

Trombofilní stavy v porodnictví – I. část

M. Procházka, J. Procházková, M. Lubušký, L. Slavík

Souhrn: Trombofilie je vrozená či získaná porucha hemostatického mechanismu, charakterizovaná zvýšenou tendencí ke krevnímu srážení a trombotizaci. V gynekologii a zejména v porodnictví sehrává důležitou roli v etiopatogenezi mnoha závažných stavů, a je spojena se zvýšeným rizikem mateřské a perinatální morbidity a mortality. U vrozených forem se jedná hlavně o mutaci genů kódujících faktor V-Leiden (Leidenská mutace), protrombin G20210A, dále o hyperhomocysteinemii, o autozomálně dědičný deficit antitrombinu (AT), proteinu C a proteinu S. Mezi získané formy řadíme malignity, nefrotický syndrom, protražovanou imobilizaci, myeloproliferativní onemocnění, pooperační stavy atd. Specifické postavení má antifosfolipidový syndrom.

Klíčová slova: trombofilie – těhotenství – koagulace

Summary: Thrombophilia is an inborn or accepted disorder of haemostatic mechanism, characterized as an increased tendency for blood coagulation and thrombotization. In gynaecology and especially in obstetrics they play an important role in etiopathogenesis of many serious conditions and they are connected with higher risk of maternal and perinatal morbidity and mortality. At inborn forms it is especially the mutation of genes coding factor V-Leiden (Leiden mutation), prothrombin G20210A, further hyperhomocysteinaemia, autosomally inherited antithrombin deficit (AT) and C and S proteins. Among accepted forms there are malignity, nephrotic syndrome, protracted immobilisation, myeloproliferative disease, postoperational conditions etc. Antiphospholipidic syndrome has a specific status.

Key words: thrombophilia – gravidity – coagulation

Úvod

Trombofilie je vrozená či získaná porucha hemostatického mechanismu, charakterizovaná zvýšenou tendencí ke krevnímu srážení a trombotizaci. Typický je výskyt trombózy v mladém věku, jejich časté recidivy, nebo lokalizace na neobvyklých místech. V případě vrozených forem je charakteristický rodinný výskyt. V gynekologii a zejména v porodnictví sehrávají důležitou roli v etiopatogenezi mnoha závažných stavů a jsou spojeny se zvýšeným rizikem mateřské a perinatální morbidity a mortality [8,10].

Trombofilní stavy jsou jednou z příčin vzniku tromboembolické nemoci v graviditě, významně se uplatňují v etiopatogenezi pre eklampsie, intrauterinního úmrtí a růstové retardace plodu, abrupce placenty a recidivujících spontánních potratů [1,26,27].

Mezi získané formy řadíme

- malignity,
- nefrotický syndrom,
- protražovanou imobilizaci,
- myeloproliferativní onemocnění,
- pooperační stavy atd.

Specifické postavení v této skupině má *antifosfolipidový syndrom*, který svým klinickým obrazem do určité míry připomíná formy vrozené.

U *vrozených forem* se jedná hlavně o

- mutaci genů kódujících faktor V-Leiden (Leidenská mutace),
- protrombin G20210A,
- hyperhomocysteinemii,
- autozomálně dědičný deficit antitrombinu (AT), proteinu C a proteinu S.

Podstatně méně často se setkáváme s trombofilii podmíněnou hyperfibrinogenemii

a dysfibrinogenemii. Vrozené trombofilní stavy jsou odpovědné za značnou část závažných stavů v průběhu těhotenství, porodu a šestinedělí. Riziko epizody tromboembolie je asi 8krát vyšší u nositelek těchto poruch ve srovnání se zdravou populací těhotných [21,32].

Nejedná se jen o typické trombózy hlubokého žilního systému dolních končetin a plicní embolie, ale také o trombózy sagitálního sinu, mezenterické nebo portální žíly atd. Některá z forem hereditárních trombofilii byla nalezena až u 50 % těžkých tromboembolií. Nositelky vrozených forem trombofilii mají také signifikantně vyšší riziko intrauterinního úmrtí plodu OR = 3,6 (1,4–9,4) a intrauterinní růstové retardace [39].

Regulace hemostázy v graviditě je velmi složitý rovnovážný systém, jehož základní ználost je nezbytná pro pochopení mechanismu a působení jednotlivých typů trombofilii, možností jejich diagnostiky a terapie.

Fyziologie krevního srážení

Koagulační systém tvoří kaskáda proteolytických reakcí, která má zamezit dvěma extrémním jevům: na jedné straně krvácení při cévním poškození a na straně druhé formování krevní sraženiny v cévním řečišti.

V prvním případě jsou prostřednictvím poškozeného endotelu aktivovány trombocyty, ty adherují na cévní stěnu a formují primární zátku (primární hemostáza). Koagulační mechanismus je spuštěn současně s touto primární reakcí (schéma 1).

Vaskulární poškození iniciuje spuštění koagulační kaskády, která díky působení tkáňového faktoru na jednotlivé faktory koagu-

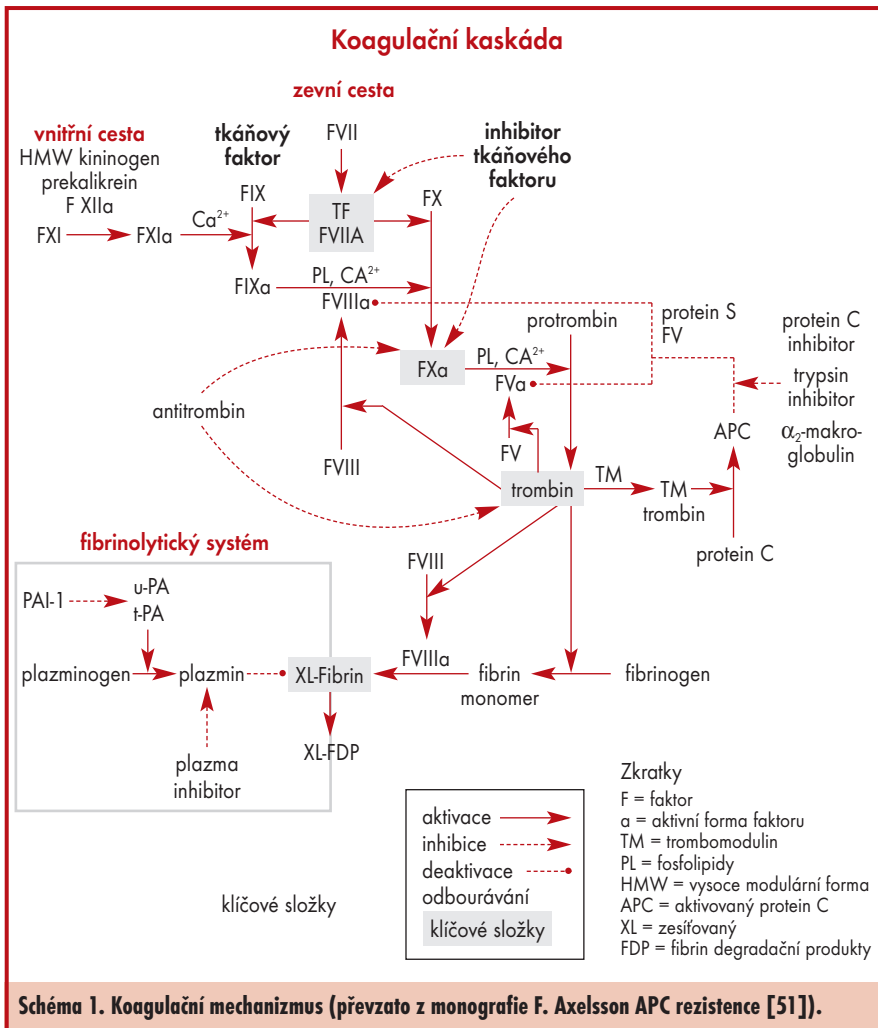
lační kaskády končí až tvorbou trombinu v místě poškození. Trombin katalyzuje v přítomnosti faktoru XIII a vápenatých iontů přeměnu fibrinogenu v nerozpustnou fibrinovou matici.

Důležitou reakcí vedoucí ke kontrole a lokalizaci koagulačního mechanismu je produkce inhibitorů, jako je aktivovaný protein C (APC) a antitrombin. Tyto inhibitory zajišťují zpětnovazebnou kontrolu aktivace jednotlivých enzymů koagulační kaskády. Tento víceúrovňový mechanismus poskytuje možnost zásahu na několika úrovních, což je patrné zejména na nejsilnějším inhibitoru, kterým je antitrombin. Ten jednak inhibuje tvorbu faktoru Xa, jednak je schopen vytvářet trombin–antitrombinové komplexy, čímž inhibuje působení trombinu na fibrinogen a jeho následnou přeměnu na fibrin.

Naše chápání základních biochemických principů krevního srážení se za posledních 10 let podstatně změnilo. Klíčovou roli v aktivaci hemostázy hraje tkáňový faktor (TF), glykoprotein vázaný na buněčné membrány. Ve vysokých koncentracích jej nacházíme například v plodové vodě. Při průchodu do mateřské cirkulace může vyvolat typickou koagulopatii charakteristickou pro embolizaci plodovou vodou. Tkáňový faktor se také vyskytuje na buňkách endometriálního stromatu a deciduy, kde je jeho exprese ovlivněna ovariálními steroidy, maximum dosahuje v luteální fázi a nejméně je vyjádřen ve fázi premenstruální.

TF je přítomen ve většině epiteliálních, stromálních či perivaskulárních buněk organizmu, ale není normálně přítomen v buňkách, které přicházejí do styku s krevní cirkulací.

Při poruše endoteliálního povrchu dochází v přítomnosti kalciových iontů k navázání



komplexu TF s aktivovaným faktorem VII na negativně nabitě fosfolipidy. Faktor VII je vitamin-K-dependentní serinová proteáza. Štěpení faktoru VII trombinem, faktory IXa, Xa, či XIIa jeho aktivitu zvýší až 100násobně.

Komplex TF/ VIIa může aktivovat faktor X přímo (*extrinsic pathway*), nebo nepřímo přes aktivaci faktoru IX a VIII (obr. 1, 2).

Pokud dojde k aktivaci faktoru X, váže se společně s aktivovanou formou faktoru V na fosfolipidy a v přítomnosti kalciových iontů přeměňuje protrombin (faktor II) na trombin a následně dochází k přeměně fibrinogenu na monomery fibrinu (schéma 3). Monomery fibrinu spontánně polymerizují a vytvářejí za působení faktoru XIII stabilní sraženinu.

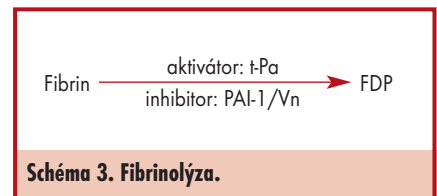
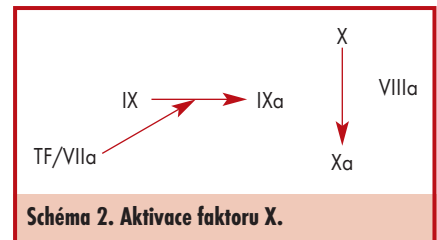
Trombin tedy působí přeměnu fibrinogenu na fibrin, aktivuje však také trombocyty, faktory V, VII, VIII a XIII koagulační kaskády. Jeho nadprodukce může vést k fatálním trombotickým komplikacím. Proces je inhibován TFPI (tissue factor inhibitor – inhi-

bitor tkáňového faktoru), aktivovaným proteinem C, α₂-makroglobulinem, heparin-II-kofaktorem a antitrombinem navázaným na vitronektin.

Fibrinolýza (schéma 3) je zprostředkována aktivátorem tkáňového plazminogenu (tPa), inhibována je inhibitorem aktivátoru plazminogenu typ 1 (PAI-1), který působí v aktivní formě navázan na vitronektin. Komplex PAI – 1/Vn/heparin také inhibuje trombin.

K fyziologické regulaci a zabránění nadměrné tvorby prokoagulačních substancí přispívá složitý systém inhibitorů působících na různých úrovních koagulační kaskády:

1. inhibitory serinových proteáz
 2. systém proteinu C
 3. inhibitor tkáňového faktoru
 4. inhibitory fibrinolýzy
1. Skupina **inhibitorů serinových proteáz (SERPINS)**. Hlavními zástupci jsou *heparin II-kofaktor*, *α₂-makroglobulin* a *antitrombin III*. Jakmile se trombin naváže na některý z těchto inhibitorů, dochází



k vytvoření terciálního komplexu navázaným na glykoprotein extracelulární matrice **vitronektin (Vn)**. Konformační změny této terciální molekuly umožňují vazbu endogenního heparinu, či jiných glykosaminoglykanů (např. dermatan sulfátu), které výrazně zvýší účinnost inhibitorů při inaktivaci trombinu. Mezi nejaktivnější komplexy (kvartérní) patří komplex trombin/AT III/Vn/heparin. Hladina komplexů trombin/AT III, roste progresivně v průběhu těhotenství. Těhotenství je tedy spojeno se zvýšenou produkcí trombinu, hladina AT III se však nemění.

2. Trombin je také inaktivován na povrchu endotelu, kde se s vysokou afinitou váže v přítomnosti kalciových iontů na molekulu **trombomodulinu** celulární membrány. Vazbou na trombomodulin se mění konformace molekuly umožňující působení **proteinu C**. Aktivovaný protein C se v přítomnosti kalciových iontů váže na negativně nabitě fosfolipidy endotelu, nebo na endoteliální specifický receptor. Tato vazba umožní inaktivaci prokoagulačních faktorů Va a VIIIa. Působení aktivovaného proteinu C na faktory Va či VIIIa je 2krát, resp. 6,4krát zesíleno působením kofaktoru – **proteinu S**. Tento proces se může odehrávat jak na povrchu endotelu, tak na membránách aktivovaných destiček a pro inhibici koagulační kaskády má zásadní význam. Protein S může rovněž působit přímo antikoagulačně vazbou na fosfolipidy endotelu. Hladina celkového i volného proteinu S klesá v průběhu těhotenství zhruba o 40 %.
3. **Inhibitor tkáňového faktoru (TFPI)** představuje 3. úroveň inhibice koagulační kaskády. TFPI obsahuje 2 inhibiční domény: 1. se nejprve váže na faktor Xa a 2. následně na komplex TF/VIIa za přítomnosti kalciových iontů a fosfolipidů.

Výsledná molekula potom snižuje účinnost komplexu TF/VIIa a inhibuje další produkci trombinu. Cirkulující TFPI je navázán především na plazmatické lipoproteiny a je produkován především buňkami endotelu. Vzestup plazmatické hladiny pozorujeme například jako odpověď na terapii heparinem ve 3. trimestru gravidity a během porodu.

4. **Fibrinolytický systém** představuje 4. úroveň modulace tvorby krevního trombu. **Tkáňový aktivátor plazminogenu (tPA)** se váže na fibrinovou sraženinu a vyvolává přeměnu plazminogenu na plazmin. Plazmin následně štěpí fibrin na **fibrin degradační produkty (FDP)**. Kontraregulací tohoto procesu zajišťuje **inhibitor aktivátoru plazminogenu typ 1 (PAI 1)**. Je to rychle, primárně fibrinolyticky působící molekula patřící do skupiny serinových antiproteáz (SERPINs). Hlavním zdrojem je endotel, v těhotenství je alternativním místem syntézy decidua, zatímco v placentární tkáni dochází k produkci inhibitoru aktivátoru plazminogenu 2 (PAI 2). Do plazmy se dostává PAI 1 ve své aktivní formě navázán na vitronektin (Vn). Komplex PAI 1/Vn je také produkovan aktivovanými trombocyty. Váže se ve své aktivní formě na cévní stěnu a fibrin a působí svým účinkem proti fibrinolyze zprostředkované tPA.

Změny hemostatického a fibrinolytického systému vyvolané těhotenstvím

Složitý hemostatický a fibrinolytický systém je těhotenstvím ovlivněn prokoagulačně. O to větší klinický význam mají v etiopatogenezi některých porodnických komplikací vrozené koagulopatie – trombofilie. Těhotenství je spojeno s 20–200% nárůstem hladin fibrinogenu a faktoru II, VII, VIII, X a XII, zatímco koncentrace faktoru V a IX zůstávají nezměněny.

Hladiny endogenních antikoagulantů oproti tomu stoupají jen minimálně (TFPI, α 2-makroglobulin), zůstávají na stejné úrovni (AT III, heparin II-kofaktor, protein C), nebo se snižují (protein S). Navíc se 2krát až 3krát zvyšuje hladina funkčně aktivního PAI 1.

Není tedy překvapující, že ženy s vrozenými koagulopatiemi mají vyšší riziko výskytu tromboembolické nemoci. Tyto stavy mohou navíc indukovat tvorbu trombózy v uteroplacentárním a intervilózním prostoru, a tím vést k intrauterinní růstové retardaci a úmrtí plodu.

Vrozené trombofilní stavy: patofyziologie, genetika a vliv těhotenství

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

Jedná se o nejčastější vrozenou koagulopatii. Riziko tromboembolie v průběhu života je mezi nosiči 30% a dále významně stoupá, pokud se přidruží jiné získané nebo vrozené koagulopatie (např. antifosfolipidový syndrom nebo deficit proteinu C). Je způsobena bodovou mutací faktoru V koagulační kaskády v místě, kde se váže protein C. Jedná se o záměnu guaninu za adenin na 1691. nukleotidu faktoru V. Tato změna vyvolá v řetězci faktoru V výměnu glutaminu za arginin na 506. místě řetězce (FV Q506). Mechanismus APC–rezistence poprvé popsal Dahlbäck v roce 1993 ve Švédsku. Záměna aminokyselin v řetězci faktoru V způsobí **rezistenci na aktivovaný protein C (APC–rezistence)**, a tím náchylnost k tvorbě trombóz [4]. Mezi bílou populací je faktor V-Leiden (faktor V 1691G–A) nejčastější genetický defekt způsobující trombózu. Frekvence výskytu kolísá v bílé populaci mezi 2–15 %. Heterozygotní forma faktoru V-Leiden zvyšuje riziko trombózy 3–8krát, oproti tomu homozygotní postižení představuje až 80násobné riziko.

Faktor V-Leiden se vyskytuje u 20 % pacientů s žilní trombózou [43,44] a u více než poloviny probandů u vybraných rodin s trombofilii. To znamená, že představuje nejčastější genetickou abnormalitu u pacientů s trombózou [28].

Deficit antitrombinu

Deficit antitrombinu (AT) je porucha s nejsilnějšími protrombotickými účinky. Riziko rozvoje TEN v průběhu života je u nosičů 70–90% [32]. AT je polypeptid syntetizovaný v hepatocytech s prodlouženým poločasem (65 hodin). Mimo své působení na trombin dokáže AT inaktivovat faktory Xa, IXa, VIIa a plazmin. Aktivace antitrombinu je až 40 000násobně zvýšena vazbou na heparin. Deficit AT je způsoben množstvím bodových mutací, delecí a inzercí, téměř vždy jsou dědičné autozomálně dominantně. V rámci vrozených koagulopatií mají pacienti s deficitem antitrombinu největší riziko vzniku trombózy. Riziko potratu a intrauterinního úmrtí je u deficitu AT OR = 1,7 (1,0–2,8), respektive 5,2 (1,5 až 18,1) [39]. Výskyt u dalších porodnických komplikací není vzhledem k nízké prevalenci v populaci přesně znám.

Deficit proteinů C a S

Proteiny C a S (PC a PS) jsou syntetizovány v hepatocytech, plazmatický poločas je

asi 6–8, hodin, resp. 42 hodin. Cirkulující protein S se vyskytuje ve formě volné (40 %) a zbytek ve formě vázané. Prevalence deficitu PC a PS je 0,2–0,5, resp. 0,08 %. Dědičnost je téměř vždy autozomálně dominantní. Riziko vzniku trombózy v průběhu života u obou deficitů je okolo 50 % [15]. Riziko rozvoje trombózy v těhotenství u deficitu proteinu C je 3–10%, v šestinedělí pak 7–19%. Riziko u proteinu S je srovnatelné – v těhotenství 0–6 %, v šestinedělí 7–22 %. Riziko intrauterinního úmrtí je u deficitů PC a PS zvýšeno OR = 2,3 (0,6 až 8,3), resp. 3,3 (1,0–11,3) [21,39]. Ve vztahu výše zmíněných deficitů ke spontánním potratům nebylo prokázáno statisticky významně zvýšené riziko OR = 1,4 (0,9–2,2), resp. 1,2 (0,7–1,9) u proteinu S. 16% výskyt deficitu proteinu S byl popsán u těžkých forem preeklampsie. V homozygotní formě mohou deficity proteinu C a S vyvolat u novorozenců rozsáhlé nekrózy a neonatální purpuru fulminans [32].

Hyperhomocysteinemie

Homocystein je odvozen od aminokyseliny metioninu. V plazmě je obsažen v koncentraci přibližně 5–16 mol/l. Vrozená hyperhomocysteinemie může být zapříčiněna řadou enzymatických defektů. Klinické projevy se mohou zvýraznit při deficitu vitamínů B₆, B₁₂ a kyseliny listové nebo při léčbě metotrexátem.

Lehké a střední formy vedou k urychlení aterosklerózy a rozvoji tromboembolie. U plodů vyvolávají defekty neurální trubice a v těhotenství spontánní aborty. V holandské práci popsali Dekker et al výskyt hyperhomocysteinemie u 18 % pacientek s těžkou preeklampií, u 11 % intrauterinních úmrtí, u 38 % růstových retardací plodu a u 26 % pacientek s placentární abrupcí [50].

Ostatní vrozené koagulační poruchy

Přibližně u 2–3 % populace byla popsána mutace genu kódujícího protrombin. Mutace v oblasti protrombinového genu v pozici 20210 G-A je spojena se zvýšenou hladinou protrombinu a současně představuje zvýšené riziko vzniku trombózy⁸⁰. Tato mutace byla popsána ve vysoké prevalenci (18 %) v rodinách s trombózou a v 6,2 % u pacientů s první trombózou [38].

Mechanismus působení mutace v pozici 20210 G-A protrombinového genu je vysvětlován tím, že tato mutace podmiňuje zvýšení hladiny protrombinu, což vede ke zvýšení rizika trombózy [38]. Výskyt mutace v bílé populaci kolísá okolo 2 % s mnoha geografickými variacemi, přičemž výskyt mutace je vyšší v jižní než v severní

Evropě. Mutace (protrombin G20210A) zvyšuje riziko vzniku trombozy 3- až 4násobně. Kupferminc uvádí ve své práci pro těžkou preeklampsii OR = 2,2 (0,4–13,9), pro abrupci placenty OR = 8,9 (1,8–43,06), pro růstovou retardaci OR = 4,6 (1,0–20,0) [25]. Počty pacientek v jednotlivých skupinách jsou však velmi malé. Další méně časté trombofilie jsou dysfibrinogenemie a hyperfibrinogenemie. Dosud však máme pouze málo údajů o vztahu těchto poruch k těhotenství [1,2].

Alfirevic et al [2] shrnuli ve své systematické analýze velké části dosavadních studií, zabývajících se problematikou trombofilii v porodnictví, poznatky a výsledky těchto prací. Analýza prokázala, že ženy s níže uvedenými komplikacemi mají častěji přítomny některé z forem získaných, či vrozených trombofilii v porovnání se zdravou populací. APC-rezistence s nebo bez přítomnosti FV-Leiden byla častější u žen s preeklampií, placentární abrupcí a intrauterinním úmrtím plodu. Ve studiích zabývajících se růstovou retardací plodu bylo množství pacientek příliš malé ke statistickému zpracování. Další studium vyžaduje problematika získané APC-rezistence ve vztahu ke porodnickým komplikacím.

Deficit proteinu S je rizikovým faktorem pro intrauterinní úmrtí, IUGR a preeklampsii. Úloha MTHFR, C677T, G20210A, hyperhomocysteinemie a deficitu proteinu C není zatím zcela jasná vzhledem k relativně malým počtům pacientek v jednotlivých studiích.

Antifosfolipidový syndrom (APS)

Antifosfolipidový syndrom bývá řazen mezi získané formy trombofilii. Je charakterizován přítomností venózních i arteriálních mikrocirkulačních trombóz, rekurentních předčasně ukončených těhotenství a trombocytopenie v přítomnosti antifosfolipidových protilátek. Antifosfolipidové protilátky jsou různorodou skupinou látek namířených proti makromolekulárním proteinům vázaným na negativně nabitě fosfolipidové povrchy. Protrombotický účinek je dán jejich vazbou na trombocyty, které tím aktivuje. Ty začínou vylučovat TF, PAI 1 a jiné prokoagulační faktory. Dále dochází ke snížení antikoagulační aktivity, endotel exprimuje cytoadhezivní molekuly, a to vše vede k trombofilii [8].

Laboratorně nacházíme **antifosfolipidové protilátky typu IgG nebo IgM** ve středním nebo vysokém titru. Nález musí být prokázán 2krát v odstupu 6 týdnů. Dále prokázujeme **lupus antikoagulans** – nejméně 2krát v odstupu 6 týdnů. Vždy musíme vyloučit

jiné poruchy krevního srážení (inhibitory faktory VIII, přítomnost heparinu). Velmi často nás na možnost APS upozorní prodloužené **aPTT** [8].

Diagnostika

Plošně vyšetřování celé populace těhotných na celou paletu dosud známých trombofilii není účelné a z ekonomického hlediska v současné době ani možné. Na druhé straně by však měly být testovány všechny pacientky s anamnézou hluboké žilní trombozy v mladším věku (45 let), s neobvyklým výskytem trombozy (např. mezenterická) nebo významně pozitivní rodinnou anamnézou ve vztahu k TEN. Otázka vyšetřování pacientek s opakovanými prvotrimestrálními aborty není jednoznačně vyřešena, avšak těhotné s anamnézou intrauterinního úmrtí, růstové retardace, rozsáhlé placentární infaržace nebo těžké preeklampsie by měly mít provedeno základní vyšetření k vyloučení trombofilních stavů.

Vyšetřovací algoritmus by měl zahrnovat mimo standardní koagulační vyšetření také vyšetření na antitrombin III a protein C. U proteinu S bychom měli vyšetřit jak formu volnou, tak vázanou, a výsledné hodnoty srovnat s hodnotami pro těhotenství. Pokud pacientka není těhotná, je možné vyloučit mutaci faktoru V-Leiden orientačním funkčním vyšetřením APC-rezistence. U těhotných je nezbytné přímo stanovit mutaci genu. Hyperhomocysteinemii vyloučíme vyšetřením hladiny homocysteinu nalačno. Vyšetření bychom neměli nikdy provádět, pokud je pacientka v léčbě pro akutní trombozu, dostává heparin, warfarin a jiná antikoagulantia. Heparin snižuje hladinu antitrombinu III, zatímco kumariny hladinu proteinu C a S. Těhotenství rovněž výrazně snižuje hladinu volného i celkového proteinu S, takže i u nepostížených pacientek nejsou neobvyklé hodnoty mezi 40–60 %. Při klinickém podezření na antifosfolipidový syndrom vyšetřujeme základní koagulační parametry, kompletní krevní obraz, lupus antikoagulans a antifosfolipidové protilátky.

Léčba

Těhotné s atakou tromboembolie, s prokázanou trombofilii, či bez ní vyžadují plnou heparinizaci nebo alternativně nízkomolekulární hepariny v léčebné dávce a následně dle klinického obrazu profylaktickou dávku nefrakcionovaného nebo nízkomolekulárního heparinu (LMWH). Profylaktické dávky podáváme také u žen s nebo bez trombofilie, které mají v anamnéze tromboembolickou příhodu před těhotenstvím. Podobně postupujeme u žen se zjištěnou

trombofilii a závažnými komplikacemi v minulém těhotenství (IUGR, intaruterinní úmrtí, preeklampsie). Největší riziko vzniku trombozy či porodnických komplikací je u pacientek s deficitem antitrombinu, tyto pacientky vyžadují léčebné dávky heparinu po celou dobu těhotenství a šestinedělí.

Dosud není jasné, zda mají být podávány profylaktické dávky u asymptomatických pacientek s negativní anamnézou, které mají zjištěn deficit proteinu C, S, leidskou mutaci, nebo mutaci protrombinu. Vždy musíme zvážit benefit profylaktického podávání heparinu v prevenci tromboembolie ve vztahu k možnému rozvoji osteopenie či osteoporózy. V případě hyperhomocysteinemie podáváme 25 mg vitamínu B₆ a 10 mg kyseliny listové perorálně. Léčbu je nutno začít před těhotenstvím a pokračovat po celé těhotenství a šestinedělí. I když dosud neexistují žádné randomizované studie, toxicita této kombinace je minimální, a podávání kyseliny listové má navíc u defektu neurální trubice plodu prokázané preventivní účinky. U pacientek s hyperhomocysteinemií a anamnézou tromboembolie, či porodnických komplikací je vhodné zvážit preventivní podávání heparinu.

Léčba antifosfolipidového syndromu v graviditě je přísně individuální, vyplývající z klinického obrazu a výsledků laboratorních testů. Kortikoidy se podávají za účelem omezení tvorby autoprotilátek, v současné době však mají přísně vymezené indikace. Je to zejména léčba základního onemocnění v případech sekundární tvorby protilátek, dále těžká trombocytopenie a deficit protrombinu provázeného krvácivými projevy. Léčba pomocí kyseliny acetylosalicylové (ASA) je velmi rozšířena, dosud však nejsou k dispozici randomizované studie o jednoznačném přínosu jejího podávání. Dávky se pohybují mezi 75–100 mg/den. Další možností je podávání nízkomolekulárních heparinů, pro použití u antifosfolipidového syndromu však doposud chybí dostatek informací. Aplikace vysokodávkovaných imunoglobulinů nepřineslo přesvědčivé výsledky, obvykle je podáváno v případech, v nichž selhává léčba heparinem nebo ASA. Velkoobjemová plazmaferéza byla použita u nejtěžších forem APS.

Práce byla podpořena grantem IGA MZd. NH/6986 - 3(86-49) 2002

Literatura

- Alfirevic Z, Martlew V, Briscoe L et al. Postnatal screening for thrombophilia in women with severe pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 753–9.
- Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? *European Journal of*

- Obstetrics Gynaecology and Reproductive Biology 2002; 101: 6–14.
3. Andělová K, Šůla K, Velebil P. Význam screeningového vyšetření antikardiolipinových protilátek v těhotenství. *Čes Gynek* 1998; 63: 446–9.
 4. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to Activated Protein C. *Nature* 1994; 369: 64–67.
 5. Blumenfeld Z, Brenner B. Thrombophilia-associated pregnancy wastage. *Fertil Steril* 1999; 72: 765–774.
 6. Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Helmerhorst FR et al. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep venous thrombosis associated with oral contraceptives containing third generation progestogen. *Lancet* 1995; 346, 1593–1596.
 7. Bock SC et al. Assignment of the human antithrombin III. structural gene to chromosome 1q 23 – 25. *Cytogenet Cell Genet* 1985; 39: 67–69.
 8. Bulíková A, Penka M, Matýšková M, Zavřelová J. Antifosfolipidový syndrom v graviditě (abstrakta). *Nový Jičín, VI. Pařízkův den* 2000: 18–20.
 9. Brenner B, Mandel H, Lanir A et al. Activated protein C resistance can be associated with recurrent fetal loss. *Br J Haematology* 1997; 97: 551–554.
 10. Čech E, Hájek Z, Maršál K, Srp B, et al. Porodnictví. Praha: Grada 1999: 207–209.
 11. Dahlbäck B. Resistance to activate protein C, the Arg506 to Gln mutation in the factor V gene, and venous thrombosis. Functional tests and DNA – based assays. *Thromb Haemost* 1995; 73: 739–42.
 12. Dahlbäck B. Inherited thrombophilia: resistance to activated protein C as a pathogenic factor of venous thromboembolism. *Blood* 1995; 85: 607–14.
 13. Dahlbäck B, Hillarp A, Rosén S, Zöller B. Resistance to activated protein C, the FV:Q506 allele, and venous thrombosis. *Ann Hematol* 1996; 72(4): 166–176.
 14. Dahlbäck B. The protein C anticoagulant systém: inherited defects as a basis for venous thrombosis. *Thromb Res* 1995; 77: 1–43.
 15. Dahlbäck B. Blood coagulation. *Lancet* 2000; 355: 1627–32.
 16. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1965; 13: 516–530.
 17. Dizon-Townson DS, Meline L, Nelson LM, et al. Fetal carriers of the factor V Leiden are prone to miscarriage and placental infarction. *AM J Obstet Gynecol* 1997; 177: 402–405.
 18. Dizon-Townson DS, Nelson LM, Easton K et al. The factor V Leiden mutation may predispose women to severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 902–905.
 19. Dizon-Townson DS, Nelson LM, Jang H et al. The incidence of the factor V Leiden mutation in an obstetric population and its relationship to deep venous thrombosis. *Am j Obstet Gynecol* 1997; 176: 883–886.
 20. Dulíček P, Šafářová M, Chrobák L. Mutace FV Leiden – nejčastější rizikový faktor pro vznik žilní trombózy. *Hematológia a transfuziologie* 1997; 4: 6–9.
 21. Friedrich PW, Sanson BJ, Simioni P et al. Frequency of pregnancy – related venous thromboembolism in antikoagulant factor deficient women. Implications for prophylaxis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 955–960.
 22. Gumulec J, Radina M, Kučerová M, Kneiflová M, Donociková B, Ryšková J, Penka M. Asociace hyperhomocysteinemie, karence vitamínu B12, folátu a poruchy funkce ledvin: vlastní zkušenosti. In: *Laboratorní hematologie*. Hradec Králové: HK Credit 2000: 68–69.
 23. Hyánek J, Hoffman R. Hyperhomocysteinémie a její diagnostický význam u cévních onemocnění. *Praktická flebologie* 1997; 2: 61–71.
 24. Chrobák L, Dulíček P. Resistance to activated protein c as pathogenic factor of venous thromboembolism. *Acta Medica* 1996; 39(2): 55–62.
 25. Kupferminc JM, Eldor A, Steinman N et al. Increase frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999; 340: 9–13.
 26. Kupferminc MJ, Fait G, Many A et al. Severe preeclampsia and high frequency of thrombophilic mutations. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 45–49.
 27. Kvasnička J, Živný J. Trombotické stavy v těhotenství a v šestinedělí. *Moderní gynekologie a porodnictví* 1999; 8(2): 144–151.
 28. Kvasnička J, Hájek Z, Živný J, Srp B. Trombofilie v těhotenství a šestinedělí. *Moderní gynekologie a porodnictví* 2002; 11(Suppl 2): 340–348.
 29. Kvasnička J. Patologické změny krevního srážení v těhotenství a šestinedělí, Krvácení a trombóza (abstrakta). Brno: kongres MEFA 2001.
 30. Lindqvist PG, Svensson PJ, Dahlbäck B, Marsal K. Factor V Q506 Mutation (activated protein C resistance) associated with reduced intrapartum blood loss – a possible evolutionary selection mechanism. *Thromb Haemost* 1998; 79: 69–73.
 31. Lindqvist PG, Zöller B, Dahlbäck B. Improved hemoglobin status and reduced menstrual blood loss among female carriers of activated protein C resistance (FV Leiden). An evolutionary advantage? *Thromb Haemost* 2001; 86: 1122–23.
 32. Lockwood CJ. Heritable coagulopathies in pregnancy. *Obstetrical and gynecological survey* 1999; 54(12): 754–765.
 33. Malý J, Pecka M. Úloha krevních destiček při rozvoji trombotických stavů. *Ami Report* 1996; 4(1): 69–73.
 34. Matýšková M, Bulíková A. Trombofilní stavy. In: *Sborník postgraduálních přednášek. XII. Český a Slovenský hematologický a transfuziologický sjezd*. Olomouc: Univerzita Palackého 1999: 139–145.
 35. Matýšková M, Bulíková A, Šlechtová M, Janků L. The prevalence of the prothrombin mutation 20210A. Durban, South Africa, XV meeting of the ISH – African and European division, 1999. Final programme and abstracts. Brno: 124.
 36. Nelson-Piercy C. Inherited thrombophilia and adverse pregnancy outcome: has the time come for selective testing? *Br J Obstet Gynecol* 1999; 106: 513–515.
 37. Penka M, Bulíková A, Žáčková D, Krahulcová E, Zavřelová J, Vyzula R. Clinical Importance of Hyperfibrinogenemia in Hematologic Malignancies. *Journal of Hematology* 1999; 84: 186.
 38. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A commongenetic variation in the 3 – untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698–3703.
 39. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996; 348: 913–916.
 40. Rothbart H, Ohel G, Younis J et al. High prevalence of activated protein C resistance due to factor V Leiden mutation in cases of intrauterine fetal death. *J Matern Fetal Med* 1999; 8: 228–230.
 41. Roztočil A, Kučera M. Tromboembolie v těhotenství, krvácení a trombóza (abstrakta), Brno: Kongres MEFA 2001.
 42. Roztočil A et al. Porodnictví. Brno: IDVPZ 2001: 173–174.
 43. Rotmensch S, Liberati M, Mittelmann M et al. Activated protein C resistance and adverse pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177, 170–3.
 44. Rutherford S, Montoro M, McGhee W, Strong T. Thromboembolic disease associated with pregnancy: an 11 year review (abstract). *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1991; 164(Suppl): 286.
 45. Vorlova Z, Hrachovinova I, Matyskova M. Probability of thrombosis in patients with factor V Leiden. *Thromb Haemost* 1997; 78(1): 309.
 46. Walker MD, Smith NG, Perkins LS et al. Changes in homocysteine levels during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 660–4.
 47. Walker ID. Congenital thrombophilia. In: *Thrombo-embolic Disease in Obstetrics and Gynaecology*. London: Bailliere Tindall 1997: 431–45.
 48. Wiener-Megnagi Z, Ben Shlomo I, Goldberg Y, Shalev E. Resistance to activated protein C and the Leiden mutation: high prevalence in patients with abruptio placentae. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1565–7.
 49. Zöller B, Dahlbäck B. Linkage between inherited resistance to activated protein C and factor V gene mutation in venous thrombosis. *Lancet* 1994; 343: 1536.
 50. Dekker GA, de Vries JIP, Doetlich PM et al. Underlying disorders associated with severe early onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1042–1048.
 51. Axelsson F. Protein C, Product Monograph 1995, Chromogenics AB, version 1.1: 5.

MUDr. Martin Procházka, Ph.D.¹
MUDr. Jana Procházková²
MUDr. Marek Lubušský, Ph.D.¹
Mgr. Luděk Slavík, Ph.D.²

¹ Porodnicko-gynekologická klinika
 LF UP a FN Olomouc

² Hematoonkologická klinika
 LF UP a FN Olomouc