

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích
Přírodovědecká fakulta

Rizika tromboembolického onemocnění u žen

Bakalářská práce

Marie Bártová

Školitel: MUDr. Ivan Vonke, MBA.

České Budějovice 2016

Bakalářská práce:

Bártová M., 2016: Rizika tromboembolického onemocnění u žen. [The risks of thromboembolic disease among women. Bc. Thesis, in Czech.] - 46 p., Faculty of Science, University of South Bohemia, České Budějovice, Czech Republic.

Annotation:

Thromboembolic disease is one of the most common cardiovascular diseases which includes deep vein thrombosis and pulmonary embolism. It is affected by genetic and acquired factors. The major risks of thromboembolic disease for women include inherited hypercoagulable states, pregnancy, repeated abortions or using hormonal contraception.

The first part of the thesis is focused on prevalence of thrombophilic states mutation FV Leiden and mutation G20210A prothrombin among women patients in hospital in České Budějovice a.s. in 2015. The second part of the thesis is focused on the knowledge of the risks of the thromboembolic disease among the women who use or used hormonal contraception.

.

Prohlašuji, že svoji bakalářskou práci jsem 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 bakalářské 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, 22. 4. 2016

.....
Marie Bártová

Poděkování

Své poděkování bych chtěla věnovat vedoucímu bakalářské práce panu MUDr. Vonkemu za odborné rady, vlídný přístup a trpělivost. Dále bych ráda poděkovala paní Mgr. Roučkové za ochotu a vstřícnost při absolvování odborné praxe, potřebné pro tuto práci. Dále děkuji rodině a kamarádům za neustálou podporu při celé době studia.

Obsah

ÚVOD A CÍL PRÁCE	1
1 PRINCIP KREVNÍHO SRÁŽENÍ	2
1.1 HEMOSTÁZA.....	2
1.1.1 Úloha krevních destiček:	2
1.1.2 Plazmatický koagulační systém:.....	4
1.2 INHIBITORY KREVNÍHO SRÁŽENÍ	5
1.2.1 Antitrombin III (AT):.....	5
1.2.2 Protein S (PS):	6
1.2.3 Inhibitor tkáňového faktoru (TFPI):	6
1.2.4 Protein C (PC):	6
1.3 FIBRINOLÝZA	6
1.3.1 Aktivátory fibrinolýzy:.....	6
1.3.2 Inhibitory fibrinolýzy:	7
2 PORUCHY HEMOKOAGULACE	7
2.1 TROMBÓZA	8
2.2 PLICNÍ EMBOLIE	8
3 RIZIKOVÉ FAKTORY	9
3.1 VROZENÉ RIZIKOVÉ FAKTORY	9
3.2 ZÍSKANÉ RIZIKOVÉ FAKTORY	11
3.2.1 Získané neovlivnitelné rizikové faktory:.....	11
3.2.2 Získané ovlivnitelné rizikové faktory:	12
3.3 VLIVY PROSTŘEDÍ	14
4 PROFYLAXE ŽILNÍ TROMBOEMBOLICKÉ NEMOCI	15
4.1 METODY TROMBOPROFYLAXE	16
4.1.1 Mechanické metody:.....	16
4.1.2 Farmakologická léčba:	16
5 MATERIÁLY A METODIKA:	19
5.1 ODDĚLENÍ HEMATOLOGIE	19
5.1.1 Správný operační postup v laboratoři.....	19
5.1.2 Principy konkrétních koagulačních testů	20
5.2 DOTAZNÍK.....	22

6 VÝSLEDKY	23
6.1 VÝSLEDKY LABORATORNÍCH VYŠETŘENÍ NA HEMATOLOGICKÉM ODDĚLENÍ.....	23
6.2 VÝSLEDKY LABORATORNÍCH VYŠETŘENÍ NA ODDĚLENÍ GENETIKY	25
6.3 VYHODNOCENÍ DOTAZNÍKU	27
7 DISKUZE	35
8 ZÁVĚR	39
9 SEZNAM CITOVANÉ LITERATURY	40
10 PŘÍLOHA	44
10.1 DOTAZNÍK.....	44
10.2 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	46

Úvod a cíl práce

Trombotické onemocnění nejen u žen je závažným onemocněním. Určitě v okolí každého z nás se najde člověk, který utrpěl ischemickou chorobu srdeční, trombózu v dolních končetinách či dokonce plicní embolii. U žen těmto onemocněním navíc předchází rizikové situace, které si mnohé z nich ani neuvědomují.

Napsáním své bakalářské práce sleduji shrnutí dosavadních znalostí o riziku tromboembolické nemoci (TEN) vyskytující se u žen. V bakalářské práci se budu snažit zaměřit na případná rizika spojená s užíváním hormonální antikoncepce. Tento způsob zábrany početí je v moderní době hojně užívaný. Jírová (2013) uvádí, že 51,6 % žen ve fertilním věku využívalo perorální kombinovanou HA během roku 2012. Užívání HA je pro moderní ženu pohodlnou zábranou pro zamezení otěhotnění. Mnoho z uživatelék HA si zvolí tento způsob zábrany početí z důvodů problémů s akné nebo z důvodu poruchy menstruačního cyklu. A to i přes rizika, která s užíváním HA podstupují. MUDr. Miroslav Havlín (2014) ve svém odborném článku zmiňuje incidenci tromboembolických příhod u žen ve fertilním věku 30 : 100 000. V 90 % jsou tyto příhody spojeny s hormonální terapií. Proto je i v této bakalářské práci poukázáno na přístup gynekologů k vyšetření pacientky, která se rozhodne užívat perorální HA.

Nicméně užívání kombinované HA nepředstavuje jediné možné riziko TEN u žen. Těmto rizikům předchází opakované potraty nebo gravidita, která je více riziková u žen s vrozeným trombofilním stavem.

V bakalářské práci uvádím incidenci trombofilních stavů (mutace FV Leiden, mutace protrombinu G20210A) u žen, které byly během celého roku 2015 vyšetřeny na oddělení hematologie a genetiky v nemocnici v Českých Budějovicích a.s. Právě včasnou diagnostikou těchto trombofilních stavů by se mohlo předcházet propuknutí tromboembolických onemocnění u žen, které se rozhodnou užívat HA nebo plánují těhotenství.

Podle čínských MUDrců je krev energií celého těla. Je proto důležité zajistit správnou integritu krevního oběhu a dbát na prevenci TEN onemocnění.

1 Princip krevního srážení

Tekutost a správné množství krve jsou nepostradatelnou složkou pro existenci živého organismu. Oddělení krve od vnějšího prostředí zajišťuje cévní stěna, která krvi brání před jejím unikáním (Pecka, 2004). Poškozením cévní stěny dochází ke kontaktu aktivních elementů krve s trombogenní extravaskulární tkání. Výsledkem procesů spojených s narušením cévní stěny jsou buď trombotické, nebo krvácivé stavy (Vojáček, Malý, 2004). V případě trombotických stavů je důležité včasné rozpoznání možného vzniku trombózy a předejít tak poškození cévy. Céva po prodělání trombózy už není schopna být ve stavu jako před tím (Kvasnička, 2003).

1.1 Hemostáza

Jedná se o systém krevního srážení, zajišťující zachování stálé integrity krevního oběhu. Ve většině případů se tento hemostatický mechanismus uplatňuje při poškození cévní stěny. Po dobu hojení rány se céva uzavře a následně se sraženina rozpustí. Někdy dochází ke srážení krve i bez narušení celistvosti cévy, vedoucí k závažným komplikacím (Pecka, 2004). Výsledkem je vytvoření nástěnné sraženiny (trombu), který je pak překážkou v průtoku krve krevním řečištěm. Má za následek ischemizace, nekrózy nebo venostázy v postižených orgánech a tkáních. Procesy krevního srážení zajišťuje systém krevních destiček, plazmatický systém faktorů a inhibitorů krevního srážení, fibrinolytický (plazminogen - plazmatický) systém, cévní stěna (endotely a subendotelové struktury) (Indrác et al., 2006). V současné době se prokázalo, že hemostáza sehrává určitou roli i v imunitní odpovědi nebo při metastázování zhoubných nádorů (Novotný, 2006).

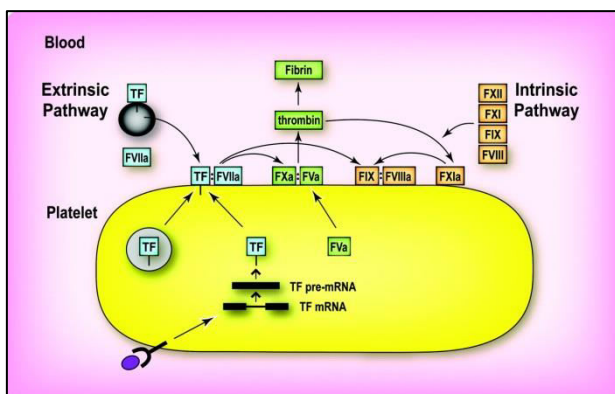
1.1.1 Úloha krevních destiček: Při poranění cévní stěny jsou krevní destičky (trombocyty) zodpovědné za vznik provizorní hemostatické zátky - bílého trombu. Jejich reakcí na změny v cirkulaci krve je adheze, změna tvaru, agregace a sekrece obsahu granul. Právě vznik bílého trombu zajistí reparaci v místě poškození cévy. Většinou se jedná o zacelení drobných trhlin cévní stěny v kapilárách a venulách (Trojan, 2003).

Adheze: Jedná se o okamžitou reakci krevních destiček na narušení kontinuity cévy. Tento komplexní děj se uskuteční díky dvěma hlavním makromolekulárním proteinům: kolagenu a von Willebrandovému faktoru (Trojan, 2003). Adheze destiček je zprostředkována díky vazbě receptoru kolagenu bazální membrány cévní stěny s receptory membrány krevních destiček (Indrác et al., 2006). Úloha kolagenu spočívá v aktivaci destiček, které jsou pak

schopny vzhledem k produkci ADP aktivovat další krevní destičky. Von Willebrandův faktor (vWF), syntetizován cévním endotelem, je zodpovědný za připoutání krevních destiček k místu poškození (Trojan, 2003).

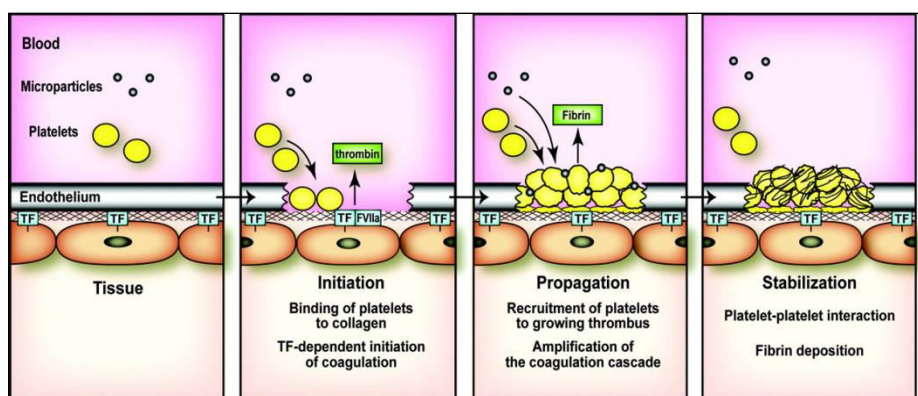
Změna tvaru krevních destiček: Adheze krevních destiček má za následek jejich změnu tvaru. Jejich tvar je kulovitý a dochází k vytvoření výběžků - filopoidií (Trojan, 2003). V této fázi dochází až k desetinásobnému zvětšení povrchu destiček (Pecka, 2006).

Agregace: Primární agregace je zprostředkována spojováním trombocytů přes jejich receptory na filopoidiích. K těsnějšímu přilnutí destiček dochází při sekundární agregaci. V této fázi vznikají nevratné změny v trombocytech, způsobené přeměnou kys. arachidonové na thromboxan TXA₂. Adheze ne vždy předchází agregaci. Vyvolání agregace způsobuje řada indukčních faktorů. Mezi tyto faktory patří: PAF (destičkový aktivační faktor), ADP, TXA₂, kolagen, adrenalin, trombin, serotonin, vazopresin, kys. arachidonová, a další. V případě navázání již zmíněných aktivátorů na membránové receptory destiček nastane konformační změna, která umožní vazbu fibrinogenu. Jedna destička představuje až 40 000 vazebných míst pro fibrinogen. Tento proces zajišťuje glykoproteinový komplex GP IIb/IIIa. Jedná se o receptor trombocytů, uvolněný při adhezivní reakci. Po aktivaci destiček dochází ke zvýšení afinity receptoru pro domény nejen fibrinogenu, ale i vWF, trombospondinu a fibronectinu (Pecka, 2006). V případě aktivace zprostředkované silnými aktivátory, mezi něž řadíme kolagen, TXA₂, trombin, dochází k degranulaci krevních destiček. Obsah uvolněný z granul destiček má výrazné proagregační účinky (Indrák et al., 2006). Zvětšuje se plocha, na níž následně probíhá interakce koagulační kaskády (Obr. 1). Tato interakce je podporována negativním nábojem fosfolipidové membrány na povrchu destiček. Povrch krevních destiček je tak připraven k reakci s koagulačními faktory (Vojáček, Malý, 2004).



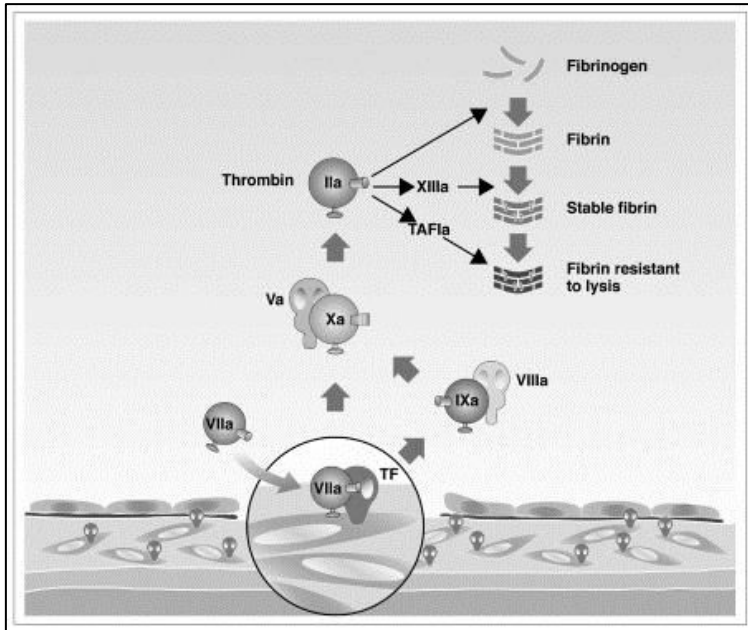
Obr. 1: Úloha krevních destiček při procesu hemokoagulace (převzato z Mackman, Tilley, Key, 2007)

1.1.2 Plazmatický koagulační systém: Primární hemostatická zátka, tvořená pouhým agregátem krevních destiček, je při procesech koagulace zpevněna fibrinovou sítí (Obr. 2). Tato síť vzniká interakcí buněčných a humorálních složek v krvi (Indrák et al., 2006). Plazmatický koagulační systém představuje soubor enzymatických reakcí, kdy dochází k přeměně tekuté krve v nerozpustný gel. Hlavní roli zde hrají koagulační faktory (Trojan, 2003). Faktory (II, VII, IX, X, XI, XII, prekalikrein) s enzymatickou aktivitou po jejich rozštěpení, mají ve svých aktivních místech serin, tudíž se řadí mezi serinové proteázy. Tvorbu koagulačních komplexů zajišťují kofaktory, mezi které řadíme faktory (VIII, V, molekulární kininogen, fibrinogen) (Pecka, 2004). Dle pořadí jejich objevení se označily římskými číslicemi. V případě jejich aktivní formy se k římské číslici přidává malé písmeno a (Obr. 1) (Trojan, 2003).



Obr. 2: Tvorba zátky při narušení cévní stěny (převzato z Mackman, Tilley, Key, 2007)

V místě poškození endotelie cév (Obr. 2) dochází ke styku krevních destiček s kolagenem a plazmatického faktoru FVII/FVIIa s TF (tkáňovým faktorem). Primárním aktivátorem koagulační kaskády je vytvořený komplex FVIIa/TF, který je také označován jako aktivátor zevní cesty koagulační kaskády. S následným nahromaděním dalších krevních destiček do místa poškození dochází k amplifikaci hemokoagulačního mechanismu spojeného s FVIII a FIX, což představuje vnitřní cestu krevního srážení (Obr. 1) (Mackman, Tilley, Key, 2007). Aktivní komplex TF/FVIIa (Obr. 3) zajistí přeměnu FX na jeho aktivovanou formu FXa za účasti Ca^{2+} a PI. Úlohou koagulačního faktoru FXa je aktivace FV na FVa, který je nezbytný pro vytvoření protrombinázy. Díky protrombináze dochází ke štěpení protrombinu na trombin (FIIa) (Obr. 3), který pak zajistí přeměnu z fibrinogenu na fibrin (FIa) (Pecka, 2004). Fibrin poté zajišťuje finální stabilizaci výsledného destičkového trombu (Mackman, Tilley, Key, 2007).



Obr. 3: Aktivace koagulace komplexem VIIa/TF (převzato z Previtali et al., 2011)

Bylo prokázáno, že ke vzniku trombu v tepnách přispívá ruptura aterosklerotického plátu spojená s narušením cévní stěny. Naopak u vznikajícího trombu v žilách hrají důležitou roli malé částice TF, které nejsou spojené s narušením cévní stěny. Řešením, jak předejít vzniku trombu v cévě a vyhnout se tak závažným zdravotním komplikacím, by mohla být právě inhibice komplexu TF/VIIa, který je jeho hlavní příčinou (Mackman, Tilley, Key, 2007).

1.2 Inhibitory krevního srážení

Mezi nejdůležitější přirozené inhibitory krevního srážení řadíme antitrombin III, Protein C (PC), Protein S (PS). Jejich činností dochází k inaktivaci koagulačních faktorů, což brání vzniku trombu (Sallah, 1997). PS i PC vyžadují ke své syntéze vitamín K a podobně jako antitrombin jsou tvořeny v játrech (Penka, 2003).

1.2.1 Antitrombin III (AT): Je hlavním inhibítorem trombinu (FIIa) v plazmatickém koagulačním systému. Jeho aktivitu podporuje přítomnost heparinu (Penka, 2003). Asi v 1 % případů u pacientů s hlubokou žilní trombózou, byl zjištěn deficit AT. V takovém případě už se jedná o závažnou fázi onemocnění, která končí vniknutím uvolněného trombu do plic tzv. embolií plic. Výraznému riziku jsou vystaveny gravidní ženy nebo ženy užívající hormonální antikoncepci (HA), u kterých byl zjištěn pokles hladiny AT v krvi. Je prokázáno, že užívání hormonů obsažených v HA výrazně snižuje hladinu AT a podněcuje tak vysoké riziko vzniku trombózy (Kvasnička, 2003).

1.2.2 Protein S (PS): Tvoří nezbytnou složku pro funkci proteinu C. S nedostatkem PS dochází k nedostatečné aktivaci proteinu C, tudíž ke špatné regulaci inhibice koagulačního systému. V novějších studiích je dokonce potvrzeno, že PS jako kofaktor, hraje důležitou roli nejen pro PC, ale i pro inhibitor tkáňového faktoru (TFPI). V těhotenství, kdy je hodnota PS nižší, byla potvrzena i nižší účinnost TFPI. Dědičná či získaná deficiencie PS tedy souvisí i s nižšími hodnotami TFPI (Tardy-Poncet et al., 2012).

1.2.3 Inhibitor tkáňového faktoru (TFPI): Tento antikoagulační protein je exprimován buňkami endotelu i krevními destičkami. Snaží se inhibovat koagulační kaskádu už v místě iniciace, kdy se tvoří komplex tkáňového faktoru s FVIIa při aktivaci koagulace vnější cestou. Vzhledem ke specifickému obsahu 9 aminokyselin se dokáže vnější vazbou navázat na koagulační faktor FVa a znemožní tím protrombináze přeměnu na trombin (Mast, 2016).

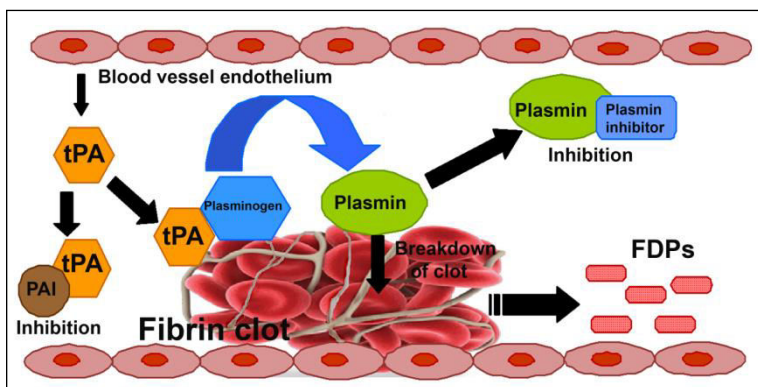
1.2.4 Protein C (PC): Představuje specifický inhibitor pro koagulační faktory FV a FVIII. Následnou aktivací PC (APC) dochází k rozštěpení zmíněných faktorů krevního srážení. K takovéto aktivaci je potřeba kofaktoru PS. K nejúčinnější aktivaci PC dochází v momentě vazby PC s endotelovou bílkovinou trombomodulinem. Zvyšuje se jeho inhibiční aktivita až sto tisíckrát. Naopak APC rezistenci (APC - R), kdy nedochází k přirozené inhibici, představuje např. Leidenská mutace faktoru FV (Penka, 2003).

1.3 Fibrinolýza

Sraženina, vzniklá přeměnou fibrinogenu na nerozpustný fibrin při hemostatických procesech, musí být fibrinolýzou odstraněna. Hlavními složkami fibrinolýzy jsou plazminogen (PA), plazmin, aktivátory plazminogenu a inhibitory (Trojan, 2003). Aktivátory plazminogenu vyvolají jeho proteolytické štěpení s následnou konverzí na aktivovanou formu plazmin.

1.3.1 Aktivátory fibrinolýzy: Nejvýraznějšími aktivátory plazminogenu jsou tkáňový aktivátor plazminogenu (tPA) a urokináza - aktivátor plazminogenu (uPA). Oba aktivátory jsou typické pro zevní aktivaci PA. Naopak méně významnou vnitřní aktivaci zajišťuje plazmatický koagulační faktor FXII, prekalikrein i vysokomolekulární kininogen (Penka, Tesařová, 2011). tPA, obsažený v endotelii cév, dosáhne svého účinku v momentě nasednutí na fibrin (Obr. 4). V případě neaktivní formy uPA, jemuž chybí fibrinová vazebná aktivita, dochází k aktivaci plazminu během cirkulace uPA krevním řečištěm (Bhattacharjee, Bhattacharyy, 2014).

Z obrázku (Obr. 4) je patrná činnost plazminu, která spočívá v degradaci fibrinu na tzv. fibrinové degradační produkty (FDPs) (Trojan, 2003). Klinicky významné je zvýšené množství degradačních produktů, což při diagnóze může signalizovat např. Diseminovanou intravaskulární koagulopatii (DIC) nebo hlubokou žilní trombózu (Bhattacharjee, Bhattacharry, 2014). Za normálních podmínek jsou FDPs odstraněny s pomocí jater a buněk mononukleárního fagocytárního systému z krevního oběhu. Činností fibrinolytického systému je tak zaručeno obnovení průchodnosti krve cévami (Trojan, 2003).



Obr. 4: Úloha aktivátorů PA v přeměně plazminogenu na plazmin a následná degradace fibrinové zátky v krevním řečišti (převzato z Bhattacharjee, Bhattacharry, 2014)

1.3.2 Inhibitory fibrinolýzy: Bez regulace aktivace plazminu by mohly nastat závažné komplikace v podobě krvácení. Proto jeho volná forma vytváří se svým inhibitem α_2 -antiplazminem neaktivní komplex (Bhattacharjee, Bhattacharry, 2014). Procesu fibrinolýzy se účastní i další inhibitory. Mezi ty nejdůležitější se dále řadí inhibitor aktivátoru plazminogenu (PAI), který zabraňuje předčasnému rozpouštění primární hemostatické zátky (Trojan, 2003). Další inhibitor je TAFI- trombinem aktivovaný inhibitor fibrinolýzy. Jeho činnost spočívá v odštěpení lyzinu z fibrinu, představující vazebné místo pro plazminogen a jeho aktivátory. Důsledkem je znemožnění konverze plazminogenu na plazmin, s čímž souvisí nižší účinnost fibrinolytického systému. (Penka, Tesařová, 2011).

2 Poruchy hemokoagulace

Hemokoagulace představuje složitý mechanismus aktivačních a inhibičních procesů, jejichž rovnováha je nezbytná pro zajištění integrity cévního systému. Narušením této rovnováhy mohou nastat dvě život ohrožující situace. Hyperkoagulační stav (trombofilie), s predispozicí ke tvoření intravaskulárních trombů, nebo hemoragie (krvácení) (Urbánková et al., 2002). Od roku 1856, kdy byla poprvé definována Virchowa trias patologem Rudolfem

Virchowem, se stanovila 3 základní kritéria pro vznik žilní trombózy. Tvoří ji v první řadě poškození cévní stěny, zpomalení (stáza) krve a zvýšená srážlivost (hyperkoagulace) krve (Vojáček, Malý, 2004). V poslední době se věnuje větší pozornost kombinaci stázy s hyperkoagulací, která je více kritickou pro vznik žilního tromboembolického onemocnění. Souvislost s tímto tvrzením je podložena výzkumy, které se zaměřují na rizikové faktory a jejich mechanismy pro vznik žilní či arteriální trombózy (Previtali et al., 2011).

2.1 Trombóza

Po ischemické chorobě srdeční a cévní příhodě mozkové je tromboembolická nemoc třetím nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním (Dulíček, Kalousek, Malý, 2002). Pojmem trombóza se označuje onemocnění, ovlivněné anatomickými, vnějšími a především genetickými vlivy. Dle převažujícího vlivu ji rozdělujeme na vrozenou nebo získanou. Její predispozicí je tzv. trombofilie, což je stav, který vede ke vzniku žilní (venózní) nebo arteriální trombózy (Trenor et al., 2011). Vznik hluboké žilní trombózy je spjat se změnami v koagulaci a stázou krve. Arteriální trombózu vyvolávají aterosklerotické procesy, narušující endotel v cévách, v kombinaci s agregací a následnou aktivací krevních destiček (Kvasnička, 2003). Rizikové faktory žilní trombózy se od rizik arteriální trombózy z většiny liší. Vznik arteriální trombózy podporuje např. kouření, hypertenze, diabetes mellitus, porucha metabolismu lipidů aj. Tento typ trombózy je méně častý. (Indrák et al., 2006). Výskyt hluboké žilní trombózy je závislý na věku a přidružených rizikových faktorech. Prevalence TEN se udává 1 : 1 000. Ve věku nad 75 let je pravděpodobnost výskytu TEN vyšší (1 : 100). Naopak u mladší věkové kategorie se TEN vyskytuje vzácněji (1 : 10 000). Výjimkou u mladší věkové kategorie jsou ženy, u nichž zvyšuje riziko vzniku TEN např. těhotenství nebo užívání hormonální antikoncepce (Brůhová, 2011).

2.2 Plicní embolie

Plicní embolie (PE) vzniká nejčastěji jako důsledek ucpání plicních tepen trombem. Tento trombus, předem vytvořený v žilním systému nebo v pravém srdci, se po jeho uvolnění dostává krevním řečištěm do oblasti plic, kde dochází k již zmíněné obstrukci a následně embolizaci plic. Jedná se tedy o trombózu spojenou s většími zdravotními komplikacemi, ohrožujícími pacientův život. Incidence tohoto závažného onemocnění se udává kolem 0,8 - 2 případů na 1 000 obyvatel za rok. Vzhledem k propojenosti hluboké žilní trombózy (HŽT) a PE jsou rizika vzniku obou TEN stejná (Talafa, Pastucha, Pavlas, 2010).

3 Rizikové faktory

3.1 Vrozené rizikové faktory

Zvýšená predispozice k propuknutí venózní trombózy je u vrozené trombofilie podmíněna geneticky (Indrák et al., 2006). Projevem je např. rezistence koagulačních faktorů k jejich inhibitorům. Řada z nich vzniká záměnou jediné aminokyseliny za jinou, čímž dochází ke změně funkce celého vzniklého proteinu (např. koagulačního faktoru).

Příkladem je **Leidenská mutace** (Kvasnička, 2003). Jedná se o rezistenci koagulačního faktoru V k jeho inhibitoru - aktivovanému proteinu C. Genetická podstata této rezistence spočívá v neschopnosti jedné z alel faktoru Va proteolyticky se štěpit po vlivu aktivovaného proteinu C (Khan, Dickerman, 2006). Důvodem je záměna aminokyseliny (arginin za glutamin) způsobena bodovou mutací v místě 506 (FV R560Q) (Kashif, 2015). K záměně dochází na nukleotidu 1691, z čehož vyplývá i označení dané mutace G1691 (Khan, Dickerman, 2006). Leidenská mutace je autozomálně dominantní dědičná porucha srážlivosti krve. Každý gen má 2 kopie. V případě, že potomek zdědí jednu zdravou kopii genu od jednoho rodiče a od druhého rodiče kopii genu s Leidenskou mutací, bude se jednat o heterozygotní potomstvo (Ornstein, 2003). Výskyt heterozygotů v evropské populaci se pohybuje mezi 5 - 8 %. V určitých oblastech např. v Řecku, Švédku, dosahuje až 15 % (Khan, Dickerman, 2006). V případě, že potomek zdědí od obou svých rodičů kopii genu s Leidenskou mutací, bude se jednat o homozygotní potomstvo. Znamená to, že potomek nenese ani jeden zdravý gen pro FV. Výskyt v populaci se udává menší než 1 %. Zvýšení rizika (HŽT) s možnou plicní embolií (PE) je u homozygotů 25 - 50x větší. U heterozygotů, bez dalších rizikových faktorů, je pravděpodobnost HŽT asi 10 % a méně. Mutace FV Leiden je pouze jednou z mnoha faktorů, které představují riziko pro vznik HŽT. Ve většině případů dochází k HŽT tehdy, pokud je Leidenská mutace doprovázena dalšími rizikovými faktory (Ornstein, 2003).

Další substitucí aminokyseliny guaninu za adenin v nukleotidu 20210 pro protrombin (FII), vzniká další možný vrozený rizikový faktor pro HŽT. Protrombin jako prekurzor pro trombin je důležitý v konečné fázi koagulační kaskády. Má antikoagulační, koagulační i antifibrinolytické účinky. Nesprávná funkce FII v krvi souvisí s poruchami hemostázy, které mohou zapříčinit již zmíněnou HŽT. **Mutace genu protrombinu**, také označována jako mutace G20210A, se v jižní Evropě vyskytuje v rozmezí mezi 0,7 – 4 % populace. V severních zemích je 2x nižší zastoupení lidí s danou mutací. Dle studií je

samotná mutace G20210A méně závažnějším vrozeným faktorem pro vznik HŽT než mutace FV Leiden (Khan, Dickerman, 2006).

Vrozené rizikové faktory HŽT tvoří deficiencie jednotlivých antikoagulantů. Radíme mezi ně deficienci proteinu C (PC), proteinu S (PS), antitrombinu (AT).

Při poklesu koncentrace PC, ke kterému může dojít i vlivem septického stavu, je riziko vzniku trombózy asi 10x vyšší. (Kvasnička, 2003). Nedostatečnou PC inhibicí FVa a FVIIIa, dochází k zesílení tvorby trombinu a aktivaci FX, což je v určité míře nežádoucí (Khan, Dickerman, 2006). Takový typ vrozeného rizikového faktoru je méně častý vzhledem k tomu, že z 200 - 500 lidí připadá na jednoho člověka (Lipe, Orstein, 2011). Jeho inhibiční aktivitu koagulace podporuje protein S (Khan, Dickerman, 2006).

Deficit PS je dalším z překážek bezchybného hemokoagulačního mechanismu. Jeho výskyt v populaci je 1 : 500 (Lipe, Orstein, 2011). V hemokoagulačních procesech hraje důležitou roli při štěpení koagulačních faktorů Va a VIIIa. Při degradaci FVIIIa se zde uplatní inhibiční funkce FVa, který je zde kofaktorem pro aktivovaný protein C (Kvasnička, 2003). Riziko vzniku TEN se s deficitem PS zvyšuje podobně jako u nedostatku koncentrace PC 2 - 11x (Lipe, Orstein, 2011).

Nedostatek koncentrace antitrombinu se vyskytuje přibližně u 0,02 % populace (Kvasnička, 2003). AT je důležitým inhibitorem trombinu, FXa a dalších koagulačních faktorů. Jeho účinek je zesílen vlivem heparinu (Previtali et al., 2011). Deficit AT je často zaznamenán v případech se závažnější tromboembolickou nemocí končící embolizací plic. Deficit AT je důležitým rizikovým faktorem u žen užívajících hormonální antikoncepci nebo u žen těhotných. U těchto obou rizikových skupin dochází vlivem hormonů ke snížení AT (Kvasnička, 2003).

Vzácnějším vrozeným rizikovým faktorem je **dysfibrinogénémie**. Pojmem dysfibrinogénémie se označují abnormality v molekule fibrinogenu. (Khan, Dickerman, 2006). Tato koagulační porucha má vrozenou i získanou formu. V případě vrozené dysfibrinogénémie dochází k mutaci genu v A α , B β , nebo γ řetězcích molekuly fibrinogenu. Manifestací trombózy je inhibice antikoagulačních nebo fibrinolytických funkcí fibrinu. Následkem je vyšší riziko vzniku trombózy nebo krvácivého stavu (Cunningham et al., 2002).

Vrozenou poruchou metabolismu homocysteinu se v krvi zvyšuje jeho hladina. Tento stav je nazýván **hyperhomocysteinémie** a představuje jedno z možných vrozených rizik TEN. Důvodem jsou nejčastěji mutace v methyltetrahydrofolát reduktáze (MTHFR) způsobené

substitucí aminokyselin cytosinu a thyminu. MTHFR za normálních okolností usnadňuje spolu s vitamínem B₁₂ přeměnu homocysteinu na methionin, což je nezbytné pro metabolismus homocysteinu. V případě narušení MTHFR funkce již zmíněnou mutací, dochází k následnému zvyšování hladiny homocysteinu v krvi. Pro jeho správný metabolismus je důležitý dostatečný přísun kyseliny listové, vitamínu B₁₂ a B₆. Tato metabolická porucha má za následek kromě zmíněné trombózy např. kardiovaskulární onemocnění nebo demenci (Maron, Loscalzo, 2009).

3.2 Získané rizikové faktory

Dle vzniku TEN je lze rozdělit do dvou podkategorií. Získané faktory, které lze ovlivnit a faktory, které ovlivnit nelze.

3.2.1 Získané neovlivnitelné rizikové faktory: Zapříčiňují získané koagulační poruchy, způsobené zvýšením nebo snížením hladiny jednotlivých aktivátorů nebo inhibitorů koagulace. Příkladem je rezistence na aktivovaný protein C, zvýšená hladina faktorů VII, IX, VIII nebo inhibitoru fibrinolýzy a lipoproteinu a. Dále sem patří přítomnost antifosfolipidových protilátek, věk nebo rodinná anamnéza (Musil, 2009).

Získaný typ rezistence na aktivovaný protein C (APC - R): Projev je stejný jako u Leidenské mutace. Získanému typu APC - R předchází dysbalance mezi antikoagulačními a prokoagulačními faktory. Tento typ rezistence byl zaznamenán v 10 % případech venózní trombózy u těhotných žen (Indrác et al., 2006).

U **faktoru VII** byla zjištěna souvislost se vznikem trombofilního onemocnění při jeho vyšší hladině v krvi. Naopak nižší množství odpovídá krvácivým stavům (Khan, Dickermann, 2006).

U **faktoru IX** se s přibývajícím věkem zvyšuje jeho hladina. Právě zvýšená hladina IX je další z predispozic hluboké žilní trombózy (Khan, Dickermann, 2006).

Další zvýšenou hladinou u **faktoru VIII** (nad 150 %) dochází ke zvýšení rizika venózní trombózy až 6x oproti člověku s normální hladinou (Indrác et al., 2006).

Dále sem lze zařadit zvýšenou hladinu **lipoproteinu a (Lp a)**, který představuje důležitou inhibiční roli v konverzi plasminogenu na plazmin. Následně dochází k redukci plazminu

a zastavení degradaci zátky, což představuje rizikový faktor tromboembolismu (Khan, Dickermann, 2006).

Antifosfolipidový syndrom (APS): Klinickými projevy tohoto onemocnění je trombóza nebo opakované potraty. Laboratorně jsou v takových případech detekovány antifosfolipidové protilátky (aPL protilátky), mezi které patří lupus antikoagulans (LA), antikardiolipin, B-2 glykoprotein I. Dle potvrzení přítomnosti jedné nebo více protilátek se u takových pacientů zvyšuje riziko zmíněných klinických projevů (Pengo et al., 2015).

Existuje celá řada podobných poruch koagulačního systému. Samotný výskyt jedné vrozené poruchy koagulačního systému není natolik závažný, jako kombinace více rizikových faktorů. Tam se rizika vzniku TEN několikrát zvětšují (Khan, Dickermann, 2006).

3.2.2 Získané ovlivnitelné rizikové faktory: V souvislosti s hyperkoagulačními stavy u žen, patří mezi nejvýznamnější získané ovlivnitelné rizikové faktory užívání hormonální antikoncepce, těhotenství a šestinedělí. Určité riziko představují např. obezita, varixy, chronická nebo akutní onemocnění aj. (Musil, 2009).

Gravidita: Riziko spjaté se vznikem trombotického onemocnění je asi 5x vyšší u těhotných žen. Nejvíce riziková období nastávají v posledním trimestru, při samotném porodu a při časném poporodním období. Vlivem zvýšené hladiny jednotlivých koagulačních faktorů (FVII, FVIII, I, V, XII aj.), společně s ubýváním proteinu S a nižší senzitivitou proteinu C, dochází během gravidity ke změnám v koagulační kaskádě a v hlubokém žilním systému. K závažným komplikacím také přispívá placentou produkováný PAI - II (inhibitor aktivátoru plasminogenu), snižující fibrinolytickou kapacitu v krevní plazmě. Samotné těhotenství není tak závažným rizikem pro vznik TEN. V kombinaci s vrozeným nebo získaným rizikovým faktorem je riziko vyšší. Patří sem např. kouření, věk nad 35 let, imobilizace, pozitivní rodinná anamnéza, APS, trauma, deficit (AT, PS, PC), mutace FV Leiden aj. Např. u gravidních žen s APC - R je riziko komplikace tromboembolické nemoci 10 – 14 %. Vzácnější výskyt deficitu AT v kombinaci s vysoce rizikovou pacientkou, způsobí procentuální zvýšení možnosti propuknutí TEN až na 60 % (Skalická, Chochola, Mrázek, 2004).

Užívání hormonální antikoncepce (HA): U žen do 45 let představuje nejčastější riziko vzniku TEN (Dulíček, Kalousek, Malý, 2002). Podle statistik v roce 2012 užívalo 51,6 % žen HA nebo nitroděložní tělísko (Jírová, 2013). V 60. letech byla poprvé zaznamenána souvislost vzniku TEN za účasti HA, kdy začal být takovýto způsob zabránění početí široce dostupným. V roce 1995 bylo zveřejněno několik publikací o možné propojenosti Leidenské mutace s HA, jejichž kombinace mnohonásobně zvyšuje riziko TEN. S postupem doby se ukazuje, že hormony, obsažené v antikoncepci (např. estrogen) mají určitý vliv na velké množství protrombotických přeměn v koagulačním systému (Brito, Nobre, Vieira, 2011).

Vliv hormonální antikoncepce na hemostázu: Dochází ke zvýšení hladiny jednotlivých koagulačních faktorů (VII, II, VIII, X) a fibrinogenu. Na druhou stranu způsobí úbytek AT, deficit PS a s tím spojenou získanou APC rezistenci (Trenor et al., 2011). Ve fibrinolytickém systému dochází ke zvýšení hladin TAFI (trombinem aktivovaného inhibitoru fibrinolýzy), plazminogenu a tPA. Naopak ke snížení dochází u PAI-I. Všechny tyto změny vedou k protrombotickým procesům v krevním řečišti (Dulíček, Kalousek, Malý, 2002).

Typy hormonální antikoncepce: U nás nejpoužívanější tzv. perorální kombinovaná HA (OC) obsahuje estrogenní složku a gestagenní složku (Tab. 1). Zvýšení rizika HŽT roste podle dávkování ethynilestradiolu (EE), což je derivát estrogenu. Do roku 1995 se riziko trombózy spojovalo pouze s množstvím EE. Nicméně i přes jeho rapidní snížení dávky ze 100 µg na 20 µg v kombinaci s progestiny (gestoden, desogestrel), nebylo jednoznačných důkazů pro vznik nižšího rizika, než u kombinované generace s vyšším množstvím estrogenu (30 - 35 µg) a progestinem (levonorgetrel) (Dulíček, Kalousek, Malý, 2002). Z toho vyplývá, že rizika spjatá s TEN nesouvisí pouze s množstvím EE, nýbrž zde hraje důležitou roli i přítomný typ progestinu.

Tab. 1: Typy OC (převzato z Dulíček, Kalousek, Malý, 2002)

obsah estrogenu	obsah progestinu
preparáty I. generace EED - 50 – 100 µg	nortestosteron, norethisteron, lynestrenol
preparáty II. generace EED - 30 – 40 µg	levonorgestrel (LNG)
preparáty III. generace EED – 20 – 30 µg	disogestrel, gestoden, norgestimate- metabolizován na LNG

Riziko vzniku TEN spjaté s užíváním OC je závislé na více faktorech a propuknutí tohoto závažného onemocnění je individuální u každé ženy. Mezi příčiny trombotické příhody neodmyslitelně patří délka užívání OC, kde je rizikový první rok po nasazení OC. Dále v kombinaci s užíváním OC představují jedny z největších rizik vrozené trombofilní stavy. Řadíme mezi ně např. deficit antitrombinu, mutace FV Leiden nebo protrombinu G20210A. U uživatelky OC s vrozeným deficitem antitrombinu je v prvních měsících po nasazení OC větší pravděpodobnost vzniku trombotické příhody, než u Leidenské mutace. Rizika spjatá s užíváním OC u konkrétního rizikového faktoru (FV Leiden) jsou shrnuta v (Tab. 2) (Dulíček, Kalousek, Malý, 2002).

Tab. 2: Srovnání rizik TEN způsobených kombinací OC a mutace FV Leiden (převzato z Dulíček, Kalousek, Malý, 2002)

FV Leiden	OC	Riziko
-	-	1
+	-	3 - 7x větší
-	+	2 - 4x větší
+	+	20-35x větší

Kombinovaná hormonální antikoncepce je pouze jedním z faktorů pro vznik TEN. V součinnosti s dalšími vrozenými nebo získanými rizikovými faktory dochází k mnohonásobně větší pravděpodobnosti propuknutí TEN.

3.3 Vlivy prostředí

Na propuknutí TEN se dále podílí vlivy prostředí. Patří sem určité zátěžové situace, se kterými se člověk setkává běžně. Řadíme mezi ně např. sádrové fixace, operace, trauma, dlouhé cestování, dlouhodobé upoutání na lůžko nebo nezvyklou fyzickou námahu (Musil, 2009).

Po cévní příhodě mozkové a srdečním infarktu je výskyt tromboembolické nemoci jednou z nejčastějších cévních onemocnění. Jako u většiny zdravotních problémů i zde hraje věk svoji důležitou roli. S postupným věkem je spojen větší efekt rizikových faktorů, které se během věku nahromadily. Omezenější pohyblivost související se stázou krve, následně navýšení hladin koagulačních faktorů, horší fyziologický stav endotelu cév, mají za následek protrombotické procesy (Previtali et al., 2011). Je proto nezbytné dbát na prevenci TEN

a vyhnout se dalším možným rizikovým faktorům (Tab. 3), které vznik TEN ještě více podporují.

Tab. 3: Souhrn jednotlivých rizikových faktorů pro vznik TEN (převzato z Brůhová, 2011)

Rizikový faktor	riziko
Deficit PS, PC, antitrombinu	10x
Mutace G20210A protrombin	3x
FV Leiden heterozygot	7x
FV Leiden homozygot	40x
Hyperhomocysteinémie	2x
Anamnéza HŽT	až 15x
Gravidita	4-5x
Úraz	až 20x
Operace	(4-5.9)x
Hormonální antikoncepce	2-4x
HA III. Generace	(2-4)x

Uvedená rizika jednotlivých faktorů se v ostatních publikacích často odlišují. U operace je navýšení rizika závislé na typu operace a rizikové skupině pacienta. Za skupinu pacientů s nízkým rizikem lze považovat ty, kteří podstoupí malý operační výkon bez přidatných rizikových faktorů. Naopak za skupinu pacientů s vysokým rizikem TEN se považují ti, kteří podstupují závažnější operační výkon, jsou ve vyšším věku a je u nich přítomno více přidatných rizikových faktorů.

4 Profylaxe žilní tromboembolické nemoci

U tromboembolického onemocnění (TEN) není důležitá pouze léčba, ale aby k němu vůbec nedocházelo, je nezbytná včasná tromboprefylaxe. Dle epidemiologické, celosvětové studie ENDORSE, která se zabývala tromboprefylaxí u hospitalizovaných pacientů v riziku TEN, bylo poukázáno i na úroveň tromboprefylaxe v nemocnicích v České republice. Výsledky zcela neodpovídaly dostatečnému preventivnímu opatření u všech pacientů, u kterých mohlo k TEN dojít. Dokonce až 60 % pacientů na interních odděleních

nebylo žádným způsobem chráněno proti zmíněnému riziku. Přitom správná profylaxe je méně nákladnou, než samotná případná léčba (Malý et al., 2013).

4.1 Metody tromboprofylaxe

Dle výše rizika se přistupuje od mechanické profylaxe k farmakologické, popř. k jejich kombinaci.

4.1.1 Mechanické metody: Ovlivněním faktoru žilní stázy se předchází možnému riziku propuknutí TEN. Důležité je vyhýbat se přílišné imobilizaci. U náročnějších pacientů je potřeba užívání kompresivních metod - bandáží (Karetová, 2009). Patří sem elastické antitrombotické punčochy s kompresí na nártu okolo 20 mm Hg nebo ještě účinnější intermitentní elastická komprese nafukovacími punčochami (Malý et al., 2013). Zamezí se tím otoku dolních končetin a urychlí se tím tok krve v žilách. Takové metody jsou užívány pouze u pacientů s menším rizikem propuknutí TEN. Např. u mobilních pacientů po menším chirurgickém zákroku nebo pacientů s nevýznamnou dispozicí k tromboembolismu (Karetová, 2009).

4.1.2 Farmakologická léčba: Možnosti farmakologického typu profylaxe se neustále vyvíjejí. Přesto se i přes prokazatelné účinky v profylaxi u nově objevených léků nedaří nalézt „ideální“ antitrombotikum. (Malý et al., 2013). V poslední době se výzkum nových antitrombotik zaměřuje na dvě cílové skupiny. První z nich jsou inhibitory trombinu (přímé - nevyžadují kofaktor, nepřímé - vyžadují kofaktor AT). Druhou skupinu tvoří inhibitory faktoru Xa (rivaroxaban) (Obr. 5) (Dulíček, 2010).

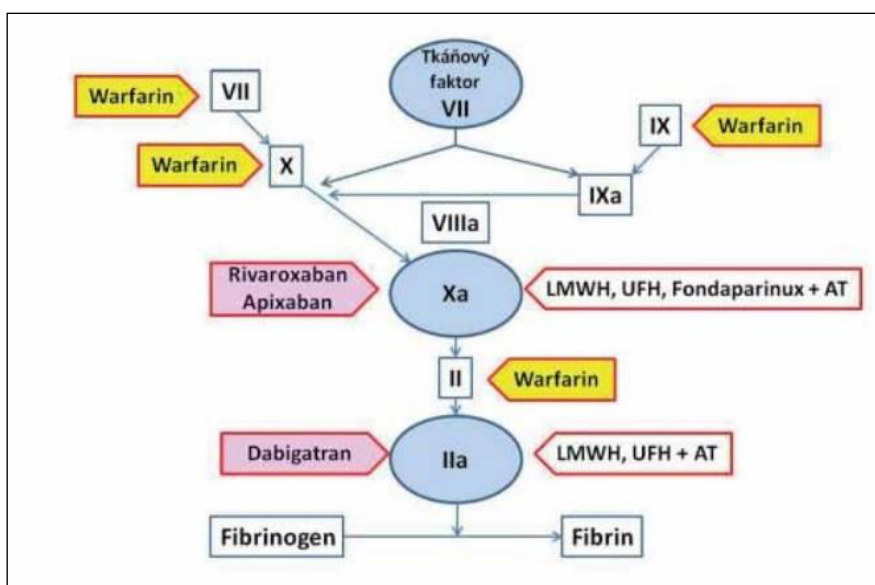
Nízkomolekulární hepariny (LMWH): Mezi nejužívanější nepřímá antikoagulancia patří bezpochybně nízkomolekulární hepariny (LMWH). Jejich částečný účinek se projeví po vazbě na antitrombin (AT), jehož činnost ještě více zesilují. Většina koagulačních faktorů po své aktivaci odkryje místo svého účinku serin. A právě činnost přirozeného inhibitoru serinových proteáz (tj. aktivovaných koagulačních faktorů) heparin zvyšuje. Dochází tak k jejich lepší inhibici a to především u faktorů XII, XI, IX, Xa a trombinu. Další činností LMWH je zvýšená hladina i aktivita inhibitoru tkáňového faktoru (TFPI), čímž dochází k inhibici koagulačního systému. Snížení hladiny aktivátoru inhibitoru plazminogenu a podpora fibrinolytického systému také souvisí s užitím LMWH (Malý et al., 2013).

Nefrakciované hepariny (UFH): Existují i standardní nefrakciované hepariny. Jejich nevýhodou je nižší afinita k AT. Vazbou UFH na plazmatické bílkoviny (von Willebrandův

faktor aj.) je limitováno množstvím schopné navázat na AT, což způsobuje nižší antikoagulační odpověď. Další nevýhodou UFH je rychlejší únik z krevní cirkulace vzhledem k vazbě na endoteliální buňky. Proto je při léčbě nutné opakovaně podávání tohoto typu heparinu (Malý et al., 2013).

Warfarin: V medicíně více než 60 let užívaný warfarin je jedním ze spolehlivých kumarinových antikoagulancií. Kromě těhotenství ho lze užít při jakékoliv antikoagulační léčbě. Jedná se o antagonistu vitamínu K, který je nezbytný pro aktivaci koagulačních faktorů FII, FVII, FX (Laňková, 2010). Nevýhodou je velké množství vedlejších krvácivých účinků a s tím související pravidelné laboratorní monitorování koagulačních parametrů (Moláček et al., 2004).

NOAC (Non-vitamin K Oral AntiCoagulants): Cílem nahradit warfarin za lepší lék jsou nová orální antitrombotika NOAC. Mezi ně řadíme přímý inhibitor trombinu **dabigatran** a selektivní přímé inhibitory FXa - **rivaroxaban** a **apixaban**. Jejich předností oproti warfarinu je nižší variabilita účinku, díky které nemusí docházet k častému monitorování jejich působení. Dále se jejich efekt dostaví během pár hodin, s čímž souvisí i kratší biologický poločas. Kratší biologický poločas je pak výhodou pro rychlejší zástavu krvácivých komplikací, spojených s užíváním NOAC. Po následném přerušení podávání těchto antitrombotik dochází k jejich eliminaci mnohem rychleji, než u warfarinu. Obecně se NOAC oproti warfarinu považují za klinicky méně rizikové. Jejich podstatnou nevýhodou jsou vyšší náklady (Prokeš, Suchopár, 2015).



Obr. 5: Inhibice hemostázy antitrombotiky (převzato z Prokeš, Suchopár, 2015)

Profylaxe TEN v porodnictví: Výskyt TEN je u gravidních žen asi 10x pravděpodobnější (Malý et al., 2013). Riziko narůstá s vyšším věkem než 35 let, útlakem pánevních žil v posledním trimestru i se sníženou mobilitou (Karetová, 2009). Tromboembolické onemocnění je nejčastější příčinou mateřské mortality. Přítomnost trombofilního stavu pacientky (např. FV Leiden), což je společně s graviditou vysokým rizikem propuknutí TEN, může mít za následek časně opakované potraty. V případě opakovaných potratů jsou důležité testy na přítomnost antifosfolipidových protilátek (Malý et al., 2013).

Mezi doposud objevenými farmaky se stále nepodařilo naleznout ideální antitrombotikum. Proto je důležité pravidelné monitorování pacienta po nasazení farmak antitrombotické profylaxe a vyhnout se tak zbytečným a v mnoha případech závažným zdravotním komplikacím.

5 Materiály a metodika:

Cíl práce:

- Prevalence trombofilních stavů u žen vyšetřených v nemocnici v Českých Budějovicích a.s. v období od 5. 1. 2015 do 31. 12. 2015.
- Zpracovat výsledná data z dotazníku a shrnout dosavadní přehled o možných rizicích vzniku TEN v souvislosti s užíváním perorální kombinované HA u žen.
- Výsledky porovnat s výslednými daty bakalářské práce Bc. Ivy Černé z roku 2014.

5.1 Oddělení hematologie

Vzorky krve pacientů s podezřením na trombofilní stavy byly vyšetřovány v laboratoři klinické hematologie nemocnice v Českých Budějovicích a.s. (nemocnice).

5.1.1 Správný operační postup v laboratoři

Kvalita vzorku přijatého laboratoři je ovlivněna mnoha faktory, které mohou mít vliv na výsledky celého laboratorního vyšetření. Vzorky s odpovídajícími žádankami jsou přijímány pracovníky laboratoře na centrálním příjmu 24 hodin denně. V případě koagulačních testů dochází k barevnému odlišení uzávěrů zkumavek s biologickým materiálem podle typu laboratorního testu. Každému vzorku je přidělen identifikační štítek s kódem, pod kterým je pacient podle vyplněné žádanky zaregistrován do laboratorního informačního systému (OpenLIMS). Pod tímto kódem je vzorek v laboratoři zpracován.

Analytická část: Dle vyplněné žádanky se provede odpovídající laboratorní vyšetření, které se řídí správným operačním postupem. Koagulačním testům předchází centrifugování, kde vlivem odstředivé síly dochází k oddělení krevních elementů od krevní plazmy. Krevní plazma je pak vyšetřována na automatizovaných koagulometrech. V období od ledna do července 2015 probíhalo testování vzorků na dvou koagulometrech Sysmex CA - 7000. Vlivem modernizace laboratoře se od měsíce července měří koagulační testy na koagulometrech Sysmex CS - 5100 a Sysmex CS - 2100i. U pacientů, s podezřením na vrozený trombofilní stav (mutace Leiden, mutace protrombinu), jsou důležité výsledné hodnoty následujících funkčních koagulačních testů.

5.1.2 Principy konkrétních koagulačních testů

aPTT (aktivovaný parciální tromboplastinový čas): Všeobecné screeningové vyšetření při abnormalitách vnitřní koagulace představuje Dade® Actin® FS Activated PTT Reagent test. Po inkubaci plazmy s fosfolipidovou Dade® Actin® FS reagencií a následným přidáním chloridu vápenatého se měří čas do okamžiku tvorby koagula. Tento typ testu se v laboratoři v nemocnici užívá hlavně pro diagnostiku koagulačních faktorů FVII, FIX a FXII. Ke stanovení jednotlivých faktorů (VIII, IX) a pro vyšetření poruch endogenního koagulačního systému se v nemocnici v laboratořích klinické hematologie využívá Pathrombotin® SL test. Principem testu je přidání Pathromtin® SL reagencie (obsahující fosfolipidy) k citrátové plasmě (suspenze citrátu sodného s krví pacienta, následně centrifugována). Tím se aktivuje endogenní koagulační systém. Po uběhnutí 2 min se k dané směsi při teplotě 37°C přidá roztok chloridu vápenatého, čímž dochází k zahájení procesů spjatých se vznikem koagula. Doba, potřebná ke vzniku koagula, je výslednou hodnotou aPTT. V případě deficitu jednoho z koagulačních faktorů, dochází k prodloužení aPTT. Výsledkem testování je kalibrační křivka, ze které lze následně určit hladinu endogenních koagulačních faktorů.

APC rezistence: Test pro rezistenci k aktivovanému proteinu C je označován jako ProC® Ac R test. Dochází zde k inkubaci pacientovy plazmy s hadím jedem z Agkistrodon contortrix contortrix (aktivátorem) po dobu 5 min, který byl předem inkubován při 37°C. Po přidání předem inkubované PR3V reagencie při 37°C, obsahující zředěný hadí jed z Vipera Russelli, se měří koagulační čas (čas potřebný k vytvoření viditelného fibrinového vlákna). Výsledná hodnota je v poměru s hodnotou koagulačního času bez aktivátoru. Zde se přidává k pacientově plasmě fyziologický roztok (0,15 M roztok natriumchloridu) předem inkubovaný na 37°C. Po uplynutí 5 min se přidává PR3V reagencie. Rozhodující výsledná hodnota, určující hranici pro podezření na vrozený trombofilní stav, vzniká poměrem výsledných hodnot koagulačních časů plazmy s aktivátorem a výsledných hodnot koagulačních časů s fyziologickým roztokem.

$$\text{APC rezistence} = \frac{\text{koagulační čas PR3V s aktivátorem}}{\text{koagulační čas PR3V s fyziologickým roztokem}}$$

Pokud je vyšetřovaná plazma v pořádku, výsledný poměr koagulačního času s aktivátorem je zpravidla dvoj- až trojnásobný oproti koagulačnímu času s fyziologickým roztokem. Důvodem je aktivace proteinu C, který reguluje činnost faktoru V a s tím spojené následující

prokoagulační mechanismy. V případě, že má pacient vrozenou mutaci FV Leiden, je koagulační čas s aktivátorem kratší. Výsledný poměr je pak obvykle menší než 1,5 násobek.

Antitrombin: Funkčním testem pro vyšetření hladiny funkčního antitrombinu v pacientově plazmě je stanovení pomocí INNOVANCE® Antithrombin na automatizovaných analyzátořech. K citrátové plazmě pacienta se přidává nadbytečné množství FXa. Část z něj je inaktivována vzhledem k vytvoření komplexu FXa s funkčním pacientovým antitrombinem za přítomnosti heparinu. Druhá část FXa je v nadbytku a reaguje se specifickým chromogenním substrátem. Princip metody je založen na měření absorbance barviva, které se uvolní reakcí nadbytečného faktoru Xa se substrátem. Výsledná absorbance uvolněného barviva je nepřímo úměrná koncentraci funkčního antitrombinu v plazmě pacienta. Výsledky stanovení jsou důležitým ukazatelem pro diagnostikování vrozeného nebo získaného deficitu antitrombinu.

Protein C (PC): K vyšetření vrozených nebo získaných deficitů PC se v laboratořích nemocnice využívá Berichrom® Protein C test. Princip metody spočívá v aktivaci PC pacientovy plazmy hadím jedem (Agkistrodon contortrix). Aktivovaný PC pak reaguje se specifickým chromogenním substrátem. Výsledkem je absorbance měřená při 405 nm.

Protein S (PS): Ke kvantitativní diagnostice volného PS v pacientově plazmě slouží INNOVANCE® Free PS Ag test. Principem metody je turbidimetrické měření (měření zákalu) agregace, způsobené reakcí specifických monoklonálních protilátek se vzorkem obsahujícím volný PS.

Těhotenství, opakované potraty nebo užívání kombinované hormonální antikoncepce představují pro ženy riziková období. V souvislosti s možným vrozeným trombofilním stavem může dojít k závažným komplikacím. Proto je důležité, kromě zmíněných laboratorních testů, ještě vyšetření mutace koagulačního faktoru FV Leiden a mutace G20210A pro protrombin. V nemocnici jsou tyto testy prováděny v laboratořích molekulární biologie a genetiky.

V případě potvrzení výsledků, charakteristických pro trombofilní stav u pacienta, jsou tyto výsledky překontrolovány specializovaným bioanalytikem. Vyhodnocené výsledky jsou evidovány v informačním laboratorním systému OpenLIMS.

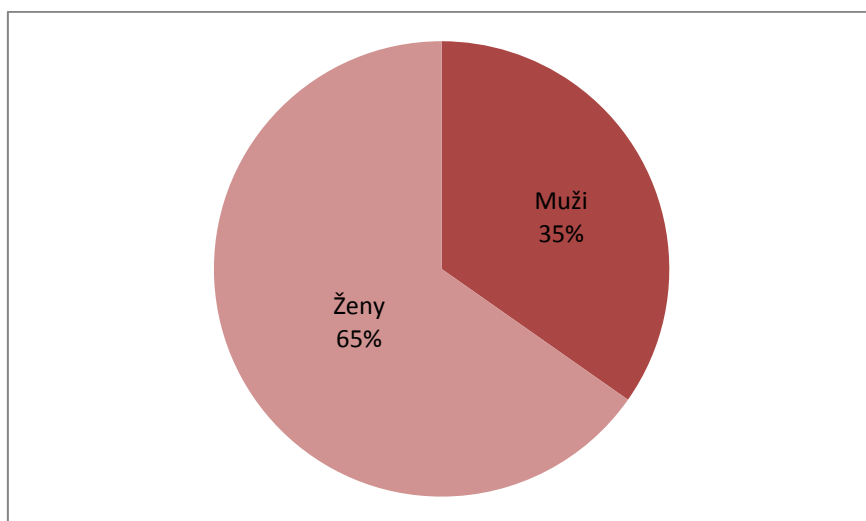
5.2 Dotazník

Dotazník je zaměřen na užívání hormonální antikoncepce, představující riziko spjaté se vznikem TEN u žen. Formou elektronického dotazníku jsem přímo oslovila 80 žen v průměrném věku 43,6 let. Na doporučení vedoucího bakalářské práce byl zvolen stejný dotazník, který je uvedený v bakalářské práci Bc. Ivy Černé z roku 2014. Tento dotazník byl upraven rozšířením počtu otázek. Vyhodnocením dotazníku sleduji náhled na současný postoj k užívání hormonální antikoncepce u žen. Výsledná data budu srovnávat s daty bakalářské práce Bc. Ivy Černé z roku 2014. Dotazník je k nahlédnutí v příloze (10.1 Dotazník).

6 Výsledky

6.1 Výsledky laboratorních vyšetření na hematologickém oddělení

V období od 5. 1. 2015 do 31. 12. 2015 bylo v laboratořích klinické hematologie v nemocnici v Českých Budějovicích a.s. (nemocnici) vyšetřeno 639 pacientů na hyperkoagulaci. Z celkového počtu 639 pacientů bylo vyšetřeno 418 žen a 221 mužů (Obr. 6). Všem pacientům bylo laboratorní vyšetření doporučeno na základě předoperačního vyšetření nebo při podezření na trombofilní stav. U žen tomuto vyšetření navíc předcházely rizikové situace, kterým byly momentálně vystaveny (např. těhotenství, opakovaný potrat nebo užívání hormonální antikoncepce). To by mohlo vysvětlit přibližně dvojnásobně větší počet vyšetřovaných žen oproti mužům.



Obr. 6: Podíl mužů a žen, vyšetřených v laboratořích klinické hematologie v nemocnici v Českých Budějovicích a.s. v roce 2015.

Celkově na APC rezistenci bylo za určité období od 5. 1. 2015 do 31. 12. 2015 vyšetřeno 602 pacientů. Z toho 397 bylo žen a 205 mužů. Přibližně dvojnásobně větší počet vyšetřovaných žen oproti mužům je krom jiného pravděpodobně způsoben větším výskytem žen v rizikových situacích (např. těhotenství nebo užívání hormonální antikoncepce). Výsledný poměr $APC < 1,5$ byl u žen zaznamenán v 83 případech, což je 19,9 % z celkového počtu 418 vyšetřovaných žen v laboratořích klinické hematologie. Z 83 žen, u kterých byl $APC < 1,5$, bylo 33 žen podrobena genetickému vyšetření na přítomnost trombofilního stavu mutace FV Leiden nebo mutace protrombinu. U 29 žen z 33 byla diagnostikována FV Leiden heterozygotního typu. U žádné z 33 žen nebyla diagnostikována homozygotní forma FV Leiden ani mutace protrombinu.

Dalším ukazatelem predispozice k tvorbě trombózy je vyšší hladina FVIII. Z celkových 418 vyšetřených žen na hyperkoagulaci byl tento koagulační test požadován u 396 z nich. Zvýšená výsledná hodnota (> 150 % normy) koncentrace koagulačního faktoru VIII v plazmě pacientky se potvrdila ve 192 případech, což je z celkového počtu vyšetřovaných žen 45,9 %.

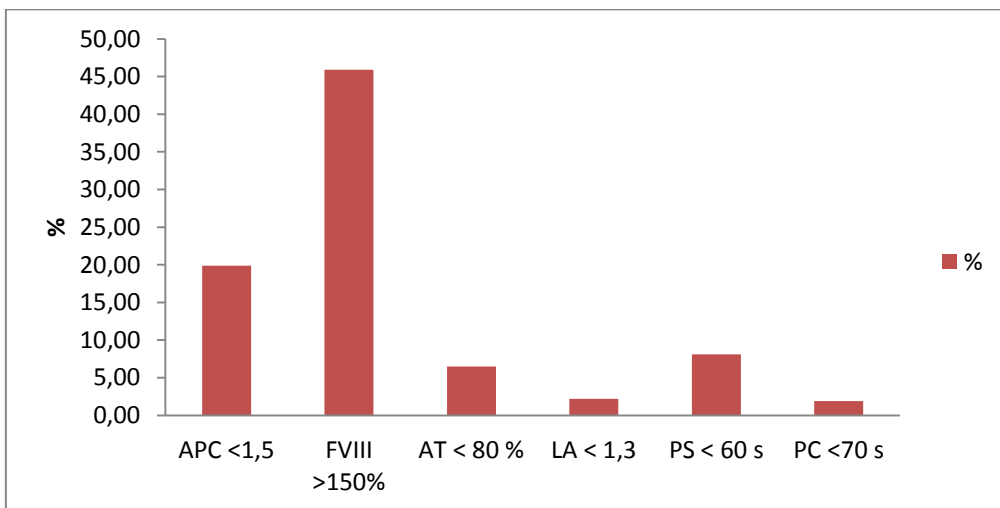
Důležitým inhibítorem hemokoagulace je antitrombin. Výsledný deficit antitrombinu je vysoce závažným rizikovým faktorem propuknutí HŽT. Hodnota koncentrace antitrombinu v plazmě < 80 % normy byla naměřena u 27 žen ze 415 vyšetřených. Z celkového počtu vyšetřených žen v laboratoři bylo procentuální zastoupení žen s deficitem antitrombinu 6,5 %.

Riziko trombózy u žen ovlivňuje i přítomnost antifosfolipidových protilátek, jejichž výskyt je u žen často spojen s opakovanými potraty. V roce 2015 ze 418 vyšetřovaných žen na hyperkoagulační stavy, byl v 9 případech poměr protilátky Lupus Antikoagulans ($> 1,3$), což představuje 2,2 % výskytu.

Deficit proteinu S (PS) byl s hodnotou (< 60 s) naměřen u 34 žen. Protein S je nezbytnou složkou k aktivaci proteinu C. Deficit PS také přispívá k narušení koagulačního mechanismu. Procentuální zastoupení žen s deficitem PS, vyšetřených v laboratořích klinické hematologie v nemocnici v roce 2015, činilo 8,1 %.

K výsledkům koagulačních testů, kde kritické hodnoty jednotlivých testů souvisí se vznikem trombózy u žen, patří i deficit proteinu C (PC). Deficit PC s hodnotami (< 70 s) se vyskytoval u 8 žen, což celkově činí 1,9 % z počtu vyšetřovaných pacientek.

Pro každou ženu, jejíž výsledné hodnoty jsou mimo hranice normy, nemusí vždy takový výsledek znamenat hyperkoagulační stav. V některých případech se může jednat o krátkodobý stav, který je ovlivněn těhotenstvím, užíváním hormonální antikoncepce nebo infekcí, kde automaticky dochází ke snižování koagulačních faktorů, PC, PS i AT. Klinicky významné u PC, PS a AT jsou hodnoty (< 50). Ze 418 vyšetřovaných pacientek se takový deficit antitrombinu objevil u jedné z pacientek. U PS byly odpovídající hodnoty klinické významnosti v 16 případech. U PC byly 2 pacientky pod hranicí (< 50). Tato hranice klinické významnosti by mohla signalizovat vrozený trombofilní stav. Ze 16 případů klinicky významného deficitu PS se u 3 žen potvrdila mutace protrombinu heterozygotního typu. V ostatních případech nebyly trombofilní stavy (mutace FV Leiden, mutace protrombinu) potvrzeny.

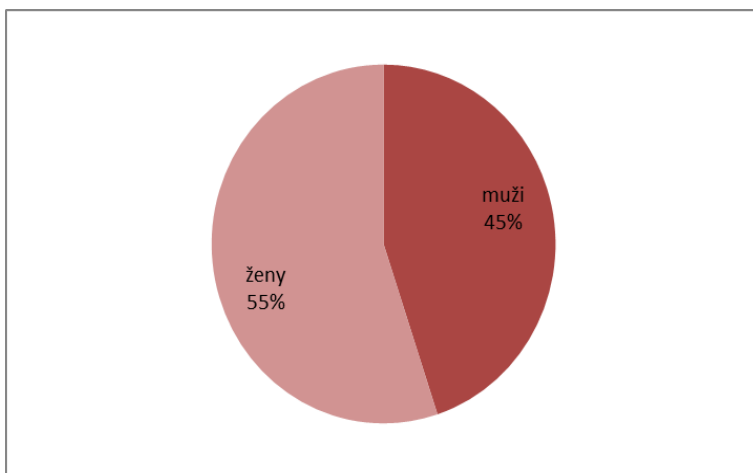


Obr. 7: Přehled procentuálního zastoupení žen s výslednými hodnotami koagulačních testů, které signalizují poruchu koagulačního systému.

Ze 418 vyšetřených žen se ve 12 případech vyskytly současně 3 výsledky koagulačních testů, jejichž hodnoty odpovídaly hodnotám pod hranicí normy, které jsou uvedeny na obrázku (Obr. 7). Znamená to, že 2,9 % vyšetřených žen mělo vyšší predispozice pro přítomnost trombofilního stavu oproti ostatním vyšetřovaným ženám.

6.2 Výsledky laboratorních vyšetření na oddělení genetiky

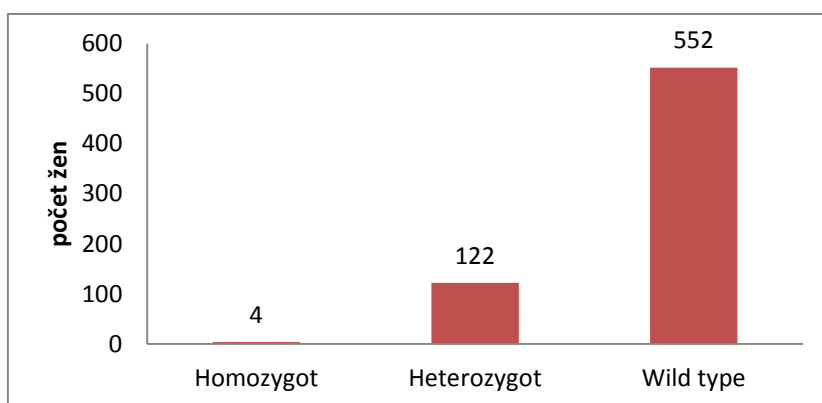
Celkově za dané období bylo v genetických laboratořích v nemocnici vyšetřeno 1231 pacientů. Z 1231 vyšetřovaných pacientů bylo 678 žen a 553 mužů (Obr. 8). Na (Obr. 8) je patrné procentuální zastoupení vyšetřovaných žen oproti mužům.



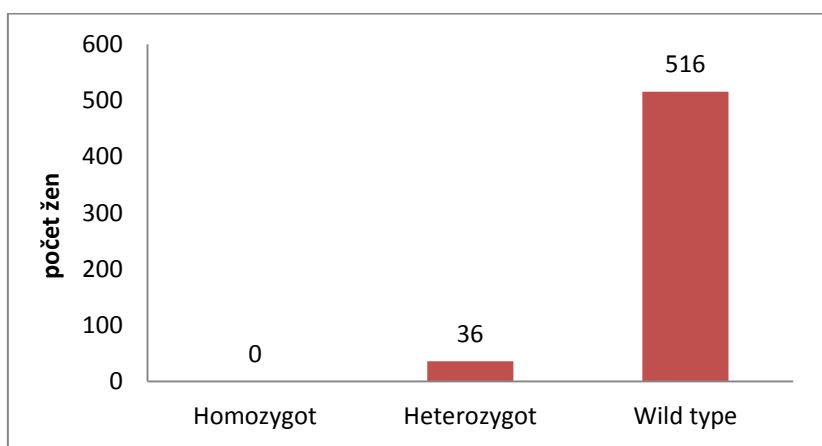
Obr. 8: Podíl vyšetřených pacientů s podezřením na trombofilní stav v laboratořích genetiky nemocnice v Českých Budějovicích a.s. v roce 2015.

Z 678 vyšetřených žen se u 4 potvrdila mutace FV Leiden homozygotní formy (Obr. 9). U jedné z těchto 4 žen se potvrdila i mutace protrombinu v heterozygotní formě. Při výskytu obou mutací zároveň se u dané ženy rizika TEN sčítají (Tab. 3). U 18 % vyšetřených žen se potvrdila mutace FV Leiden v heterozygotní formě (Obr. 9). I v tomto případě byla vyšetřena žena, u které byla zároveň diagnostikována mutace pro protrombin v heterozygotní formě.

Zbýlým 552 ženám nebyla diagnostikována mutace FV Leiden (Obr. 9). Ale ve 34 případech z nich byla potvrzena heterozygotní forma mutace protrombinu. Celkově z 552 vyšetřených žen na mutaci protrombinu se v heterozygotním typu potvrdila u 36 vyšetřovaných žen, což činí 5.3 % (Obr. 10). U těchto žen je podle tabulky (Tab. 3) riziko vzniku TEN nižší, než u žen, kterým byly diagnostikovány mutace obě nebo u žen, kde se potvrdila homozygotní forma FV Leiden.



Obr. 9: Výsledky genetického vyšetření mutace FV Leiden u žen v roce 2015 v nemocnici v Českých Budějovicích a.s.



Obr. 10: Výsledky genetické detekce mutace protrombinu u vyšetřovaných žen

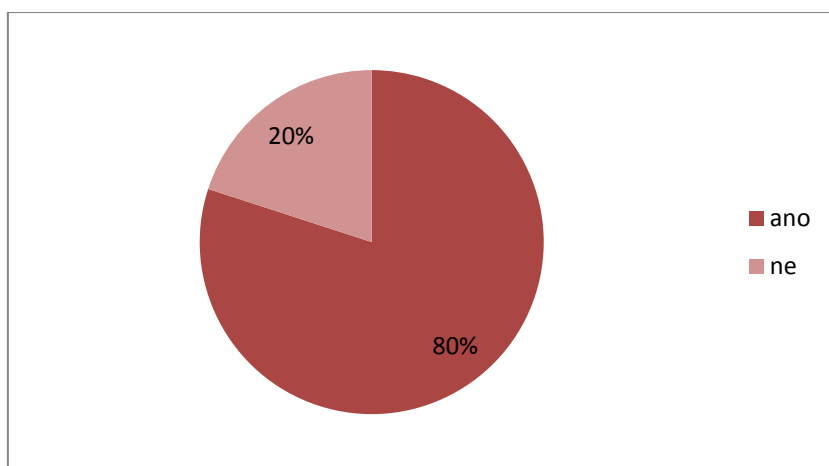
Porovnáním obou grafů (Obr. 9) a (Obr. 10) zjišťujeme, že výskyt heterozygotní mutace FV Leiden je větší, než výskyt heterozygotní formy mutace protrombinu. To odpovídá i frekvenci obou mutací v odborných publikacích, jen se četnost těchto mutací liší vzhledem k počtu vyšetřovaných osob.

6.3 Vyhodnocení dotazníku

Na doporučení vedoucího mé bakalářské práce byl použit stejný dotazník, který je uveden v bakalářské práci Bc. Ivy Černé z roku 2014. Cílem mé bakalářské práce je srovnat výsledky obou prací a zjistit, jaký je přehled o rizicích vzniku TEN ve spojitosti s užíváním hormonální antikoncepce u odlišné věkové kategorie žen. Dotazník byl doplněn otázkou, týkající se podstoupení opakovaných potratů, což také souvisí s riziky TEN u žen.

Dotazníku se aktivně účastnilo 80 respondentek. Převážnou část dotazovaných zaujímaly ženy, které mají minimálně jedno dítě. Z 80 respondentek bylo 10 žen mladších 30 let. Dvě ženy ze zmíněných 10 nikdy neužívaly hormonální antikoncepci. V obou případech šlo o ženy bez rodinné anamnézy TEN. Ani jedna z nich nepodstoupila opakovaný potrat. Těmto dvěma ženám nebylo doporučeno vyšetření na nadměrné srážení krve. Jedna z nich byla gynekologem informována o rizicích spojených s užíváním hormonální antikoncepce.

Celkové věkové rozmezí respondentek bylo od 18 do 65 let. Konečný věkový průměr je 43,6 let. U 80 dotazovaných žen užívá HA 80 % (Obr. 11). Zbýlých 20 % hormonální antikoncepci nikdy neužívalo.



Obr. 11: Procentuální zastoupení žen, které užívaly/ neužívaly hormonální antikoncepci

S narušením koagulačního mechanismu ženy užívající HA, souvisí i délka jejího užívání. Následující tabulka rozděluje respondentky do 3 kategorií podle délky užívání HA.

Tab. 4: Rozdělení uživatelék HA do jednotlivých kategorií podle délky užívání HA

počet žen	věkový průměr	délka užívání hormonální antikoncepce
29	40,5 let	< 10 let
26	44,7 let	10 - 20 let (včetně)
9	44,6 let	> 20 let

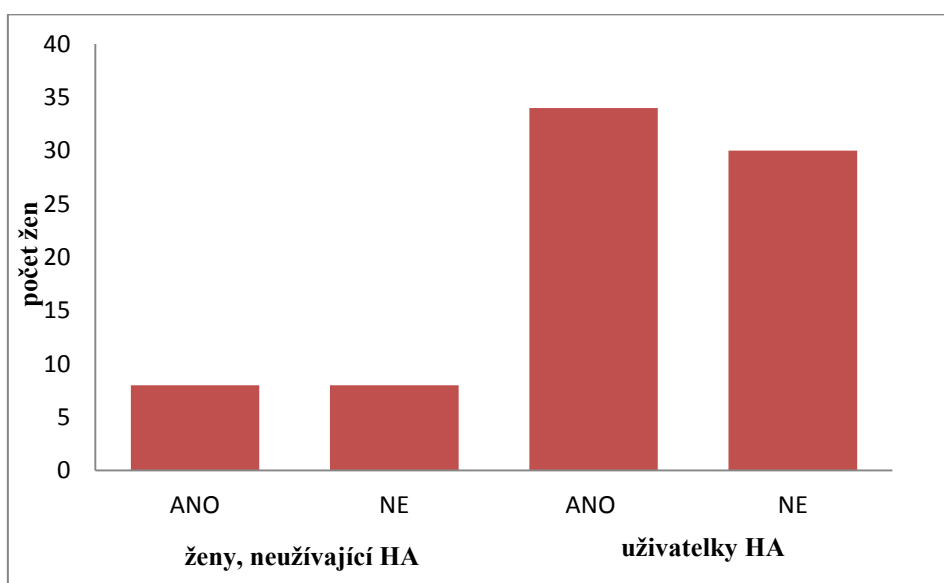
Celková průměrná doba užívání HA u 64 respondentek činila 11 let. Přesně u poloviny respondentek užívajících HA, nebyla doposud přerušena doba užívání antikoncepce na delší období než 3 měsíce. V ostatních případech byla doba užívání HA přerušena několika přestávkami podle (Tab. 5).

Tab. 5: Přehled přerušení doby užívání HA

počet přestávek delších, než 3 měsíce	počet žen	%
0	32	50,00
1	12	18,80
2	8	12,50
3	7	10,90
4	2	3,10
5	1	1,60
10	1	1,60
12	1	1,60

Z (Tab. 5) je patrné, že nejčastěji k přerušování užívání HA dochází 1 - 2x. Důvodem je ve většině případů snaha otěhotnět. Ve 14 případech bylo přerušování užívání HA delší než 1 rok.

U 20 % (tj. 16 z celkových 80 dotazovaných žen), které nikdy neužívaly HA, byla přesně polovina informována o rizicích spojených s užíváním HA (Obr. 12). V případě 80 % (tj. 64 respondentek užívajících HA), bylo pouze 34 žen informováno o možných komplikacích spojených s užíváním HA. Zbýlých 30 uživatelék HA nebylo svým gynekologem vůbec informováno (Obr. 12).



Obr. 12: Porovnání informovanosti žen o rizicích užívání HA při gynekologickém vyšetření

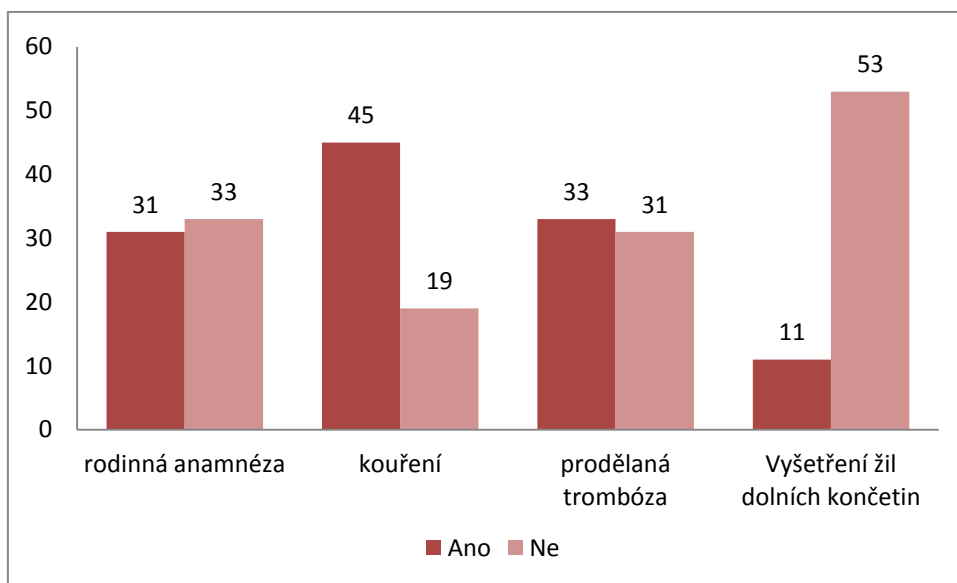
Při předepisování HA je důležité zohlednit ostatní rizikové faktory, kterým může být daná žena vystavována. Proto by se měl gynekolog před předepsáním HA na tyto faktory zaměřit. Nejdůležitějším rizikovým faktorem, který by mohl být alarmující při předepisování HA, je pozitivní rodinná anamnéza (RA). Podle následující tabulky (Tab. 6) se gynekolog neinformoval o pozitivní RA u všech žen, v jejichž rodinách se alespoň u jednoho z členů rodiny vyskytovalo TEN.

Tab. 6: Rozdělení žen, podle pozitivní rodinné anamnézy v souvislosti s užíváním HA

HA	počet žen	informovány o rizicích užívání HA	počet žen s pozitivní RA	ženy, u kterých se gynekolog informoval na RA
užívá HA	34	ano	4	2
	30	ne	7	2
neužívá HA	8	ano	0	0
	8	ne	2	0

Z tabulky (Tab. 6) lze vyčíst, že stále existují případy, ve kterých gynekolog zbytečně podceňuje rizika ohrožení zdraví své pacientky. Z 11 uživatelek HA s pozitivní RA se pouze u 4 z nich informoval na RA.

Kromě rodinné anamnézy by žena měla být upozorněna na další případná rizika, která přispívají k problémům s krví v souvislosti s užíváním HA. Kouření u žen užívajících HA, zvyšuje riziko kardiovaskulárního onemocnění se vzrůstajícím věkem. U žen ve věku nad 35 let, které jsou aktivními kuřačkami a jako způsob zábrany početí využívají kombinovanou HA, je incidence úmrtí 1 : 7 000. Pro srovnání u kuřaček, které neužívají HA, je incidence mortality 1 : 37 000 (Farley et al., 1998). Z celkových 64 dotazovaných respondentek užívajících HA, se gynekolog u 45 z nich informoval, jestli pacientka kouří (Obr. 13).



Obr. 13: Četnost zmíněných otázek při předepisování HA

Otázka, jestli daná žena někdy prodělala trombózu, by v žádném případě neměla být vynechána. Přesto podle grafu (Obr. 13) se ve 31 případech z celkových 64 uživatelek HA dozvídáme, že tomu tak není.

Celkově tato otázka nezazněla u 44 žen z 80. V jejich rodinách se trombóza vyskytovala v 10 případech. Ve 3 případech dokonce tyto ženy samotné onemocnění prodělaly a všechny někdy užívaly HA.

U jedné z nich byla doba užívání antikoncepce pouze 6 měsíců. Tato žena nebyla gynekologem informována ani upozorněna na rizikové faktory související s TEN ve spojitosti s hormonální antikoncepcí. Z otázek (Obr. 13), které byly ženě před předepsáním HA podány, se gynekolog zajímal pouze o kouření. Tato žena prodělala trombózu a doporučený test na hyperkoagulaci byl pozitivní.

Druhá žena, ze 3 zmíněných respondentek, užívala antikoncepci dohromady 15 let. Nejdelší období braní HA bez přestávky činilo 13 let. Tato žena opět nebyla svým

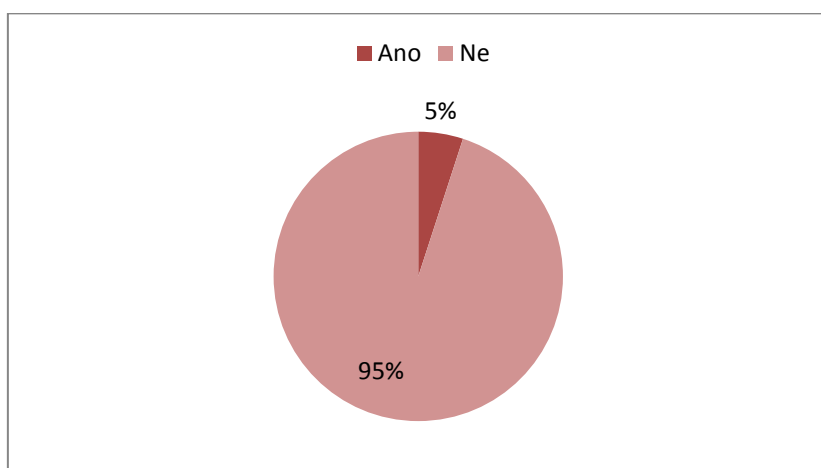
gynekologem informována o rizicích spjatých s užíváním HA. Ani jedna z otázek (Obr. 13) nebyla ženě při prohlídce položena. I tato žena prodělala trombózu a doporučený test na hyperkoagulaci byl pozitivní.

Třetí žena užívala HA 10 let bez přestávky. Ani jedna z otázek (Obr. 13) nebyla ženě položena a celkově žena nebyla informována o rizicích TEN ve spojitosti s užíváním HA. I tato žena prodělala trombózu. Podle zaznamenaných odpovědí zmíněných uživatelék HA bylo správně zodpovězeno, že i hormonální antikoncepce patří k rizikům vzniku trombózy.

Vyšetření žil dolních končetin pohmatem nebo alespoň pohledem by také mělo patřit k plnohodnotné prohlídce. Otok končetin, bolestivost, zarudnutí nebo i křečové žíly mohou být v souvislosti s dalšími faktory pro vznik hluboké žilní trombózy rizikové. Podle (Obr. 13) uvedlo 11 z 64 uživatelék HA, že tomuto vyšetření byly podrobeny.

Celkově podstoupilo 17 žen z 80 vyšetření dolních končetin. Ze zbylých 63 žen, které tomuto vyšetření podrobeny nebyly, u 11 z nich prodělal trombózu někdo z rodiny. U 3 žen z 11 se onemocnění trombózy vyskytovalo u rodičů, sourozenců nebo jejich dětí. V 5 případech se jednalo o část rodiny, kterou představují prarodiče, strýc, teta, bratřenci a sestřenice. U poslední ženy z 11 nedostatečně vyšetřených se trombóza projevila u vzdálenějších příbuzných. V dalších 4 případech z 63 nedostatečně vyšetřených žen, tyto ženy samy trombózu prodělaly a všechny někdy užívaly HA.

Ze zaznamenaných odpovědí od 80 respondentek propuknula u 4 z nich trombóza (Obr. 14). Žádná z nich neuvedla, že by někdo z rodiny trombózu prodělal. Všechny někdy užívaly HA a ani u jedné gynekolog nevyšetřil žíly dolních končetin.



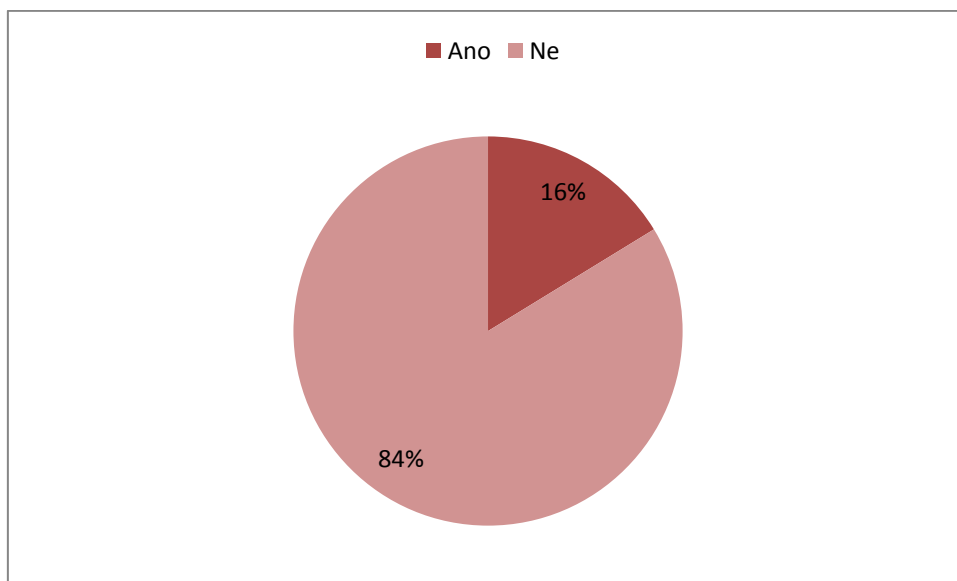
Obr. 14: Podíl respondentek, které prodělaly trombózu

U 3 žen ze zmíněných 4 případů se HA užívala déle než 10 let. Pouze u jedné došlo k přerušení braní HA po dobu 10 měsíců. Zbylé 2 ženy uvedly, že HA užívaly bez přestávky.

Zde lze předpokládat, že se na vzniku trombózy spolu s užíváním HA podílelo více rizikových faktorů.

U čtvrté ženy byla HA antikoncepce užívána jen 6 měsíců a poté už ji nikdy neužívala. U této ženy lze předpokládat, že ve zmíněných 6 měsících od začátku braní HA její tělo reagovalo na užívání HA protrombotickými procesy, které vyvrcholily v propuknutí trombózy.

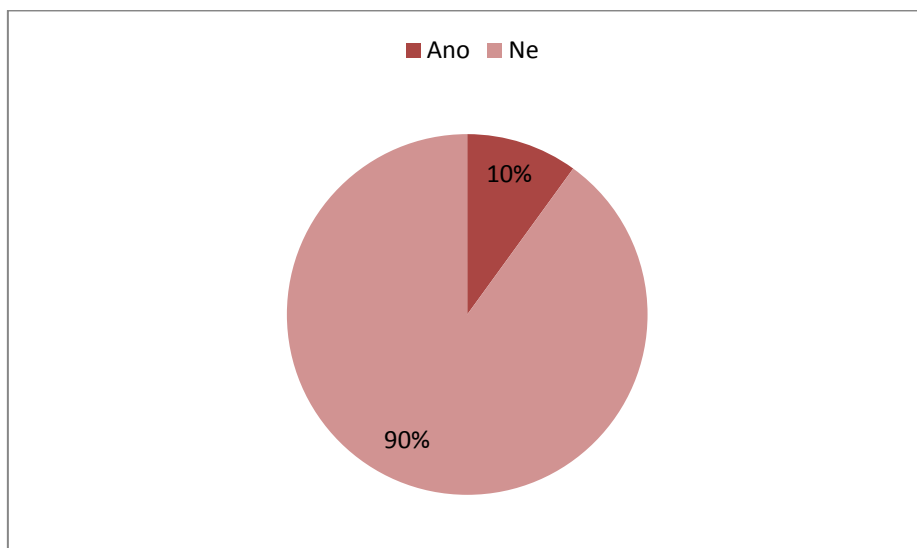
U 13 z 80 dotazovaných žen bylo v dotazníku uvedeno, že se v jejich rodinách už někdy před tím vyskytovalo TEN (Obr. 15). Tento důležitý faktor je závažnější podle míry příbuznosti. Nejvíce alarmujícím rizikem pro možné propuknutí trombózy u vyšetřované ženy je výskyt tohoto onemocnění u otce, matky, sourozenců nebo u svých dětí. Toto riziko se vyskytovalo u 6 dotazovaných žen. Dvěma ženám HA předepsána nikdy nebyla. Test na hyperkoagulaci byl doporučen pouze u jedné ze 4 zbývajících žen. V jednom případě žena prodělala opakovaný potrat. Tato žena patřila ke skupině žen, kterým test na hyperkoagulaci doporučen nebyl, a které nebyly seznámeny s riziky TEN.



Obr. 15: Procentuální zastoupení respondentek s pozitivní rodinnou anamnézou

Opakovaný potrat celkem prodělalo 8 z celkového počtu dotazovaných žen (Obr. 16). Propojenost mezi vrozeným trombofilním stavem a ztrátou těhotenství tvoří narušení děložního průtoku krve, vývoje a funkce placenty. Mezi trombofilní stavy, často přispívající ke vzniku opakovaného potratu, řadíme předem zmíněnou mutaci FV Leiden, MTHFR nebo mutaci protrombinu. Antifosfolipidový syndrom je další z příčin ztráty těhotenství. Z 8 žen, které své těhotenství ztratily opakovaně, bylo pouze u jedné z nich doporučeno

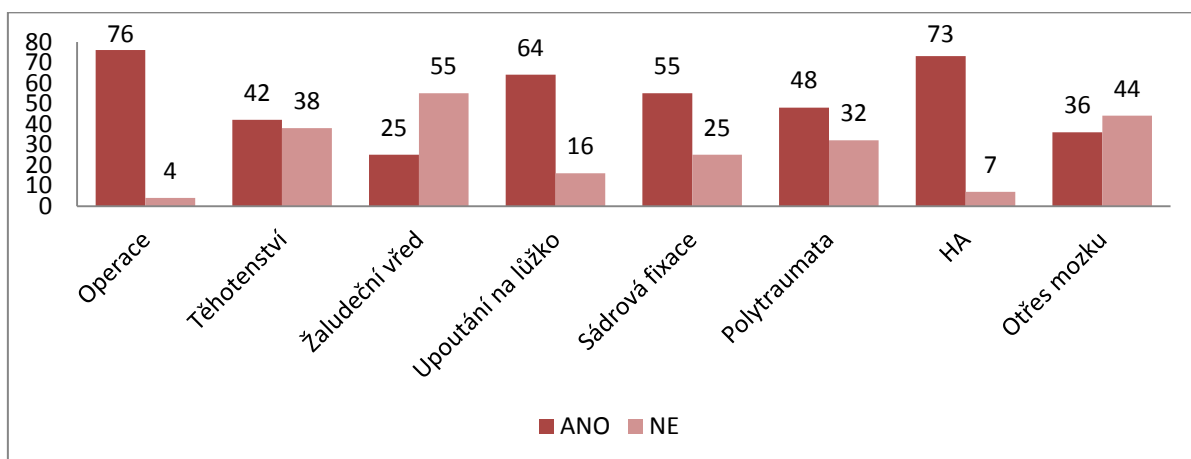
vyšetření hyperkoagulace. Tato žena, společně ještě s jednou z 8 zmíněných žen, měla pozitivní rodinnou anamnézu. Obě někdy užívaly HA. Tyto okolnosti by mohly přispět k výslednému opakovanému potratu.



Obr. 16: Procentuální zastoupení respondentek, které prodělaly opakovaný potrat

Celkově bylo laboratorní vyšetření hyperkoagulace doporučeno 8,8 % z celkového počtu dotazovaných, což představuje 7 respondentek. Všechny byly uživatelky HA a toto vyšetření podstoupily. Ve 3 případech vyšel tento test pozitivní, z čehož 2 ženy samy trombózu prodělaly. Celkově se ale tohoto vyšetření účastnilo 10 žen. Nicméně pozitivní výsledek byl potvrzen v již zmíněných 3 případech.

Cílem poslední otázky dotazníku bylo zjistit, jaké mají ženy znalosti o rizicích tromboembolické nemoci (TEN), která může být zapříčiněna konkrétními, běžnými, životními situacemi. U každé z těchto 8 uvedených situací se měly ženy rozhodnout, jestli je nebo není rizikem pro vznik TEN. Za nejvíce rizikovou pro vznik TEN byla považována operace, jejíž riziko protrombotických komplikací je zvýšené 4 - 5,9x podle (Tab. 3). Jak již bylo v práci uvedeno, toto riziko může být u různých typů operací i vyšší. Po operaci bylo užívání HA druhým nejvíce potvrzeným rizikem TEN. Přesto byly mezi respondentkami takové, které obě zmíněné situace jako rizikové neoznačily. Třetím nejvíce považovaným rizikem TEN bylo upoutání na lůžko. Následovala sádrová fixace, polytraumata, těhotenství a jako nejméně považovaným rizikem TEN byl otřes mozku. Následující graf (Obr. 17) podává přehled o jednotlivých odpovědích na zmíněné rizikové situace.



Obr. 17: Respondentkami označené konkrétní situace za rizikové/ nerizikové

7 Diskuze

Tato práce, zaměřená na rizika tromboembolického onemocnění (TEN) u žen, se v praktické části zaměřovala převážně na konkrétní vrozené genetické mutace, mezi které patří mutace FV Leiden a mutace G20210A pro protrombin. Ze získaných rizikových faktorů se práce zaměřovala převážně na užívání hormonální antikoncepce (HA).

Leidenská mutace je autozomálně dominantní dědičná porucha srážlivosti krve. Její prevalence výskytu se v odborných publikacích často liší. Podle studie Khan, Dickerman (2006) se její výskyt v heterozygotní formě udává v rozmezí mezi 5 – 8 % populace mimo africké státy, Japonsko a Čínu. V Řecku nebo Švédsku se frekvence výskytu pohybuje kolem 15 %. V jiné literatuře Ornstein (2003) udává 5 % prevalenci FV Leiden u bílé populace s nejčastějším výskytem v severních částech Evropy. Kvasnička (2003) i Brůhová (2011) se ve svých odborných článcích s 5 % prevalencí FV Leiden u normální populace shodují. Ve své práci se zaměřuji na prevalenci této mutace vyskytující se pouze u žen, vyšetřovaných v nemocnici v Českých Budějovicích a.s. Výsledná hodnota výskytu heterozygotní formy FV Leiden u žen činila 18 % z 678 vyšetřených žen na genetickém oddělení. Je důležité zohlednit omezené množství žen, které byly tomuto vyšetření podrobeny. Nárůst procentuálního zastoupení žen s potvrzenou vrozenou genetickou mutací lze vysvětlit tím, že dané vyšetřované pacientky patřily k rizikové populaci. To je důvodem, proč je vypočtená procentuální hodnota odlišná od hodnot uvedených v odborných publikacích, kterým předchází rozsáhlý výzkum na větším počtu vyšetřovaných jedinců.

Výskyt homozygotní formy mutace FV Leiden Urbánková et al. (2002) udávají v rozmezí 0,01 - 0,6 % u bělochů. V jiné odborné publikaci Ornstein (2003) uvádí prevalenci výskytu homozygotní formy FV Leiden < 1 %. Mnou vypočtená prevalence u tohoto typu onemocnění činí 0,6 %. Tento výpočet opět odpovídá horní hranici rozmezí, udávaného v odborných publikacích. I v tomto případě sehrává hlavní roli omezený počet vyšetřovaných pacientů, který v konečné fázi představovaly pouze ženy.

Druhou vrozenou poruchou, přispívající k poruchám srážlivosti krve, je mutace G20210A protrombinu. Už z uvedeného přehledu rizikivosti jednotlivých faktorů (Tab. 3) je tento typ mutace méně závažným faktorem, přispívajícím ke vzniku TEN. Jeho prevalenci Khan, Dickerman (2006) udávají v rozmezí od 0,7 – 4,0 % s převážným výskytem v jižních částech Evropy. Jiný zdroj - Dulíček, Kalousek, Malý (2002) udávají prevalenci 2 %. Výsledné procentuální zastoupení detekované mutace protrombinu G20210A

v heterozygotní formě u žen, vyšetřovaných v nemocnici v Českých Budějovicích, činí 5,9 %. Ani v jediném případě se z celkově 552 vyšetřených žen, s podezřením na daný trombofilní stav, tato mutace v homozygotní formě neprokázala.

Z výsledných dat laboratoří klinické hematologie se u 83 žen z 397 vyskytl APC poměr $< 1,5$, což u pacientky může signalizovat mutaci FV Leiden. Z těchto 83 žen bylo 33 žen podrobena genetickému vyšetření na vrozený trombofilní stav. U 29 z nich se potvrdila mutace FV Leiden heterozygotního typu. Z celkových 122 případů žen s pozitivní diagnózou FV Leiden heterozygot, vyšetřených na oddělení genetiky, představovaly 23,8 % ženy z hematologického oddělení s APC < 1.5 . Pro každou ženu, jejíž výsledné hodnoty jsou pod hranicí normy, nemusí vždy takový výsledek znamenat hyperkoagulační stav. V některých případech se může jednat o krátkodobý stav, který je ovlivněn těhotenstvím, užíváním hormonální antikoncepce nebo infekcí, kde automaticky dochází ke snižování koagulačních faktorů, PC, PS i AT. To vysvětluje, proč všem 83 ženám s poměrem APC < 1.5 nebyla potvrzena mutace FV Leiden.

V literatuře se udává větší procentuální zastoupení výskytu mutace FV Leiden oproti mutaci G20210A protrombinu. Tomuto tvrzení odpovídají i výsledná procentuální zastoupení obou mutací, naměřená u vyšetřovaných pacientek na genetickém oddělení nemocnice v Českých Budějovicích a.s.

Dotazník byl zaměřen na získání ovlivnitelný rizikový faktor TEN – užívání hormonální antikoncepce. Důvodem je vysoké procento žen, užívajících perorální kombinovanou HA, která představuje jednu z nejpohodlnějších forem zábrany početí. Jírová (2013) uvádí, že v roce 2012 užívalo kombinovanou HA nebo nitroděložní tělíčko 51,6 % žen fertilního věku.

Z 64 respondentek, užívajících HA bylo pouze 8 mladších 30 let. V bakalářské práci Bc. Ivy Černé (2014) byla polovina dotazovaných žen mladší 34 let. Proto se má práce zaměřovala převážně na starší věkovou skupinu uživatelék HA, kde výsledný věkový průměr činí 43,6 let. Cílem bylo porovnat užívání HA starší věkové kategorie žen se ženami mladšího věkového průměru, jejichž užívání HA zaznamenala ve své práci Bc. Iva Černá (2014).

V dotazníku uvedlo 64 respondentek z 80, že někdy užívaly HA, což představuje 80 % dotazovaných. V bakalářské práci Bc. Ivy Černé (2014) užívalo HA 76 z 82 dotazovaných žen, což představuje 92,7 %. Průměrná doba v užívání HA v mé práci činí 11 let. V již zmíněné práci Bc. Ivy Černé (2014) je průměrná doba užívání 8,6 let. Při

srovnávání těchto výsledků je patrné, že větší věkový průměr uživatelék HA je spojen i s větším průměrem doby v užívání HA. Nicméně je důležité zohlednit, že se oba průměry vypočítávaly na základě rozdílného počtu žen.

Informovanost těchto žen s riziky užívání HA je v mnoha případech nezbytná. V mé práci je uvedeno, že 53 % uživatelék HA ze zmíněných 64, bylo s danými informacemi seznámeno. V práci Bc. Ivy Černé (2014) je uvedeno, že ze 72 uživatelék HA bylo s riziky seznámeno 67%. Rizika spojená s užíváním HA jsou v každém příbalovém letáčku, nicméně je od vyšetřujícího gynekologa nezodpovědné spoléhat se na to, že je žena bude číst popř. respektovat.

Pro komplexní vyšetření před prvním předepsáním HA je důležité informovat se u pacientky na pozitivní osobní i rodinnou anamnézu TEN. Z celkových 64 uživatelék HA se gynekolog informoval na osobní anamnézu pouze u 52 %. O rodinnou anamnézu se gynekolog zajímal pouze u 48 % žen, které užívaly HA. Přitom pozitivní rodinná anamnéza může často upozornit na možný trombofilní stav, který je v kombinaci s užíváním HA více rizikový pro zdravotní stav dané ženy. Podceňování zmíněných rizikových faktorů, které z velké části přispívají ke vzniku TEN, se potvrdilo i ze zaznamenaných responzí v práci Bc. Ivy Černé (2014). Ta uvádí, že u žen, mladších 34 let, které užívají HA, se gynekolog na osobní anamnézu informoval pouze v 54%. U starší generace uvedla, že se gynekolog informoval pouze ve 47 % případů. Je patrné, že se procentuální zastoupení komplexně vyšetřených žen v závislosti na věku o moc neliší.

I při omezeném počtu respondentek došlo k zaznamenání 4 případů, kdy se u nich onemocnění trombózou projevilo. Všechny 4 ženy někdy užívaly HA a podstoupily test na hyperkoagulaci. O rizicích spojených s užíváním HA nebyly seznámeny 3 z nich. Jedna ze zmíněných žen užívala antikoncepci pouze 6 měsíců. U této ženy se dá předpokládat, že právě užívání HA přispělo k protrombotickým procesům. Její výsledek testu na nadměrnou srážlivost krve vyšel pozitivní. Ostatní 3 ženy užívaly HA déle, než 10 let. U jedné z nich byl test na hyperkoagulaci pozitivní. Vzhledem k délce užívání HA je zde příčinou vzniku trombózy více rizikových faktorů.

Právě znalost rizikových faktorů by mohla být klíčovou pro předcházení propuknutí tromboembolického onemocnění. Z obdržených odpovědí od všech 80 respondentek považovala alespoň polovina dotazovaných žen 6 faktorů z 8 za rizikové. Z těchto konkrétních faktorů (Obr. 17) byly jako rizikové nejvíce označeny operace a užívání HA.

Přesto se i u respondentek v průměrném věku 43,6 let vyskytují ženy, které tyto faktory za rizikové nepovažují.

U uživatelék HA ve věku (15 – 45 let) Dulíček, Kalousek, Malý (2002) uvádějí incidenci venózního tromboembolismu (VTE) 2 : 10 000 při užívání kombinované HA II. generace. U III. generace kombinované HA je tato incidence ve stejném věku vyšší 3 – 4 : 10 000. S dalšími přídatnými rizikovými faktory frekvence propuknutí tohoto onemocnění narůstá. Znalost těchto rizikových faktorů by mohla být u žen řešením, jak předejít vzniku TEN při zanedbání gynekologického vyšetření. Je zbytečné a v určitých případech riskantní podceňovat komplexní vyšetření každé ženy, která se rozhodne užívat perorální kombinovanou HA jako zábranu před početím.

8 Závěr

- Prevalence trombofilních onemocnění u žen, vyšetřovaných v nemocnici v Českých Budějovicích a.s., činila u mutace FV Leiden heterozygotního typu 18 %. Ženy s homozygotní formou mutace se vyskytovaly v 0,6 %. U mutace protrombinu G20210A vychází zkoumaná prevalence na 5,6 % heterozygotního typu. Homozygotní forma mutace G20210A se nepotvrdila u žádné vyšetřované ženy v období celého roku 2015.
- Vzhledem k absolvování odborné praxe v laboratoři klinické hematologie jsem se při vyhodnocování výsledků seznámila se správným operačním postupem laboratoře.
- Porovnáním výsledků z dotazníku s výsledky bakalářské práce Bc. Ivy Černé (2014) je průměrná doba užívání HA delší u starších žen. Informovanost o rizicích užívání HA je ze strany gynekologa nedostatečná v obou pracích. Vyšetření žen, které se rozhodly užívat perorální kombinovanou HA, je stále ve velké míře nedostačující.
- Starší ženy odpovídaly na rizikové faktory správněji, než mladší ženy. Správné označení všech faktorů za rizikové bylo podle obdržených responzí pouze u 7 žen starších 45 let.

9 Seznam citované literatury

BHATTACHARJEE, Payel a Debasish BHATTACHARYY. 2014. An Insight into the Abnormal Fibrin Clots — Its Pathophysiological Roles. *Fibrinolysis and Thrombolysis* [online]. InTech [cit. 2016-02-21]. DOI: 10.5772/57335. ISBN 9789535112655. Dostupné z: <http://www.intechopen.com/books/fibrinolysis-and-thrombolysis/an-insight-into-the-abnormal-fibrin-clots-its-pathophysiological-roles>

BRITO, Milena Bastos, Fernando NOBRE a Carolina Sales VIEIRA. 2011. Contracepção hormonal e sistema cardiovascular. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [online]. **96**(4), 81-89 [cit. 2016-04-21]. DOI: 10.1590/S0066-782X2011005000022. ISSN 0066782x. Dostupné z: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2011000400021&lng=pt&nrm=iso&tlng=en

BRŮHOVÁ, Hana. 2011. Hluboká žilní trombóza u mladých žen (poznámky pro praktického lékaře). *Med. praxi* [online]. Olomouc: Solen, **8**(2), 83-85 [cit. 2016-03-14]. ISSN 1803-5310. Dostupné z: <http://www.solen.cz/pdfs/med/2011/02/09.pdf>

CUNNINGHAM, Mark T., John T. BRANDT, Michael LAPOSATA a John D. OLSON. 2002. Laboratory Diagnosis of Dysfibrinogenemia. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* [online]. **126**(4), 499-505 [cit. 2016-03-21]. ISSN 1543-2165. Dostupné z: <http://www.archivesofpathology.org/doi/pdf/10.1043/0003-9985%282002%29126%3C0499%3ALDOD%3E2.0.CO%3B2>

ČERNÁ, Iva. 2014. *Hyperkoagulační stavy a vliv hormonální antikoncepce*. České Budějovice. Bakalářská práce. Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích. Vedoucí práce MUDr. Ivan Vonke, MBA.

DULÍČEK, Petr, Ivo KALOUSEK a Jaroslav MALÝ. 2002. Hormonální antikoncepce a tromboembolická nemoc - jak je to ve skutečnosti. *Interní Med.* [online]. Olomouc: Solen, (8), 6-9 [cit. 2016-03-16]. ISSN 1803-5256. Dostupné z: <http://www.internimedica.cz/pdfs/int/2002/08/13.pdf>

HAVLÍN, Miroslav. 2014. Hormonální antikoncepce mladistvých a riziko tromboembolické nemoci. *Postgraduální medicína: odborný časopis pro lékaře* [online]. Mladá fronta, (05), 73-82 [cit. 2016-04-20]. ISSN 1212-4184. Dostupné z: <http://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/hormonalni-antikoncepce-mladistvych-a-riziko-tromboembolicke-nemoci-475416>

INDRÁK, Karel, ALUŠÍK, Štefan a Magdaléna LEJSKOVÁ (eds.). 2006. *Hematologie*. Vyd. 1. Praha: Triton. Postgraduální klinický projekt. ISBN 8072548689.

JÍROVÁ, Jitka. 2013. Činnost oboru gynekologie a péče o ženy v roce 2012: Activity of branch of gynaecology and medical care of women in 2012. *Ústav zdravotnických informací a statistik ČR: Aktuální informace* [online]. **13**(23), 1-8 [cit. 2016-04-19]. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/rychle-informace/cinnost-oboru-gynekologie-pece-zeny-roce-2012>

KARETOVÁ, Debora. 2009. Prevence trombembolické nemoci dle posledních doporučení. *Medicína po promoci* [online]. MEDICAL TRIBUNE CZ, **10**(5), 75-81 [cit. 2016-03-21]. ISSN 1212-9445. Dostupné z: <http://www.tribune.cz/clanek/15649>

KASHIF, Muhammad Alii. 2015. To determine the frequency of Factor V Leiden in cases of Deep vein thrombosis and Healthy controls. *Pakistan Journal of Medical Sciences* [online]. **31**(5), - [cit. 2016-03-03]. DOI: 10.12669/pjms.315.8088. ISSN 1681715x. Dostupné z: <http://pjms.com.pk/index.php/pjms/article/view/8088>

KHAN, Salwa a Joseph D DICKERMAN. 2006. Hereditary thrombophilia. *Thrombosis Journal* [online]. **4**(1), 15 [cit. 2016-03-01]. DOI: 10.1186/1477-9560-4-15. ISSN 14779560. Dostupné z: <http://www.thrombosisjournal.com/content/4/1/15>

KVASNIČKA, Jan. 2003. Žilní a tepenná trombofilie. *Intervenční a akutní kardiologie* [online]. Olomouc: Solen, **15**(2), 23-29 [cit. 2016-02-19]. ISSN 1803-5302. Dostupné z: <http://www.iakardiologie.cz/pdfs/kar/2003/01/05.pdf>

LAŇKOVÁ, Jaroslava. 2010. Antikoagulační léčba v primární péči. *Postgraduální medicína* [online]. Praha: Mladá fronta, (4), 33-39 [cit. 2016-03-19]. ISSN 1212-4184. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina-priloha/antikoagulacni-lecba-v-primarni-peci-454866>

LIPE, B. a D. L. ORNSTEIN. 2011. Deficiencies of Natural Anticoagulants, Protein C, Protein S, and Antithrombin. *Circulation* [online]. **124**(14), 365-368 [cit. 2016-04-21]. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.044412. ISSN 00097322. Dostupné z: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.044412>

MACKMAN, Nigel, Rachel E. TILLEY a Nigel S. KEY. 2007. Role of the Extrinsic Pathway of Blood Coagulation in Hemostasis and Thrombosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* [online]. **27**(8), 1687-1693 [cit. 2016-02-16]. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.141911. ISSN 1524-4636. Dostupné z: <http://atvb.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/ATVBAHA.107.141911>

MALÝ, Jaroslav, Petr KESSLER, Jaromír GUMULEC, Alena BULIKOVÁ, Miroslav PENKA, Radovan MALÝ, Petr DULÍČEK a kolektiv. 2013. *Trendy v profylaxi žilní tromboembolické nemoci*. Vyd. 2. Praha: Mladá fronta. Aeskulap. ISBN 9788020428783.

MARON, Bradley A. a Joseph LOSCALZO. 2009. The Treatment of Hyperhomocysteinemia. *Annual Review of Medicine* [online]. **60**(1), 39-54 [cit. 2016-03-09]. DOI: 10.1146/annurev.med.60.041807.123308. ISSN 00664219. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2716415/>

MAST, Alan E. 2016. Tissue Factor Pathway Inhibitor. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* [online]. **36**(1), 9-14 [cit. 2016-02-21]. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.305996. ISSN 1524-4636. Dostupné z: <http://atvb.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/ATVBAHA.115.305996>

- MOLÁČEK, Jiří, Vladislav TŘEŠKA, František ŠLAUF a Bohuslav ČERTÍK. 2004. KRVÁČIVÉ KOMPLIKACE U NEMOCNÝCH LÉČENÝCH WARFARINEM. *Interní Med* [online]. Olomouc: Solen, (8), 392-394 [cit. 2016-04-21]. ISSN 1803-525. Dostupné z: <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2004/08/04.pdf>
- MUSIL, Dalibor. 2009. Rizika a prevence tromboembolické choroby. *Med. praxi* [online]. Olomouc: Solen, 6(2), 61-65 [cit. 2016-03-16]. ISSN 1803-5310. Dostupné z: <http://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2009/02/02.pdf>
- NOVOTNÝ, Jan. 2006. Nové antitrombotické léky. *Interní Med.* [online]. Olomouc: Solen, (7 a 8), 327-329 [cit. 2016-02-17]. ISSN 1803-5256. Dostupné z: <http://www.solen.cz/pdfs/int/2006/07/04.pdf>
- ORNSTEIN, D. L. 2003. Factor V Leiden. *Circulation* [online]. 107(15), 94-97 [cit. 2016-04-21]. DOI: 10.1161/01.CIR.0000068167.08920.F1. ISSN 00097322. Dostupné z: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.0000068167.08920.F1>
- PECKA, Miroslav. 2004. *Laboratorní hematologie v přehledu: fyziologie a patofyziologie hemostázy*. 1. vyd. Český Těšín: FINIDR. ISBN 808668203x.
- PECKA, Miroslav. 2006. *Laboratorní hematologie v přehledu*. Český Těšín: FINIDR. ISBN 8086682005.
- PENGO, V., G. DENAS, S.J. PADAYATTIL, G. ZOPPELLARO, E. BISON, A. BANZATO, A. HOXHA a A. RUFFATTI. 2015. Diagnosis and therapy of antiphospholipid syndrome. *Pol Arch Med Wewn* [online]. Kraków, 125(9), 672-677 [cit. 2016-03-11]. ISSN 1897-9483. Dostupné z: http://pamw.pl/sites/default/files/inv_rev_Pengo%20ONLINE.pdf
- PENKA, Miroslav. 2003. *Diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC)*. 1. vyd. Praha: Grada. Malá monografie (Grada). ISBN 8024703416.
- PENKA, Miroslav a Eva TESAŘOVÁ. 2011. *Hematologie a transfuzní lékařství*. 1. vyd. Praha: Grada. ISBN 9788024734590.
- DULÍČEK, Petr. 2010. Nová antitrombotika a možnosti jejich uplatnění. *Interní Med.* [online]. Olomouc: Solen, 12(9), 427-430 [cit. 2016-03-20]. ISSN 1803-5256. Dostupné z: <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2010/09/08.pdf>
- PREVITALI, Emanuele, Paolo BUCCIARELLI, Serena M. PACCAMOTNI a Ida MARTINELLI. 2011. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus* [online]. Edizioni SIMTI, 9(2), 120-138 [cit. 2016-03-21]. DOI: 10.2450/2010.0066-10. ISSN 1723-2007. Dostupné z: <http://www.bloodtransfusion.it/articolo.aspx?idart=002216&idriv=63>

- PROKEŠ, Michal a Josef SUCHOPÁR. 2015. Lékové interakce nových orálních antikoagulancií. *Practicus: Odborný časopis Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP* [online]. Praha, **14**(6), 14-21 [cit. 2016-03-20]. ISSN 1213-8711. Dostupné z: <http://web.practicus.eu/sites/cz/Documents/Practicus-2015-06/14-Lekove-interakce-novych-oralnich-antikoagulancii.pdf>
- SALLAH, S. 1997. Inhibitors to clotting factors. *Annals of Hematology* [online]. Springer Berlin Heidelberg, **75**(1-2), 1-7 [cit. 2016-03-21]. ISSN 1432-0584. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9322677>
- SKALICKÁ, L., M. CHOCHOLA a V. MRÁZEK. 2004. Trombóza a těhotenství. *Kardiol Rev Int Med* [online]. Praha: Ambit Media, (4), 273-275 [cit. 2016-04-21]. ISSN 2336-2898. Dostupné z: http://www.prolekare.cz/pdf?ida=kr_02_04_06s.pdf
- TALAFÁ, Viktor, Dalibor PASTUCHA a Ivo PAVLAS. 2010. Akutní plicní embolie v okresní nemocnici. *Interní Med.* [online]. Olomouc: Solen, **12**(12), 602-605 [cit. 2016-03-16]. ISSN 1803-5256. Dostupné z: <http://www.internimedica.cz/pdfs/int/2010/12/08.pdf>
- TARDY-PONCET, Brigitte, Michèle PIOT, Dominique BRUNET, Céline CHAPELLE, Morgane BONARDEL, Patrick MISMETTI, Pierre MORANGE a Bernard TARDY. 2012. TFPI resistance related to inherited or acquired protein S deficiency. *Thrombosis Research* [online]. **130**(6), 925-928 [cit. 2016-02-20]. DOI: 10.1016/j.thromres.2012.07.025. ISSN 00493848. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049384812003702>
- TRENOR, C. C., R. J. CHUNG, A. D. MICHELSON, E. J. NEUFELD, C. M. GORDON, M. R. LAUFER a S. J. EMANS. 2011. Hormonal Contraception and Thrombotic Risk: A Multidisciplinary Approach. *PEDIATRICS* [online]. **127**(2), 347-357 [cit. 2016-03-11]. DOI: 10.1542/peds.2010-2221. ISSN 00314005. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3025417/>
- TROJAN, Stanislav. 2003. *Lékařská fyziologie*. Vyd. 4., přeprac. a dopl. Praha: Grada. ISBN 8024705125.
- URBÁNKOVÁ, J., M. CHOCHOLA, P. VAŘEJKA, L. SKALICKÁ, S. JIRÁT, S. HELLER, D. KARETOVÁ a M. ASCHERMANN. 2002. Hyperkoagulační stav a hluboká žilní trombóza. *Kardiol Rev Int Med* [online]. Praha: Ambit Media, (4), 282-285 [cit. 2016-03-21]. ISSN 2336-2898. Dostupné z: http://www.prolekare.cz/pdf?ida=kr_02_04_09s.pdf
- VOJÁČEK, Jan a Martin MALÝ. 2004. *Arteriální a žilní trombóza v klinické praxi*. 1. vyd. Praha: Grada. ISBN 802470501x.

10 Příloha

10.1 Dotazník

Milé ženy,

dovoluji si Vás požádat o pár minut Vašeho drahocenného času zodpovězením několika otázek v anonymním dotazníku. Dotazník je určen především starším ženám. Výsledná data použiji pro praktickou část své bakalářské práce, zabývající se riziky vzniku tromboembolického onemocnění (zvýšené srážlivosti krve s možným vznikem plicní embolie) u žen, u nichž jsou tato rizika leckdy podceňována.

Předem děkuji

Marie Bártová

- 1) Jaký je Váš věk?
- 2) Užíváte/ užívala jste někdy hormonální antikoncepci (HA)?
- 3) Pokud Ano, jak dlouho jste HA užívala dohromady? (odpovídejte počtem roků nebo měsíců)
- 4) Pokud jste měla v braní HA přestávky delší, než 3 měsíce, kolik jich přibližně bylo?
- 5) Jak dlouhá byla nejdelší přestávka? (přibližně)
- 6) Jaká byla nejdelší doba braní HA bez přestávky? (přibližně)
- 7) Informoval Vás gynekolog o rizikových faktorech hormonální antikoncepce?
- 8) Informoval se Váš gynekolog:
 - 8.1: Zda jste prodělala trombózu?
 - 8.2: Zda máte v rodinné anamnéze trombózu?
 - 8.3: Zda kouříte?
 - 8.4: Vyšetřil pohledem a pohmatem žíly na dolních končetinách?
- 9) Prodělala jste někdy trombózu?
- 10) Prodělal někdy jiný v rodině trombózu?
- 11) Pokud jste v předešlé otázce odpověděla ano, kdo?
 - 11.1: rodiče, sourozenci, děti
 - 11.2: prarodiče, strýc, teta, bratřenci, sestřenice
 - 11.3: vzdálenější příbuzní
- 12) Prodělala jste někdy opakovaný potrat?

- 13) Bylo Vám někdy doktorem doporučeno laboratorní vyšetření na nadměrné srážení krve?
- 14) Podstoupila jste někdy toto vyšetření?
- 15) Pokud ano, jaký byl výsledek?
- 16) Rizikové faktory: Rozhodněte, které z uvedených možností jsou/ nejsou rizikovými faktory pro vznik trombózy (srážení krve). (bez nápovědy internetu a jiných informačních zdrojů)
 - 16.1: Operace
 - 16.2: Těhotenství
 - 16.3: Žaludeční vřed
 - 16.4: Upoutání na lůžko
 - 16.5: Sádrová fixace
 - 16.6: Polytraumata
 - 16.7: Hormonální antikoncepce
 - 16.8: Otřes mozku

10.2 Seznam použitých zkratk

TEN – tromboembolické onemocnění
ADP – adenosindifosfát
vWF - Von Willebrandův faktor
PAF - destičkový aktivační faktor
TXA₂ - thromboxan
TF- tkáňový faktor
PC – protein C
PS – protein S
AT – antitrombin III
HA – hormonální antikoncepce
TFPI - inhibitor tkáňového faktoru
APC – aktivovaný protein C
(APC – R) – rezistence k aktivovanému proteinu C
PA – plazminogen
tPA - tkáňový aktivátor plazminogenu
uPA – urokinázový aktivátor plazminogenu
FDPs - fibrinové degradační produkty
PAI - inhibitor aktivátoru plazminogenu
(PAI - II) - inhibitor aktivátoru plasminogenu
TAFI- trombinem aktivovaný inhibitor fibrinolýzy
PE – plicní embolie
HŽT – hluboká žilní trombóza
MTHFR - methyltetrahydrofolát reduktáza
Lp a - lipoprotein a
APS - Antifosfolipidový syndrom
aPL protilátky - antifosfolipidové protilátky
OC – perorální kombinovaná HA
LA - lupus antikoagulans
EE – ethynilestradiol
LMWH – nízkomolekulární heparin
UFH – nefrakciovaný heparin
NOAC - nová orální antitrombotika
aPTT - aktivovaný parciální tromboplastinový čas
RA- rodinná anamnéza