2,24	1,98	2,10	1,87	2,31
PÚ	3,51	3,66	3,27	2,78	2,86	2,68	3,23
ČNÚ	1,05	1,35	1,03	0,80	0,75	0,82	0,92
NÚ	1,83	2,10	1,60	1,45	1,38	1,35	1,46

Tabulka 5 „Perinatální a novorozenecká mortalita, ČR, 2005–2011, ÚZIS ČR“ (ÚZIS, 2011).

Binder, Salaj a Vavriková uvádějí, že je mnoho příčin, které mohou způsobit intrauterinní úmrtí plodu. Mezi nejčastější příčiny úmrtí plodu můžeme zařadit placentární insuficienci, strangulace pupeční šňůrou, abrupce placenty, různé vrozené vývojové vady, dále infekce a také úrazy. Některé z těchto příčin mohou být zapříčiněny právě trombofiliemi. Pokud se úmrtí plodu neodhalí včas, tak u ženy může vzniknout sepse, plicní embolie nebo je ohrožena vykrvácením. Žena často přichází k lékaři, protože přestane cítit pohyby plodu, dále se může cítit unavená, pociťuje nevolnost a ochabnutí prsů. Na kardiokografu nenalézáme ozvy plodu a rozhodujícím vyšetřením je ultrazvuk, kde není přítomna srdeční akce. Jediným řešením je vyvolání porodu plodu (Binder, Salaj a Vavriková, 2004, s.132-133).

Procházka et al. uvádějí, že díky nízkému výskytu intrauterinního úmrtí plodu se špatně určuje vztah mezi trombofiliemi a této komplikace. Uvádějí však studii, ve které vyšlo pro heterozygotní formu FV Leiden OR 6,1 95 % (2,8-13,2) (Procházka et al., 2004b, s.21).

3.6 Vztah trombofilií k porodnickým komplikacím

V jakém rozsahu přispívají trombofilie, ke vzniku porodnických komplikací, se ještě zcela neví. Bylo provedeno mnoho studií, ale většinou pouze na malém vzorku šetřené populace nebo se výsledky liší, z důvodu různorodosti vyšetřovaných populací. Není znám ani mechanismus, kterým trombofilie ovlivňují porodnické komplikace (Procházka et al., 2004b, s.21). Procházka et al. uvádějí, že: „Je však možno na základě dnešních poznatků vyvodit, že nejsilnější asociace je mezi přítomností trombofilií a pozdních potratů, dále rizikem vzniku preeklampsie a IUGR.“ (2004, s.21). Důležitý je však fakt, že těžká preeklampsie může postihnout

i ženu bez trombofilie a bez dalších rizikových faktorů. Velmi důležitá, je otázka profylaxe nebo léčby trombofilií, kdy se ke každé ženě musí přistupovat individuálně v závislosti na její a rodinné anamnéze (Procházka et al., 2004b, s.21-22).

4 TROMBOTICKÉ STAVY V TĚHOTENSTVÍ

Normální těhotenství je charakterizováno četnými změnami v hemostatickém systému, vytváří se hyperkoagulační stav, který chrání rodičku, před těžkou ztrátou krve při porodu a zároveň se zvyšuje riziko žilní tromboembolické nemoci (Gorana et al., 2011, s.103). Skalická et al. (2002, s.273) uvádějí, že těhotné ženy mají 5 krát větší riziko TEN než ženy netěhotné. Gorana (2011, s.104) uvádí, že riziko venózní trombózy je u těhotných žen 4 - až 6 krát větší než u netěhotné populace. TEN je hlavní příčinou nemocnosti a úmrtnost během těhotenství a šestinedělí. Uvádí se také vysoký výskyt pozdních komplikací. Jednou z nich je posttrombotický syndrom, který výrazně zhoršuje kvalitu života (Gorana et al., 2011, s.104). Tromboembolická nemoc (TEN) patří mezi závažnou komplikaci v těhotenství a její výskyt se udává ve všech trimestrech stejně, ale největší riziko TEN je v poporodním období. Dnes se udává její výskyt na jeden, až dvě ataky na 1000 porodů (Krčová, Procházka a Slavík, 2001, s.21). Hluboká žilní trombóza má u netěhotných žen ve věku 15-44 let incidenci 5-10 případů na 100 000 žen za rok (Křepelka, 2007, s. 52).

Druhy trombofilií	Předporodní období (n = 89; 44.06%)	Poporodní období (n = 113; 55.94%)
<i>FV Leiden</i>	20	25
<i>FIIG20210A</i>	7	14
<i>AT, PC, PS deficiency</i>	11	3
<i>Combined thrombophilia</i>	10	4
<i>FXII deficiency</i>	0	1

Tabulka 6 Typy trombofilií u žen a výskyt TEN v předporodní a poporodní období (Gorana et al., 2011, s.106).

Závažnou komplikací hluboké žilní trombózy je plicní embolie, která se vyskytuje u 2,3 rodiček na 100 000 živě narozených dětí. Pokud se HŽT neléčí, tak je riziko mateřské mortality z důvodu plicní embolie až 15 % (Procházka, Procházková a Slavík, 2010, s.134). Vrozené nebo získané trombofilie jsou spojeny se zvýšeným rizikem TEN, v závislosti na typu trombofilie (Gorana et al., 2011, s.104).

Klinická situace	Relativní riziko TEN	Incidence případů TEN/100 žen
<i>zdravá žena ve fertilním věku</i>	1,0	0,008
<i>hyperhomocystinémie</i>	2,5	0,02
<i>PG20210A</i>	2,8	0,022
<i>PG20210A + COC</i>	15	0,12
<i>COC</i>	4	0,03
<i>FVL heterozygot</i>	7	0,057
<i>FVL heterozygot + COC</i>	35	0,285
<i>FVL heterozygot + PG20210A + COC</i>	20-50	0,16-0,4
<i>FVL homozygot</i>	80	0,51

Tabulka 7 „Riziko tromboembolické nemoci v různých klinických situacích“ (Křepelka, 2007, s. 52)

Vysvětlivky: TEN - tromboembolická nemoc, PG20210A - mutace genu pro protrombin, COC - kombinovaná orální kontracepce, FVL - mutace faktoru V leidská

V předchozí tabulce můžeme vidět, že riziko vzniku TEN se zvyšuje, pokud žena trpí nějakou formou vrozené trombofilie. Největší riziko představuje leidská mutace faktoru V u homozygota nebo při kombinaci více trombofilií.

4.1 Příčiny vzniku TEN v těhotenství

Na vznik žilních trombóz se uplatňuje tzv. Virchova triáda, do níž patří hyperkoagulace, zpomalený krevní průtok a poruchy krevní stěny. Tento stav popsal již v roce 1856 Rudolf Virchow. Všechny tyto faktory se v těhotenství uplatňují a proto je těhotenství pro vznik trombóz rizikové. Dalšími faktory, které mají na trombózu vliv jsou vrozené nebo získané trombofilie. Do získaných trombofilií můžeme zařadit věk nad 40 let, stavy po operaci, traumata, imobilizace, maligní a infekční onemocnění nebo těhotenství s šestineděním, užívání hormonální antikoncepce a stavy po prodělané trombóze. V neposlední řadě sem patří vrozené trombofilie, které nejenže zvyšují riziko TEN, ale také riziko gestačních komplikací (Brůhová, 2011, s.83).

4.1.1 Hyperkoagulace

Jak již je uvedeno v kapitole 2.1, tak koagulační a fibrinolytický systém je v těhotenství ovlivněn prokoagulačně (Procházka, Procházková a Slavík, 2010, s.134). Z toho vyplývá, že těhotenství je vlastně samo o sobě rizikové, pro vznik trombóz. Těhotenství se stává ještě rizikovější, pokud je žena nosičkou některé trombofilie. Brůhová ve své tabulce uvádí jednotlivé trombofilie a jejich riziko vzniku TEN.

RIZIKOVÉ FAKTORY	RELATIVNÍ RIZIKO
deficit proteinu C, S, antitrombinu	10 ×
mutace 20210A protrombin	3 ×
F. V. Leiden heterozygot	7 ×
F. V. Leiden homozygot	40 ×
hyperhomocysteinemie	2 ×
anamnéza HŽT	až 15 ×
gravidita	4-5 ×
úraz	20 ×
operace	4-5, 9 ×
hormonální antikoncepce	2-4 ×
HAK III. generace	(2-4) × 2

Tabulka 8 Relativní riziko HŽT u vybraných trombofilních stavů a rizikových faktorů (Brůhová, 2011, s.83).

Procházka, Procházková a Slavík (2010, s.133) uvádějí, že v průběhu života je riziko vzniku TEN u deficitu proteinu C a S okolo 50 %, v těhotenství je riziko u deficitu C 3-10 % a v šestinedělí 7-22 %. Deficit proteinu S má riziko vzniku TEN v těhotenství 0-6 % a v šestinedělí 7-22 %. Dále Procházka, Procházková a Slavík zmiňují mutaci protrombinu, kde uvádějí riziko vzniku trombózy 3-4 násobně. Leidenská mutace faktoru V patří mezi nejčastější trombofilie a riziko vzniku TEN se zvyšuje u heterozygotů 3-8 krát a u homozygotů je riziko až 80 násobné. U deficitu antitrombinu Procházka et al. uvádějí největší riziko vzniku TEN (Procházka, Procházková a Slavík, 2010, s.134). Gorana et al. ve svém článku upozorňují, že FV Leiden a mutace protrombinu jsou důležitými dědičnými

rizikovými faktory pro výskyt TEN během těhotenství nebo po porodu (Gorana a kol., 2011, s.106).

4.1.2 Venostáza

Až u 40 % žen se v těhotenství objevují varixy a to především v oblasti dolních končetin, vulvy a hemoroidálních žil. Varixy jsou typické svým rodinným výskytem. Na konci prvního trimestru se objevuje venostáza a svého maxima dosahuje ve 36.týdnu těhotenství, po porodu obvykle dochází k úpravě (Procházka, Procházková a Slavík, 2010, s.134). Dále v těhotenství dochází k poklesu tonu žilní stěny a to pod vlivem zvýšeného množství progesteronu (Skalická a kol., 2002, s.273). Procházka, Procházková a Slavík (2010, s.133) uvádějí že: „Cévní změny v těhotenství zahrnují také vazomotorickou nestabilitu, kongesci a proliferaci buněk endotelu“. K hluboké trombóze dolních končetin, také přispívá tlak gravidní dělohy na pánevní žíly (Skalická et al., 2002, s.273).

4.1.3 Poškození endotelu

Do Virchowí tridády patří poškození endotelu cév. Cévní stěna se skládá z buněk endotelových, hladkého svalstva a z fibroblastů. Endoteliální buňky jsou tvořeny receptory, tyto receptory jsou např. pro trombin, různé koagulační faktory, angiotenzin 2 aj. Tohle všechno ovlivňuje hemostatické pochody a vazomotoriku cév (Procházka, Procházková a Slavík, 2010, s.134). Procházka, Procházková, Slavík uvádí, že: „Endotelové buňky reagují na celou řadu hemodynamických signálů (pulsace, roztažení, proudění) a na signální molekuly, jako jsou cytokiny, bakteriální lipopolysacharidy, růstové faktory a trombin“ (2010, s.133). Na základě těchto podmětů dochází k řízení hemokoagulace a vazomotoriky (Procházka, Procházková a Slavík, 2010, s.134).

4.2 Klinické projevy TEN

Mezi typické příznaky hluboké žilní trombózy patří otok, bolest, zarudnutí a teplejší kůže v místě trombózy. V těhotenství jsou, ale tyto příznaky často zkresleny těhotenskými změnami. Například při trombóze vznikne edém dolních končetin a tento příznak může být zaměněn za ortostatické edémy, které jsou v těhotenství

běžné. Dále se může objevit bolest v lýtku a to z důvodu deficitu magnézia (Procházka, Procházková a Slavík, 2010, s.134). Procházka, Procházková, Slavík (2010, s.134) uvádějí, že mezi typické příznaky trombózy v těhotenství patří jednostranná bolest končetiny při došlápnutí, dorzální flexi nebo při palpaci, pak se může objevit subfebrilie, febrilie nebo meteorismus. V těhotenství je nejčastější lokalizací žilní trombózy levá dolní končetina a to asi v 90 %. Zatímco u netěhotných se trombóza vyskytuje zhruba v obou končetinách stejně (levá končetina 55 % a pravá 45 %). Tento rozdíl je kvůli důvodu tlaku pravé a. iliaca communis na levou ilickou žílu. Nejvíce je zatížena ileofemorální oblast, kde trombózy tvoří asi 72 %. V lýtku se trombóza objevuje v 9 % (Procházka, Procházková a Slavík, 2010, s.134). Gorana et al. (2011, s.107) uvádějí, že výskyt trombózy v levé končetině je v 83,2 % a taktéž uvádějí ileofemorální oblast, jako nejčastější místo, kde trombóza vzniká.

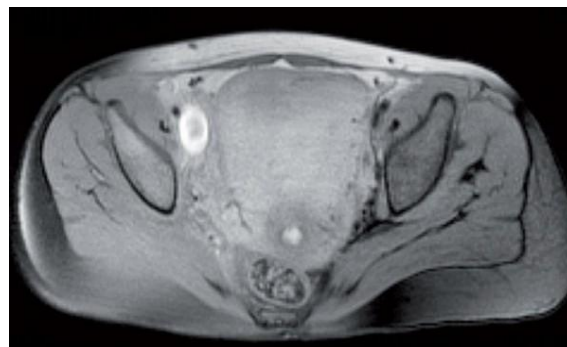
Při plicní embolii se vyskytují nespecifické příznaky, jako jsou tachypnoe či dyspnoe, tachykardie a bolest na hrudi. Tyto příznaky se však vyskytují i u třetí čtvrtin žen v normálním těhotenství (Skalická et al., 2002, s.273).

Gorana et al. (2011, s.107) ve své studii odhalili, že plicní embolie je častější u žen bez trombofilie. Zjistili, že iliofemorální lokalizace trombózy v těhotenství je spojena s vysokým výskytem trombofilii, a že k plicní embolii dochází většinou u pacientů bez trombofilie. Jedním z možných vysvětlení je v jiné struktuře trombů a v jiném připevnění na cévní stěny, kdy se u FV Leiden snižuje riziko jejich oddělení, které Bounameaux nazývá „FV Leiden paradox“ (Gorana et al., 2011, s.107).

4.3 Diagnostika TEN

Základem správné diagnostiky hluboké žilní trombózy a plicní embolie je důkladná anamnéza, zaměřená hlavně na příznaky. Důležité je také fyzikální vyšetření, kde se mimo jiné postižená končetina posoudí palpací a aspekcí (Brůhová, 2011, s.84). Mezi hlavní metodu, která diagnostikuje hlubokou žilní trombózu, patří dopplerometrická sonografie. Tato metoda slouží k vyšetření průtoku krve v cévách a díky ní dochází k diagnostice trombózy. Pokud se trombóza vyskytla v proximální části dolních končetin, tak je senzitivita a specifická ultrazvukového vyšetření okolo

100 %, u trombózy v lýtku je senzitivita 92,5 % a specifická 98,7 % (Procházka, Procházková a Slavík, 2010, s.134). Dále k diagnostice TEN používáme magnetickou resonanci, která se využívá hlavně při trombóze ilických žil a dolní duté žíly. Díky magnetické resonanci dojde k potvrzení či vyloučení diagnózy, ale také lze díky ní určit rozsah a případné stáří trombu (Procházka, Procházková a Slavík, 2010, s.134).



Krčová a kol. uvádějí, že k diagnostice trombózy je kontraindikována flebografie a další metoda

Obrázek 1 MR zobrazení trombózy hlubokého žilního systému levé dolní končetiny (Procházka, Procházková, Slavík, 2010, s.134).

pletysmografie je pro svou náročnost nevyužívána (Krčová, Procházka a Slavík, 2001, s.20). Procházka (2012, s.11) však uvádí, že pokud se diagnózu nepovede určit ani při flebografii pomocí magnetické rezonance, tak se přistupuje k provedení klasické konvekční flebografie. Brůhová (2011, s.84) ve své článku zmiňuje, že se flebografie využívá výjimečně, z důvodu často špatně přístupného vstupu pro podání kontrastní látky .

Brůhová uvádí, že z laboratorních testů neexistuje žádný, který by jednoznačně diagnózu hluboké žilní trombózy potvrdil. Při vyšetření hluboké žilní trombózy se využívá stanovení hladiny D- dimerů. Pokud test vykazuje negativní hodnotu, tak je trombóza nepravděpodobná. Jestliže test vyjde pozitivně, tak to však ještě neznamená potvrzení diagnózy a musí dojít k dalším vyšetřením (Brůhová, 2011, s.84). V těhotenství totiž dochází, již od počátku ke zvyšování hladiny D-dimerů (Skalická et al., 2002, s.273). Přesto vyhodnocení D-dimerů představuje v počáteční fázi trombózy, společně s klinikou a zobrazovacími metodami, důležitý diagnostický test (Procházka, Procházková a Slavík, 2010, s.134).

Při diagnostice plicní embolie se opět musíme zaměřit na důkladnou anamnézu, avšak její příznaky jsou málo specifické. Hlavními vyšetřeními při podezření na plicní embolii jsou EKG, astrup, rentgen hrudníku a ECHO. Na echokardiografu nalézáme plicní hypertenzi a dilatovanou a hypokinetickou pravou komoru. Největší přínos v diagnostice plicní embolie v těhotenství má spirální počítačová tomografie

(CT). Nejspolehlivější je při průkazu embolie ve větších cévách. Může se objevit i falešný negativní výsledek, ale to je pouze v 5 % (Procházka, Procházková a Slavík, 2010, s.134).

Procházka uvádí, že v diagnostice plicní embolie by se na prvním místě měl zhodnotit hemodynamický stav pacientky a udělat echokardiografické vyšetření, na druhém místě vyšetřit hluboké žíly pomocí sonografie. Dále se provádí vyšetření pomocí perfúzního scanu nebo angio CT vyšetření (Procházka, 2012, s.10).

Při diagnostice plicní embolie je často probírána otázka o poškození plodu radiačním zářením. Podle ACOG pokud není překročena dávka 5 radů, tak není zvýšené riziko vzniku vrozených vývojových vad, dále je však uvedeno, že dávka větší než 1 rad zvyšuje riziko vzniku leukémie z 1:3000 na 1: 2000 (Procházka, Procházková a Slavík, 2010, s.134). Ve svém článku Procházka uvádí, že radiační dávka pro plod nesmí překročit dávku do 0,05 Gy. Perfúzní scan a angio CT při vyšetření vysílají nízké dávky radiačního záření, proto jsou tyto vyšetření pro plod bezpečné (Procházka, 2012, s.10).

Skalická et al. uvádějí, že v několika studiích byl testován vliv radiace na plod do dávky radiačního záření 5000 mrad. Závěr studií ukázal, že : „Nebyl zjištěn signifikantní nárůst spontánních potratů, růstové nebo mentální retardace plodu, byl zjištěn nepatrný nárůst očních kongenitálních vad.“ (Skalická et al., 2002, s.274). Musíme však mít na paměti, že potenciální riziko radiace, kterému je vystavován plod, je menší, než riziko při neléčené plicní embolii (Procházka, 2012, s.10).

4.4 Terapie TEN

Při léčbě trombózy se v těhotenství využívají nefrakciované a nízkomolekulární hepariny (Procházka, Procházková a Slavík, 2010, s.134). Léčba standardními hepariny se nevyužívá z důvodu častých krvácivých projevů a pravidelných kontrol krve (Krčová, Procházka a Slavík, 2001, s.20). Warfarin, Pelentan a další kumariny, jak již je uvedeno v kap.2, jsou v těhotenství kontraindikovány (Skalická, 2002, s.274). Procházka uvádí, že v současné době je spíše upřednostňován nízkomolekulární heparin (LMWH) před nefrakciovaným heparinem (2012, s.10).

Při dlouhodobém podávání nefrakcionovaného heparinu je nevýhodou, nutnost laboratorního sledování a riziko vzniku trombocytopenie a osteroporózy (Skalická, 2002, s.274). U nefrakcionovaného heparinu trombocytopenie vzniká asi v 1-2 % pacientů, kdežto u LMWH je její výskyt ojedinělý. Při terapii LMWH je výhodou subkutánní podání 2 krát denně a není nutná každodenní kontrola účinnosti léku (Procházka, Procházková a Slavík, 2010, s.134). Dále Skalická et al. (2002, s.273) uvádějí, že riziko vzniku osteroporózy je u LMWH výrazně nižší než u nefrakcionovaného heparinu. Při léčbě LMWH je jeho dávkování řízeno podle aktuální hmotnosti pacientky a gestačního stáří dítěte. Mezi nežádoucí účinky těchto heparinů můžeme zařadit pálení v místě injekce (u nefrakcionovaného heparinu to je až v 80 %), dále bolesti hlavy, krvácivé projevy, osteroporózu a trombocytopenii (Procházka, Procházková a Slavík, 2010, s.134).

Pokud dojde k hluboké žilní trombóze těsně před porodem nebo je léčba antikoagulancii kontraindikována, tak jednou z metod léčby je zavedení kaválního filtru. K této metodě by se však mělo přistupovat jen tehdy, pokud riziko vzniku plicní embolie převyšuje riziko vzniku možných komplikací, vzniklých při zavedení filtru. Nevýhodou při zavádění filtru v těhotenství je, že děloha utiskuje infrarenální část dolní duté žíly. Tyto filtry jsou dočasné, obvykle na dobu 10-12 dnů a poté se vyjmají (Procházka, Procházková a Slavík, 2010, s.134).



Obrázek 2 Suprarenálně umístěný kavální filtr u pacientky těsně před porodem císařským řezem pro akutně vzniklou ileofemorální hlubokou žilní trombózu, kdy plná antikoagulační léčba byla kontraindikována (Procházka, Procházková a Slavík, 2010, s.134).

Pokud těhotná žena prodělala v graviditě hlubokou žilní trombózu, tak by léčba měla probíhat samozřejmě v akutním stádiu a poté (asi po 14 dnech) podávat profylaktické dávky celé těhotenství a ještě 6 týdnů po porodu. (Procházka, Procházková a Slavík,

2010, s.134). Antikoagulancia se musí vysadit 8 hodin před porodem a další aplikace je možná 3 hodiny po porodu (Penka, Binder a Dulíček, 2013, s.34-36). Antikoagulancia by se neměli podávat u žen, které zažily během těhotenství nebo v šestinedělí krvácivé stavy, dále by se mělo zvážit podávání u žen s diagnózou placenta previa a placenta accreta (Kesteven, Hanley a Loughney, 2012, s.78).

4.5 Prevence TEN v graviditě

Prevence TEN je důležitá z důvodu většího výskytu trombóz v graviditě a šestinedělí. Profylaxi v těhotenství můžeme rozdělit na medikamentózní a nemedikamentózní. Do nemedikamentózní prevence patří bandáž elastickými obinadly a punčochami, dále je důležitá časná mobilizace, cvičení a dostatečný pitný režim (Dulíček et al., 2006, s.2).

<i>Předcházející VTE a těhotenství</i>	<i>Preventivní opatření</i>
- jedna epizoda VTE při přechodné protrombotické dispozici	- laboratorní kontroly hemokoagulace, UZ, peripartálně a v šestinedělí profylaktické dávky LMWH či UFH
- příčinou vzniku VTE bylo těhotenství nebo orální antikoncepce a také při idiopatických příčinách VTE	- profylaktické dávky LMWH či UFH celé těhotenství (nejpozději od jeho druhé poloviny)
- jedna epizoda VTE spojená s klinicky závažnou trombofilií nebo pozitivní rodinnou anamnézou VTE	- profylaktické dávky LMWH celé těhotenství (nejpozději od jeho druhé poloviny), peripartálně doporučeno zvýšení dávky LMWH na střednědávkovaný nebo na mini- až střednědávkovaný UFH, v šestinedělí pokračovat v profylaktických dávkách LMWH
- mnohočetná epizoda VTE nebo dlouhodobá léčba PAK	- terapeutická dávka UFH či LMWH po celou dobu těhotenství, poporodní léčba PAK

Tabulka 9 Prevence VTE během těhotenství (Penka,Binder a Dulíček, 2013, s.34-36).

Medikamentózní metody jsou uvedeny v předchozí tabulce. Patří sem nefrakcionovaný heparin, nízkomolekulární heparin, pentasacharidy a perorální

antikoagulační terapie kumariny (Dulíček et al., 2006, s.2). Venofarmaka se často podávají, ale ne z důvodu profylaxe nebo léčby TEN, ale pouze jako léčba symptomatologická (Brůhová, 2011, s.85). Cílem této prevence je zmírnit výskyt TEN a možných porodnických komplikací (Dulíček et al., 2006, s.2).

4.6 Trombóza spojená s cestováním

Těhotné ženy si musí dávat větší pozor při dlouhých cestách v letadlech, autobusech nebo v autě. Může vzniknout tzv. cestovní trombóza, kterou poprvé popsal v roce 1954 americký profesor chirurgie John Homans. „Dnes je cestovní trombóza definována jako tromboembolická nemoc, která vznikla v průběhu dlouhé cesty nebo během 4 týdnů po ní“ (Musil, 2009, s.46). Trombóza se objevuje při letech, které trvají více jak 5 hodin. Frekvence výskytu cestovní trombózy je asi okolo 0,1 % případů v obecné populaci. Pokud se však u člověka vyskytne některý z rizikových faktorů, tak riziko cestovní trombózy samozřejmě stoupá (Musil, 2009, s.44). V následující tabulce jsou uvedeny rizikové faktory, mezi nich patří i těhotenství.

1.	Tromboembolická choroba v osobní anamnéze
2.	Těhotenství
3.	Aktivní nádor
4.	Žilní nedostatečnost
5.	Hormonální antikoncepce nebo substituce
6.	Vrozená trombofilie
7.	BMI nad 30 kg/m ²
8.	Osoby vyšší než 190 cm

Tabulka 10 „Rizikové faktory zvyšující pravděpodobnost vzniku cestovní trombózy“ (Musil, 2009, s.45).

Musil ve své práci uvádí studii LONFLIT 1, která zjistila výskyt trombózy při leteckém cestování trvajícím 10 hodin a více, pouze u výše uvedených rizikových skupin. Studie NZATT zjistila výskyt trombózy v 1 % u 1000 dobrovolníků s různým rizikem TEN, kdy délka cestování v letadle byla okolo 39 hodin (Musil, 2009, s.46).

Hlavní příčinou cestovní trombózy je dlouhé sezení, při kterém nedostatečně pracuje žilně-svalová pumpa. Z tohoto důvodu klesá žilní návrat a krev stagnuje v dolních končetinách a ty pak zvětšují svůj objem. Dalšími příčinami jsou dehydratace a relativní hypoxie při létání, kdy hypobarická hypoxie snižuje fibrinolýzu (Musil, 2009, s.45-46).

Mezi preventivní opatření, jak předcházet vzniku cestovní trombózy, patří procvičování končetin v hlezenním kloubu pomocí flexe a extenze nebo se v průběhu cesty procházet, cestovat ve volnějším oblečení, nekonzumovat během cesty alkohol nebo kofeinové nápoje. Dále se doporučuje použití kompresních punčoch a u rizikových skupin aplikace nízkomolekulárního heparinu (Musil, 2009, s.47). Zvláště v období těhotenství a šestinedělí je vhodné prokonzultovat s odborníkem případné podání nízkomolekulárního heparinu.

Musil ve svém článku uvádí, že riziko vzniku trombózy při dlouhém cestování je známé, ale z vědeckého hlediska to zatím ještě není dokázáno. Preventivní opatření by měli provádět všichni cestující, ale každý podle svého stupně rizika TEN (Musil, 2009, s.47-48).

ZÁVĚR

Bakalářská práce se zaměřuje na problematiku vrozených či získaných trombofilií a jejich vlivem na těhotenství. Pro zpracování byly na začátku stanoveny 4 cíle.

Prvním cílem bylo předložit poznatky o vrozených a získaných trombofiliích. Tento cíl je shrnut v první kapitole, která se nazývá trombofilie. V první části kapitoly je uvedeno, že vrozené trombofilie se vyskytují u 40 nemocných na 100 tis. obyvatel a to je asi 5 krát více než u hemofilie (Penka et al., 2009, s.157). Dále jsou v této kapitole rozděleny trombofilie na vrozené, získané a smíšené. Kdy mezi vrozené trombofilie můžeme zařadit deficienci inhibitorů antitrombinu, proteinu S a C, mutace faktoru V, protrombinu a dále dysfibrinogenemie. Do získaných trombofilií řadíme operace nebo traumata s poškozením cévní stěny, protahované imobilizace, těhotenství a šestinedělí, užívání estrogenů, malignity, srdeční selhání a antifosfolipidový syndrom. Do smíšené formy trombofilie patří hyperhomocysteinemie, získaná APC rezistence, zvýšení f. VIII, f. IX a fibrinogenu. V kapitole jsou také uvedeny nejčastější trombofilie a jejich stručný popis. Ukázalo se, že nejčastější vrozená trombofilie je rezistence na aktivovaný protein C, který je v 95 % způsoben Leidenskou mutací faktoru V (Penka et al., 2005, s. 8).

Druhý cílem bylo zjistit vztah trombofilií k těhotným ženám. Tímto cílem se zabývá druhá kapitola, s názvem trombofilie a těhotenství. Jsou zde zmíněny hemokoagulační změny, které se dějí během těhotenství. Důležité je, že v těhotenství dochází k vzestupu některých koagulačních faktorů a tím se zvyšuje riziko vzniku trombotických komplikací. U diagnostiky trombofilií je zásadní, že neprobíhá celoplošný screening. Testování probíhá pouze u rizikových žen, například, které prodělaly 2 a více potratů. Léčba trombofilií je individuální, podle druhu trombofilie. Nejčastěji se k léčbě používají nízkomolekulární nebo nefrakcionované hepariny. Warfarin je pro své teratogenní účinky na plod kontraindikován (Procházka, Procházková a Slavík, 2010, s. 133).

Třetím cílem bylo předložit poznatky o vztahu trombofilií k porodnickým komplikacím. Cíl je obsažen ve třetí kapitole, která se nazývá porodnické

komplikace spojené s trombofilií. V kapitole jsou uvedeny jednotlivé porodnické komplikace a je zde uvedeno, jak mají jednotlivé trombofilie na nich vliv. U těhotenských ztrát vyšlo největší riziko potratu u deficitu proteinu S. Preeklampsie a eklampsie je komplikace s výskytem 6-8 % (Křepelka a Verner, 2005, s.366). V kapitole jsou shrnuty jejich příznaky, rizikové faktory a léčba. Trombofilie mají na jejich vzniku určitý podíl, ale v jakém procentu se studie neshodují. Dále je uvedena IUGR, která se vyskytuje v 4-7 % (Dlouhá, Kučerová, 2009, s.531). Největší OR 5,7 vyšlo pro mutaci protrombinu a MTHFR, kdy OR bylo 5 (Procházka et al., 2004b, s.20-21). V této kapitole je také uvedena abrupce placenty, která se vykytuje v 0,5-3,5 % (Binder, Salaj a Vavriková, 2004, s.123-126). Největší spojitost této komplikace se dává do souvislosti s mutací protrombinu a mutací F V Leiden. Poslední komplikací je syndrom mrtvého plodu, ale ve spojitosti s trombofiliemi není dostatek informací.

Čtvrtým posledním cílem bylo předložit poznatky o trombotických stavech v těhotenství. Tímto cílem se zabývá poslední 4 kapitola, nazvaná trombotické stavy v těhotenství. Kapitola se zabývá příčinami vzniku TEN v těhotenství. Příčiny jsou rozděleny na: hyperkoagulace, poškození endotelu a žilní stáza. Z trombofilií má největší vliv na vznik TEN mutace F V Leiden, u heterozygotů se riziko zvyšuje 3-8 krát a u homozygotů až 80 krát. Další podstatný vliv má mutace protrombinu, kdy se riziko zvyšuje 3-4 krát a u deficitu C a S je riziko vzniku TEN až 50% (Procházka, Procházková a Slavík, 2010, s.134). V kapitole jsou dále uvedeny příznaky, diagnostika, prevence a léčba TEN. Poslední část se zabývá problematikou trombózy, která vzniká při cestování. Frekvence výskytu je 0,1% v populaci. U žen těhotných nebo nositelek trombofilních mutací je při dlouhém cestování velmi důležitá prevence (Musil, 2009, s.44).

Studie, které se zabývají problematikou vrozených a získaných trombofilií, se většinou ve svých výsledcích liší. Bohužel i přes provedení mnohých studií, ještě není zcela znám mechanismus působení trombofilií nebo rozsah působení na porodnické komplikace. Procházka et al. však ve své článku uvádějí, že nejvíce trombofilie ovlivňují pozdní potraty, preeklampsii a IUGR (2004b, s.21).

Cíle, které jsem si na začátku tvorby této bakalářské práce zadala, byly splněny. Během psaní této práce, jsem se dozvěděla spoustu užitečných a zajímavých informací. Poznatky v této práci mohou být využity nejen zdravotníky, ale informace mohou využít i těhotné maminky a nosičky všech trombofilních mutací.

POUŽITÁ LITERATURA

1. ALFIREVIĆ Z., D. ROBERTS a V. MARTLEW, 2002. Howstrongis the association betweenmaternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A sytematicreview. *European Journal of Obsterics & Gynaecology and Reproductive Biology* [online]. Roč.101, č.1, s. 6-14 [cit. 2013-01-23]. ISSN 03012115. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11803092>
2. BINDER, Tomáš, Petr, SALAJ a Blanka VAVRIKOVA, 2004. *Hematologické nemoci a poruchy v porodnictví a gynekologii*. Praha: TRITON, s. 222. ISBN 80-7254-540-X.
3. BOBEK, K. a V. ČEPELÁK, 1956. *Tromboembolická nemoc žilního původu*. Praha: St. zdrav. nakladatelství, s. 148.
4. BRŮHOVÁ, Hana, 2011. Hluboká žilní trombóza u mladých žen. *Medicína pro praxi*. Konice: Solen, roč. 8, č. 2, s. 83-85. ISSN 1214-8687. Dostupné také z: <http://www.medicinapropraxi.cz/>
5. BULIKOVÁ, Alena a Igor CRHA, 2004. Antifosfolipidové protilátky a antifosfolipidový syndrom v porodnictví. *Praktická gynekologie*. Brno: Medica Publishing, č. 1, s. 6-10. ISSN 1211-6645.
6. CÍFKOVÁ, Renata, 2008. Hypertenze u žen. *Postgraduální medicína*, Praha: Mladá fronta, roč. 10, mimořádná příloha, s. 19-28. ISSN 1212-4184.
7. ČECH, Evžen, 2006. *Porodnictví*. 2.vydání. Praha: Grada, s.544. ISBN 80-247-1303-9.
8. DLOUHÁ, Klára a Ivana, KUČEROVÁ, 2009. Intrauterinní růstová retardace v klinické praxi. *Postgraduální medicína*. Praha: Mladá fronta, roč. 11, č. 5, s. 531-538. ISSN 1212-4184.

9. DULÍČEK, Petr, PENKA, Miroslav, Tomáš BINDER a Vít UNZEITIG, 2006. Návrh antitrombotické profylaxe a péče o trombofilní stavy v gynekologii a porodnictví. *Vnitřní lékařství*. Praha: Ambit Media, roč. 52, č. S1, s. 58-62. ISSN 0042-773X.
10. GORANA, Mitic, 2011. Clinical Characteristics and Type of Thrombophilia in Women with Pregnancy-Related Venous Thromboembolic Disease. *Gynecol Obstet Invest* [online]. Č. 72, s. 103-108 [cit. 2013-01-23]. ISSN 1423-002X. Dostupné z:
<http://search.proquest.com/docview/898301589/13A3CF88576728B765C/2?accountid=16730>. DOI: 10.1159/000323828
11. JACOBSEN, A. F., A. DAHM, A. BERGREM, E.M. JACOBSEN a P. M. SANDSET, 2010. Risk of venous thrombosis in pregnancy among carriers of the factor V Leiden and the prothrombin gene G20210A polymorphisms A. F. Jacobsen et al Common thrombophilia and venous thrombosis in pregnancy. *Journal of Thrombosis & Haemostasis* [online]. Roč. 8, č. 11, s. 2443-2449 [cit. 2013-01-23]. ISSN 15387933. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04038.x
12. KARETOVÁ, Debora, 2007. Trombofilní stavy - indikace vyšetření, interpretace výsledků, dopady na preventivně-léčebné postupy. *Postgraduální medicína*, Praha: Mladá fronta, roč. 9, č. 4, s. 356-360. ISSN 1212-4184.
13. KESSLER, Petr, 2006. Trombofilní stavy. *Interní medicína pro praxi*. Březsko: Solen, roč.15, č. 9, s. 374-379. ISSN 1212-7299. Dostupné také z:
<http://www.internimedicina.cz/artkey/int-200609-0002.php>
14. KESTEVEN, P., J. HANLEY a A. D. LOUGHNEY, 2012. Pregnancy-associated venous thrombosis. *Phlebology* [online]. Roč. 27, č. 2, s. 73-80 [cit. 2013-02-08]. ISSN 02683555. Dostupné z:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22457307>. DOI 10.1258/phleb.2012.012S39

- 15.** KRČOVÁ, Věra, Martin PROCHÁZKA a Luděk, SLAVÍK, 2001.
Trombofilie a jiné stavy komplikující těhotenství. *Lékařské listy*, Praha: Ambit Media, roč. 50, č. 3, s. 19-21. ISSN 0044-1996.
- 16.** KŘEPELKA, Petr a Miroslav, VERNER, 2005. Kritické stavy v porodnictví. *Postgraduální medicína*, Praha: Mladá fronta, roč. 7, č. 4, s. 362-368. ISSN 1212-4184.
- 17.** KŘEPELKA, Petr, 2007a. Trombofilie a těhotenství. *Postgraduální medicína*, Praha: Mladá fronta, roč. 9, č. 1, s. 87-90. ISSN 1212-4184.
- 18.** KŘEPELKA, Petr, 2007b. Trombofilie a hormonální kontracepce. *Postgraduální medicína*, Praha: Mladá fronta, roč. 9, č. 1, s. 50-54. ISSN 1212-4184.
- 19.** KUPFERMINEC MJ. et al., 1999. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* [online]. Roč. 340, č.1, s. 9–13 [cit. 2013-01-23]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9878639>
- 20.** KVASNIČKA, Jan, 2003. *Trombofilie a trombotické stavy v klinické praxi*. Praha: Grada Publishing, s. 300. ISBN 80-7169-993-4.
- 21.** KVASNIČKA, Jan, 2012. Trombofilní stavy v porodnictví. *Postgraduální medicína*, Praha: Mladá fronta, roč. 14, č. 3, s. 270-273. ISSN 1212-4184.
- 22.** MĚCHUROVÁ A. a K. ANDĚLOVÁ, 2013. Hypertenze v graviditě - doporučený postup. *Česká gynekologie*. Praha: Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, roč. 78, supplementum, s. 34-36. ISSN 1210-7832.

23. MUSIL, Dalibor, 2009. Jak se vyhnout cestovní trombóze? In: *Léto v ordinaci praktického lékaře*. Olomouc: Solen, s. 44-48. ISBN 978-80-87327-14-2. Dostupné také z: <http://www.medicinapropraxi.cz/>
24. PABINGER, I., 2008. Thrombophilia and its impact on pregnancy. *Hämostaseologie*. Roč.28, č.3, s.130-134. ISSN 0720-9355.
25. PENKA, Miroslav et al., 2005. Trombofilie z hlediska diagnostiky a klinické závažnosti. *Postgraduální medicína*, Praha: Mladá fronta, roč. 7, č. 1, s. 7-12. ISSN 1212-4184.
26. PENKA, Miroslav et al., 2009. *Neonkologická hematologie*. 2.vydání, Praha: Grada Publishing, s. 248. ISBN 978-80-247-2299-3.
27. PENKA, M., T. BINDER a P. DULÍČEK, 2013. Antitrombotické zajištění těhotných žen podle rizika tromboembolické nemoci (TEN) - doporučený postup. *Česká gynekologie*. Praha: Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, roč. 78, supplementum, s. 34-36. ISSN 1210-7832.
28. PROCHÁZKA, Martin, Jana PROCHÁZKOVÁ a Luděk SLAVÍK, 2010. Antitrombotická terapie v graviditě. *Vnitřní lékařství*, Praha: Ambit Media, roč. 56, č. 2, s. 130-137. ISSN 0042-773X.
29. PROCHÁZKA, Martin, Jana PROCHÁZKOVÁ, Marek LUBUŠKÝ a Luděk SLAVÍK, 2004a. Trombofilní stavy v porodnictví: I. část. *Praktická gynekologie: moderní časopis pro gynekology a porodníky*. Brno: Medica Publishing, č. 4, s.12-16. ISSN 1211-6645. Dostupné také z: http://www.prolekare.cz/pdf?ida=pg_04_04_02.pdf

- 30.** PROCHÁZKA, Martin, Marie GEIEROVÁ, Jana PROCHÁZKOVÁ a Marek LUBUŠKÝ, 2004b. Trombofilní stavy v porodnictví: II. část. *Praktická gynekologie: moderní časopis pro gynekology a porodníky*. Brno: Medica Publishing, č. 6, s. 18-23. ISSN 1211-6645. Dostupné také z: http://www.prolekare.cz/pdf?ida=pg_04_06_04.pdf
- 31.** PROCHÁZKA, Pavel, 2012. Flebotrombóza v těhotenství. *Lékařské listy*, Praha: Ambit Media, roč. 61, č. 4, s. 11-12. ISSN 0044-1996.
- 32.** SKALICKÁ, Lenka et al., 2002. Trombóza a těhotenství: Hluboká žilní trombóza. *Kardiologická revue*, Brno: Medica Publishing and Consulting, č. 4, s. 273-275. ISSN 1212-4540.
- 33.** *Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR* [online]. Praha: Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky, © 2010-2013 [cit. 2013-04-01]. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/>
- 34.** *Ústav patologické fyziologie: Univerzita Palackého v Olomouci* [online]. Olomouc, 2012 [cit. 2013-03-24]. Dostupné z: <http://pfyziolffup.upol.cz/castwiki2/?p=1626>
- 35.** VOKROJ, Jiří a Libuše, ARNOŠTOVÁ, 2009. Preeklampsie - některé možnosti predikce. *Česká gynekologie*, Praha: Česká lékařská společnost J.E. Purkyně, roč. 74, č. 4, s. 256-261. ISSN 1210-7832.

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

- APC - aktivovaný protein C
APC-R - rezistence na aktivovaný protein C
APS - antifosfolipidový syndrom
ASA - kyselina acetylsalicylová
CT - počítačová tomografie
ČNÚ - časná novorozenecká úmrtnost
f. - faktor
FVIII - faktor VIII.
FVL - faktor V. Leidenský
HŽT - hluboká žilní trombóza
IUGR - intrauterine growth restriction
LMWH - low-molecular-weight heparin
MTHFR - methylenetetrahydrofolate reductase
NÚ - novorozenecká úmrtnost
PAI-1 - inhibitor aktivátoru plazminogenu typ 1
PAK - perorální antikoagulancia
PÚ - perinatální úmrtnost
TEN - tromboembolická nemoc
tzv. - takzvaný
UFH - unfractionated heparin
VTE - venózní tromboembolismus

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 Přehled některých vrozených trombofilií (Kessler, 2006, s. 374).	11
Tabulka 2 Nejčastější vrozené trombofilie (Brůhová, 2011, s.83).	12
Tabulka 3 Projevy trombofilií v graviditě (Křepelka, 2007, s.87-90).	19
Tabulka 4 „Pregnancy loss in women with thrombophilia and controls“ (Pabinger, 2008, s.131).	21
Tabulka 5 „Perinatální a novorozenecká mortalita, ČR, 2005–2011, ÚZIS ČR“ (ÚZIS, 2011).	27
Tabulka 6 Typy trombofilií u žen a výskyt TEN v předporodní a poporodní období (Gorana et al., 2011, s.106).	29
Tabulka 7 „Riziko tromboembolické nemoci v různých klinických situacích“ (Křepelka, 2007, s. 52)	30
Tabulka 8 Relativní riziko HŽT u vybraných trombofilních stavů a rizikových faktorů (Brůhová, 2011, s.83).	31
Tabulka 9 Prevence VTE během těhotenství (Penka,Binder a Dulíček, 2013, s.34-36).	37
Tabulka 10 „Rizikové faktory zvyšující pravděpodobnost vzniku cestovní trombózy“ (Musil, 2009, s.45).	38

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 MR zobrazení trombózy hlubokého žilního systému levé dolní končetiny (Procházka, Procházková, Slavík, 2010, s.134)..... 34

Obrázek 2 Suprarenálně umístěný kavální filtr u pacientky těsně před porodem císařským řezem pro akutně vzniklou ileofemorální hlubokou žilní trombózu, kdy plná antikoagulační léčba byla kontraindikována (Procházka, Procházková, Slavík, 2010, s.134)..... 36