

PROTROMBOTICKÉ STAVY A TROMBÓZA Z POHLĀDU HEMATOLÓGA

Angelika Bátorová

Klinika hematológie a transfuziológie FNŠP, Bratislava

Venózna trombóza vysokou prevalenciou a kritickými následkami, ako sú potenciálne fatálna pľúcna embólia a vývoj protrombotického syndrómu, predstavuje závažný medicínsko-spoločenský problém. Keďže súčasné preventívne a liečebné režimy môžu významne znížiť morbiditu a mortalitu venózneho tromboembolizmu, pozornosť sa stále viac sústreďuje na možnosti identifikácie rizikových skupín. V posledných 20 rokoch bolo odhalené celé množstvo príčin vedúcich k obrazu porúch hemostázy, označovaných ako protrombotické, resp. trombofilické stavy, ktoré zvyšujú dispozíciu ku vzniku trombózy. Mnohé z nich sú geneticky podmienené s typickým vznikom idiopatických trombóz v mladom veku s familiárnym výskytom, iné sú výsledkom aktivácie hemostázy v prítomnosti známeho protrombotického ochorenia. Tieto nové poznatky a snaha o odhalenie príčin VTE viedli k enormnému nárastu záujmu o hemostazeologickú diagnostiku trombofilie, ktorá nielen umožňuje tieto stavy identifikovať, ale pomáha aj pri rozhodovaní o liečbe a adekvátnej primárnej a sekundárnej tromboprophylaxii.

Kľúčové slová: venózna trombóza, vrodenná trombofilia, tromboprophylaxia.

Kľúčové slová MeSH: trombóza žilová – prevencia a kontrola; trombofilia – diagnostika, terapia.

PROTHROMBOTIC STATES AND THROMBOSIS IN HEMATOLOGIST'S VIEW

Venous thrombosis due to its high prevalence and critical sequelae such as potentially fatal pulmonary embolism and post-thrombotic syndrome represents a serious medical and social problem. The attention has been focused on the identification of the risk patient groups as current prophylaxis and therapy may significantly reduce the mortality and morbidity of venous thrombosis. In the last 20 years new hematological reasons of venous thromboembolism (VTE) have been revealed, either genetically determined or caused by other underlying diseases predisposing to the VTE. The new facts and the efforts to reveal the real reason of VTE in particular patient have increased the requests for the hemostaseological testing, which allows either to identify the patients in risk or to facilitate the decision about the therapy and prophylaxis.

Key words: venous thrombosis; congenital thrombophilia; thromboprophylaxis.

Key words MeSH: venous thrombosis – prevention and control; thrombophilia – diagnosis, therapy.

Via pract., 2006, roč. 3 (2): 75 – 80

Úvod

Venózna trombóza sa každoročne vyskytne u 1 – 3 z 1 000 jedincov populácie, je tretím najčastejším ochorením cievneho systému, pričom jej najzávažnejšia komplikácia, pľúcna embólia, predstavuje najčastejšiu príčinu smrti, ktorej možno zabrániť (1). Bez liečby vyvinie až 50 % chorých recidívu trombózy do 3 mesiacov, ale do 6 mesiacov môže recidíva vzniknúť až u 7 % chorých aj po adekvátnej liečbe, pričom 3-krát vyššia pravdepodobnosť recidencie trombózy je spojená s malignitami (2, 3). Do 10 rokov po prekonaní prvej trombózy vyvinie recidívu približne 30 % prežívajúcich (2).

Dodnes platí známy Virchowov trias príčin trombózy, ktorý zahŕňa poškodenie cievnej steny, spomalenie prúdenia krvi a poruchy v zložení krvi. Rozsiahle skúsenosti potvrdili, že všetky známe rizikové faktory VTE sú sprostredkované uvedenými patofyziologickými procesmi a že VTE sa bežne nevyskytuje v ich neprítomnosti (4). V súčasnosti sa používa klasifikácia rozdeľujúca rizikové faktory trombózy na vrodené a získané (5, 6). Väčšina získaných rizikových faktorov spadá do druhej a tretej skupiny porúch, týkajúcich sa stázy krvi a zmien koagulability krvi, vrodené rizikové faktory spôsobujú protrombotický stav v dôsledku geneticky podmienenej poru-

chy v zložení krvi. VTE je multifaktoriálne ochorenie s epizodickou klinickou manifestáciou, ku ktorej dochádza vtedy, ak protrombotický potenciál, ktorý je funkciou veku, získaných a genetických rizikových faktorov, presiahne určitú hranicu. Až 33 % chorých s prvou manifestáciou VTE má viac ako 1 získaný rizikový faktor trombózy, 23 % má v rodine viac ako 1 príbuzného s VTE a približne 50 % jedincov s idiopatickou venóznou trombózou má identifikovateľný vrodený trombofilický defekt (5).

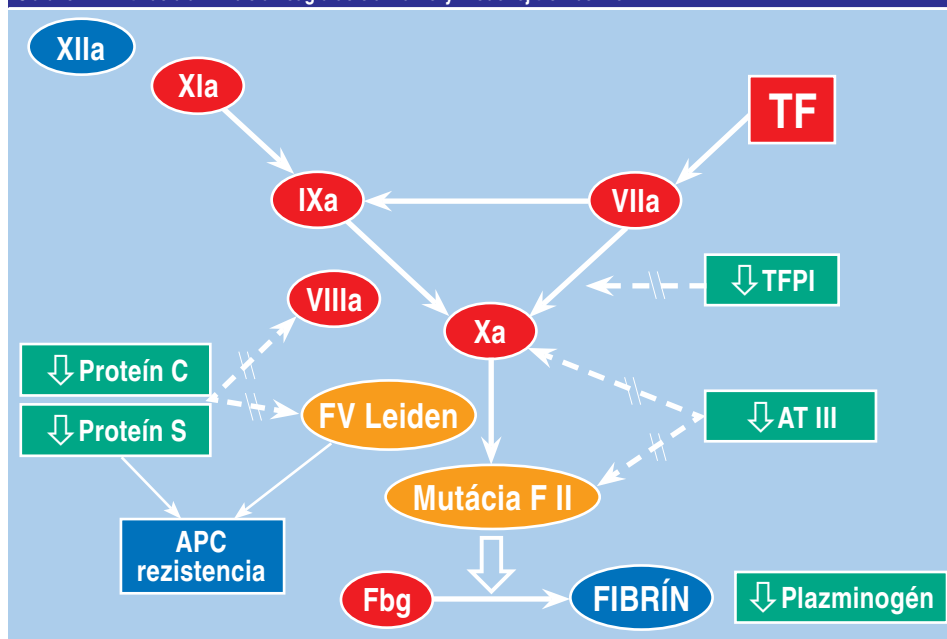
Súčasná práca sa zameriava na niektoré novšie poznatky o získaných rizikových faktoroch, ktoré môžu byť zodpovedné za vznik VTE u ambulantných aj hospitalizovaných pacientov a podáva stručný prehľad o vrodených rizikových faktoroch venózneho tromboembolizmu a princípoch diagnostiky a liečby.

Hemokoagulácia, jej fyziologická kontrola a trombofilia

Trombofilia je definovaná ako vrodená alebo získaná porucha hemostatického mechanizmu, ktorá je pravdepodobnou príčinou zvýšenej dispozície ku trombóze. Keďže rovnako ako vrodené, aj získané rizikové faktory VTE môžu viesť ku zmene koagulability krvi, je potrebné si uvedomiť základné vlastnosti koagulačného systému. Hemostáza je dôležitou

súčasťou obranných systémov organizmu, ktoré sa aktivujú pri pôsobení celého radu patofyziologických mechanizmov i v rámci reakcie akútnej fázy, ako odpovede na rôzne vonkajšie a vnútorné stimuly. Výsledkom zložitej sekvenčnej aktivácie koagulačných proteínov je vytvorenie fibrínového koagula, fyziologicky určeného na zastavenie krvácania, ohraničenie zápalu, resp. hojenie. Koagulačný proces je na viacerých stupňoch kontrolovaný inhibičnými systémami (obrázok 1). **Inhibitor tkanivovej cesty** (TFPI) ohraničuje aktivačný účinok komplexu tkanivového faktora s FVIIa a faktora Xa. **Trombomodulín** je dôležitý proteín na povrchu endotelových buniek, ktorý viaže trombín, a tak ohraničuje jeho prokoagulačné pôsobenie. Väzba trombínu na trombomodulín súčasne aktivuje dôležitý inhibičný **systém proteínu C**, ktorého súčasťou je aj **proteín S**, tieto proteíny inhibujú aktívne formy kofaktorov zrážania FVIIIa a FVa. Ďalším dôležitým inhibítorom koagulácie je **antitrombín III**, ktorý po väzbe na heparín a heparinoidy cievneho endotelu inaktívuje množstvo koagulačných serínových proteáz, medzi nimi predovšetkým trombín a FXa. **Plazmín**, ktorý vzniká po aktivácii plazminogénu, predstavuje účinný fibrinolytický enzým, ktorý odstraňuje fyziologicky alebo patologicky vzniknuté koagulum.

Obrázok 1. Aktivácia a inhibícia koagulácie a markery vrodenej trombofilie.



Získané rizikové faktory venózneho tromboembolizmu

Klasické získané rizikové faktory trombozy sú uvedené v tabuľke 1 (7, 8). Pri mnohých z nich možno skriningom odhaliť hyperkoagulačný stav a znaky aktivácie hemostázy (pozitívna D-diméru, fibrín degradačných produktov). Tieto stavy nielen disponujú na trombozu, ale môžu spustiť manifestáciu VTE u jedincov so zatiaľ asymptomatickou vrodenou trombofiliou.

Zatiaľ čo používanie tromboprolaxie v chirurgii viedlo k dramatickému zníženiu výskytu VT a pľúcnej embólie po operáciách, treba si uvedomiť narastajúci význam **internistických chorobných stavov**, disponujúcich na vznik trombozy. Okrem veku a prolongovanej imobilizácie u týchto pacientov je najdôležitejším faktorom závažná komorbidity (5, 6). Sotva 50 % pacientov so závažnými chorobami

dostáva adekvátnu tromboprolaxiu, pričom pľúcna embólia je bezprostrednou príčinou smrti u 5 % pacientov interných oddelení.

U **ambulantných pacientov** alebo zjavne **zdravých ľudí** sa, s výnimkou okolností, ktoré prináša hospitalizácia, rizikové faktory nelíšia od hospitalizovaných pacientov. V tomto kontexte je zaujímavým faktom zvýšeného výskytu VTE u obéznych jedincov, fajčiarov a hypertonikov (7, 8). Prandoni nedávno odhalil neočakávané spojenie zvýšeného výskytu VTE u pacientov s aterosklerózou, pričom u 30 % chorých nezistil žiaden rizikový faktor VTE. Predpokladá, že aterosklerotický proces indukuje VTE, príp. že obe choroby zdieľajú spoločné rizikové faktory (4).

Cestovanie na dlhé trasy, najmä lietadlom („economy class syndrome“) mnohí považujú za nový rizikový faktor VTE. Vo všeobecnosti však platí,

že VTE po cestovaní lietadlom je extrémne zriedkavá a analýza jednotlivých prípadov nasvedčuje, že väčšina jedincov s VTE po cestovaní v minulosti prekonala trombozu, alebo mala prítomný iný rizikový faktor (4).

Malignity a nádorové ochorenia vedú často k tromboembolickým komplikáciám. Venózna tromboza môže dokonca predchádzať objaveniu sa nádorového ochorenia, čím sa vysvetľuje pozorovanie 5 – 6-krát častejšej manifestácie malignít u pacientov s idiopatickou ako so sekundárnou VT (9). Zaujímavé je obzvlášť vysoké riziko odhalenia malignity počas prvých 6 mesiacov po VTE, ale významné riziko trvá až do 10 rokov po diagnóze VTE, čo nasvedčuje to, že malignita môže spôsobovať hyperkoagulačný stav mnoho rokov pred jej manifestáciou, prípadne, že malignita a VTE zdieľajú spoločný rizikový faktor (4). Nádory produkujú prokoagulačné substancie (tkanivový faktor-TF a priamy aktivátor faktora X, tzv. „cancer procoagulant“), ktoré spôsobujú hyperkoagulačný stav, chronickú alebo akútnu diseminovanú intravaskulárnu koaguláciu (DIC) s kritickým vyvrcholením do konzumpčnej koagulopatie (10). Relatívne riziko trombozy pri malígnych ochoreniach sa zvyšuje 7-násobne, v staršom veku vedú až k 10 % – 15 % všetkých prípadov trombozy (4).

Zápalové choroby ako črevné zápal, Bechetova choroba a iné infekčné choroby bývajú sprevádzané výskytom VTE. Predpokladá sa, že v patogenéze trombozy zohráva úlohu zvýšená hladina IL-8. Naopak, nedávne štúdium zápalových markerov nepotvrdilo súvislosť zvýšenej hladiny fibrinogénu, C-reaktívneho proteínu a počtu leukocytov s výskytom VTE (4). **Systémové infekcie a sepsa**, najmä meningokoková, spôsobujú významnú aktiváciu hemostatického systému v rámci syndrómu systémovej zápalovej odpovede (SIRS). Cytokíny, ako tumor necrosis factor (TNF) a interleukíny IL-1, IL-6 a IL-10, indukujú generáciu a uvoľnenie TF v cirkulujúcich monocytoch a endotelových bunkách so vznikom hyperkoagulačného stavu, možným vývinom DIC a syndrómu multiorgánového zlyhania (MODS).

Antifosfolipidový syndróm. K odhaleniu tohto rizikového faktora viedlo pozorovanie častej trombozy u chorých so systémovým lupus erythematosus (SLE) a antifosfolipidovými protilátkami (lupus anti-koagulant-LA), prítomnými až u 50 % chorých so SLE. S „LA“ a recidivujúcimi trombózami sa stretávame aj u jedincov bez SLE, dokonca aj u detí, najčastejšie ide o idiopatický alebo pozápalový antifosfolipidový syndróm. Protrombotický účinok je sprostredkovaný účinkom protilátok na endotelové bunky, trombocyty a monocyty. Tromboza postihuje asi 20 % – 30 % jedincov s „LA“, naopak, v selektovaných súboroch chorých s VTE sa „LA“ zisťuje u 5 % – 15 % chorých

Tabuľka 1. Rizikové faktory trombozy.

Získané	Vrodená trombofília	Zmiešané /neznáme
Vek > 40 r	Zníženie funkcie	Zvýš. aktivita FVIII, IX, XI
Operácia, trauma	Antititrombín III	APC rezistencia FVLeiden negatívna
Imobilizácia	Proteín C	Hyperhomocysteinémia – MTHFR
Obezita	Proteín S	C677T
Gravidita, puerperium	Zvýšenie aktivity	
Orálne kontraceptíva	Faktor V Leiden G1691A	
Hormonálna substitúcia	(vrodená APC rezistencia)	
Anamnéza VTE	Protrombín G20210A	
Komorbidity	Porucha funkcie	
Malignity	Dysfibrinogenémia	
Infarkt myokardu		
Zlyhanie srdca		
Stav po NCMP, hemiplegia		
Varixy		
Myeloproliferatívny sy		
Antifosfolipidový sy		
Nefrotický sy		

Tabuľka 2. Prevalencia vrodených molekulových rizikových faktorov trombózy v normálnej populácii a súborov pacientov s VTE. (20)

Rizikový faktor	Normálna populácia	Pacienti s 1. VTE	Selektovaný súbor s VTE
Antitrombín III	0,2 %	1,1 %	4,3 %
Proteín C	0,8 %	3,1 %	5,7 %
Proteín S	1,3 %	1,1 %	5,7 %
Faktor V Leiden G1691A	3 – 7 %	20 %	45 %
Protrombín G20210A	2,3 %	6,2 %	18 %
Dysfibrinogenémia			0,8 %
FVIII	5 – 10 %		25 %
Hyperhomocysteinémia	5 – 20 %		40 %

(5). Asi 5 – 12 % žien s antifosfolipidovými protilátkami vyvinie VTE počas gravidity, v oveľa vyššom percente sa vyskytujú neúspešné gravidity (opakované potraty, poruchy výživy plodu a intrauterínne odumretie plodu v dôsledku porúch fetomaternálnej cirkulácie). U týchto žien možno dosiahnuť až 80 % úspešnosť tehotenstva účinnou antitrombotickou liečbou (kyselina acetylosalicylová a nízkomolekulový heparín) podávanou počas celej gravidity (11).

Gravidita a puerperium vedú k významnému hyperkoagulačnému stavu (zvýšená hladina fibrinogénu a ďalších koagulačných faktorov, získaná APC rezistencia, významné zníženie inhibítora koagulácie proteínu S), napriek tomu je incidencia VTE v tehotenstve (0,5/1 000 gravidít) nižšia ako v bežnej populácii. V porovnaní s vekovou skupinou 20 – 40 ročných žien je však riziko VTE asi 4 – 5-krát vyššie, v puerperiu dokonca až 14-krát vyššie (5). Už dlhší čas sa intenzívne študuje najmä súvislosť medzi poruchami gestácie a nosičstvom markerov vrodenej trombofilie ako možnej príčiny opakovanej neúspešnosti gravidít (12, 13), zatiaľ bez jednoznačných záverov.

Ženy užívajúce hormonálnu substituálnu liečbu alebo kontraceptíva, ktoré spôsobujú rovnaký hyperkoagulačný stav ako gravidita, majú 2 – 4-krát vyššie riziko trombózy ako ženy bez uvedenej liečby (14, 15). Toto riziko sa dramaticky zvyšuje v prítomnosti nosičstva vrodenej trombofilie, hodnota rizika trombózy pri užívaní kontraceptív v prítomnosti mutácie FVLeiden je až 35. (5, 16, 20).

Vrodená trombofilia – genetické rizikové faktory venózne trombózy

Vrodenou trombofiliou sa označujú stavy charakterizované včasnou manifestáciou VTE v mladom veku, familiárnym výskytom, závažnou alebo neobvyklou lokalizáciou a rekurenciou trombóz. Zatiaľ čo v polovici 80-tych rokov bola vrodenej náchylnosť na trombózu objasnená len u 15 % jedincov s familiárnou trombózou (deficit inhibítora koagulácie antitrombínu III, proteínu C a S), vďaka veľkému rozmachu poznatkov o patofyziológii hemostázy a najmä pokrokom molekulovej diagnostiky možno v súčasnosti odhaliť vrodenej,

tzv. molekulové rizikové faktory VTE až v 70 % rodín s trombofiliou. I keď je väčšina porúch autozómovo dominantne dedičná, penetrancia génov a choroby u nosičov je často nekompletná a klinická manifestácia závisí od iných faktorov ako sú vek, prostredie, iné rizikové faktory VTE (20). Až v 30 % prípadov sa prvá príhoda VTE objaví v súvislosti s chirurgickými výkonmi, traumou, imobilizáciou a ďalších 30 % prípadov v spojení s graviditou, puerperiom a užívaním orálnych kontraceptív (7, 19). Približne v 18 % rodín s potvrdenou trombofiliou sa zistia súčasne ≥ 2 genetické faktory trombózy, v týchto prípadoch stupeň rizika nie je jednoduchou sumáciou dvoch faktorov, ale riziko sa mnohokrát znásobuje (16, 20).

Genetická porucha vedie ku protrombotickému stavu v dôsledku geneticky podmieneného zvýšenia funkcie alebo naopak straty funkcie niektorého z faktorov, zúčastňujúcich sa aktivácie alebo inhibície koagulácie a fibrinolýzy (obrázok 1, tabuľka 2). Výsledkom je hemostatická nerovnováha s prevahou koagulácie, deficitom inhibície koagulácie alebo deficitom fibrinolýzy.

Strata alebo zníženie funkcie inhibítora koagulácie charakterizuje vrodenej deficit antitrombínu III (ATIII), proteínu C a proteínu S, kandidátnymi génmi sú aj mutácie génov pre TFPI a trombomodulín.

Defekt antitrombínu III, účinného inhibítora trombínu a ďalších koagulačných serínových proteáz, sa považuje za silný protrombotický rizikový faktor s manifestáciou VTE už pred 16. rokom života aj u heterozygotov, pričom viac ako 50 % symptomatických chorých prekoná prvú trombózu pred 25. rokom života (5, 17).

Deficit proteínu C (PC), inhibítora faktorov VIIIa a Va, je klinicky závažný pri homozygotnej forme, keď sa prejaví ťažkou fulminantnou purpurou už v novorodeneckom veku. Heterozygoti majú 7 – 10-násobne vyššie riziko VT s prvou trombózou pred dosiahnutím stredného veku. Známa je súvislosť deficitu PC s kumarínovou kožnou nekrózou. Až 20 % jedincov s deficitom PC má súčasne aj mutáciu F V Leiden, spôsobujúcu rezistenciu na aktivovaný proteín C (20).

Deficit proteínu S (PS). Proteín S je neenzymatický kofaktor aktivovaného PC, ale má aj vlast-

nú antikoagulačnú aktivitu nezávislú na proteíne C. Dedičnosť defektu PS je podobná ako pri deficite PC, pričom až 40 % rodín s deficitom PS má defekt kombinovaný s mutáciou FV Leiden. U heterozygotov sa zvyšuje riziko trombózy 6 – 10-krát, s výskytom prvej VT pred 40. rokom života. Doteraz sú známe len 2 prípady homozygotnej formy s ťažkou formou VTE (5).

Geneticky podmienené zvýšenie aktivity koagulačných proteínov

FVLeiden G1691A, podmienený bodovou mutáciou spôsobuje odolnosť FVa voči inhibícii aktivovaným proteínom C a spôsobuje tzv. APC rezistenciu. Táto porucha má vysokú prevalenciu v bežnej populácii (5 – 6 %), zisťuje sa približne v 20 % jedincov s prvou VT a až v 40 % – 60 % chorých s familiárnou trombózou (17 – 19). Prvá trombóza sa často manifestuje v súvislosti s iným rizikovým faktorom, napr. operáciou, u žien v gravidite alebo pri užívaní kontraceptív (19), ktoré zvyšujú riziko trombózy heterozygotnej formy mutácie zo 4 – 8 až na 35 (16, 20). V súčasnosti sa intenzívne študuje možný vzťah mutácie FVLeiden ku habituálnym abortom a iným vaskulárnym komplikáciam gestácie (13, 20 – 22). Známý je aj získaný fenotyp APC-R, ktorý možno zistiť v gravidite (55 % žien v 28. týždni gravidity), pri užívaní orálnych kontraceptív, pri imunokoagulopatii „lupus antikoagulant“, zvýšenej hladine F VIII a po ischemickej mozgovej príhode (16).

Mutácia protrombínu – Faktor II G20210A je sprevádzaná zvýšením aktivity protrombínu približne o 30 % a zvyšuje dispozíciu k trombóze približne 2,1 – 2,8 krát. Porucha sa zisťuje v 2 % beľošskej populácie, u 6 % chorých s prvou VT a až u 18 % chorých v selektovaných súboroch s recidivujúcou a familiárnou formou VT. FII 20210A zvyšuje riziko VT najmä v kombinácii s inými genetickými faktormi, napr. s deficitom PS a FV Leiden, ale nie s deficitom PC (20).

Zvýšená hladina F VIII. Až 25 % chorých s VT a asi 10 % zdravých jedincov má zvýšenú hladinu F VIII > 150 %. Genetický podklad tejto poruchy nie je zatiaľ známy. Hladina FVIII sa zvyšuje aj v gravidite a pri reakciách akútnej fázy, spolu s ďalšími faktormi môže podporiť manifestáciu VT.

Dysfibrinogenémia. U pacientov s dysfibrinogenémiou vedie polymerizácia patologických monomérov fibrínu s nedostatočnou väzbou plazminogénu a zníženou aktiváciou plazmínu ku vzniku fibrínového koagula, rezistentného voči fibrinolýze. U časti jedincov s touto poruchou môže vzniknúť zvýšená náchylnosť na venóznou a arteriálnu trombózu, v našom súbore 51 chorých s dysfibrinogenémiou sme však túto súvislosť nepotvrdili (23).

Tabuľka 3. Markery vrodenej trombofilie v súbore 638 chorých s VTE.

Rizikový faktor	% chorých
Faktor V Leiden G1691A	60,8 %
Protrombín G20210A	10,2 %
Antitrombín III	5,3 %
Proteín C	3,6 %
Proteín S	7,4 %
MTHFR C677T	32,8 %

Tabuľka 4. Porovnanie relatívneho rizika VTE v retrospektívnej (LETS) a prospektívnej (LITE) štúdií.

Rizikový faktor	LETS	LITE
Faktor V Leiden G1691A	8,1	3,7
Protrombín G20210A	2,8	1,9
Antitrombín III	5,0	–
Proteín C	3,1	3,4
Zvýšený FVIII	4,8	2,6
Zvýšený fibrinogén	4,0	0,9
Zvýšený D-dimér	2,5	3,1
Hyperhomocysteinémia	2,5	1,5

Iné vrodene poruchy so vzťahom k tromboze

Vrodené poruchy fibrinolýzy. Vrodený deficit plazminogénu je vzácna porucha s autozómovo dominantnou dedičnosťou. Zisťuje sa v 0,4 % normálnej populácie, v súboroch pacientov s VT je prevalencia 1 % – 3 %. Prevalencia VT u heterozygotov (25 %) je nižšia ako pri iných vodených poruchách (deficit AT III, PC a PS), kde sa pohybuje medzi 50 % – 60 % (17). Dysplazminogénia sa zistila u jedincov s venóznou a arteriálnou trombózou, ale aj u asymptomatických príbuzných.

Defekt heparín kofaktora II a inhibítora tkanivovej cesty aktivácie koagulácie (TFPI) sa zatiaľ nezaradujú medzi vrodene trombofilie s jasným vzťahom k familiárnej VT, i keď sa zistili u niekoľkých jedincov s trombózou. Rovnako ani úloha ďalších faktorov ovplyvňujúcich fibrinolýzu vo vzťahu k VTE zatiaľ nie je objasnená – zníženie plazminogén aktivátora (t-PA) a zvýšenie zvýšenie inhibítora fibrinolýzy (PAI-1), alebo sa nepotvrdila – deficit F XII (5, 17, 20).

Hyperhomocysteinémia vzniká ako výsledok genetickej poruchy (deficit cystation β -syntetázy a pomerne častý termolabilný variant MTHFR – C677T), ale môže byť aj získaná (deficit vitamínu B2, B6 a B12). Vysoká koncentrácia homocysteínu v plazme spôsobuje poškodenie endotelových buniek a aktiváciu koagulácie a na druhej strane znižuje expresiu TM, aktiváciu inhibičných a fibrinolytických mechanizmov, čím podporuje vznik arteriálnej trombózy a včasný výskyt aterosklerózy. Vzhľadom na vysokú prevalenciu variantu MTHFR C677T s mierne zvýšenou hladinou homocysteínu (>15 – \leq 30 μ mol/l) sú názory na jeho význam pre vznik VTE stále kontroverzné, podľa výsledkov metaanalýzy publikovaných epidemiologických prospektívnych štúdií

Tabuľka 5. Princíp sekundárnej tromboprofylaxie pri vrodenej trombofilii podľa klasifikácie rizika.

Klasifikácia rizika	Antikoagulačná liečba
Vysoké riziko \geq 2 spontánne trombózy 1 spontánna život-ohrozujúca trombóza 1 spontánna trombóza pri – viacnásobnom genetickom defekte – deficite ATIII – antifosfolipidovom syndróme	Neohraničená antikoagulačná liečba
Stredné riziko 1 trombóza po získanom rizikovitom stimule asymptomatický pacient – s jedným genetickým defektom – viacnásobným genetickým defektom	Prísna profylaxia v rizikových situáciách

možno považovať za mierny rizikový faktor trombózy homozygotnú formu mutácie MTHFR (24). Význam mutácie MTHFR bez hyperhomocysteinémie pre riziko trombózy nie je jasný. Substitúcia folátov a vitamínu B6 a B12 vedie ku korekcii hladiny homocysteínu.

Praktický prístup k diagnostike protrombotických stavov a vrodenej trombofilie

Otázka skriningu vrodenej trombofilie vzhľadom na vysokú cenu vyšetrení a rovnakú liečbu akútnej VTE bez ohľadu na jej príčinu, ostáva stále predmetom diskusií. Hlavným cieľom vyšetrenia je identifikovať pacientov so závažnou protrombotickou poruchou alebo kombinovanými defektmi. Vyšetrenie trombofilie sa má urobiť u pacientov s:

- idiopatickou VTE,
- sekundárnou (nie pri malignite) VTE pred 50. rokom života, vrátane VTE pri užívaní kontraceptív a hormonálnej substitučnej liečby,
- rekurentnou idiopatickou alebo sekundárnou (nie pri malignite) VTE,
- trombózou na neobvyklom mieste,
- neúspešnými graviditami (\geq 3 aborty do 10. týždňa gravidity, resp. \geq 1 neúspešná gravidita v II. – III. trimestri).

Vyšetrenie trombofilie sa nemôže robiť v akútnej fáze VTE, keďže akútna choroba môže znížiť, alebo naopak zvýšiť aktivity koagulačných faktorov a inhibítorov. Ak je indikovaná, v tomto štádiu je možná DNA analýza markerov trombofilie. Kompletné vyšetrenie sa robí až po ukončení antikoagulačnej liečby, len ak sa uvažuje o prolongovanej liečbe, liečbu Warfarinom (znižuje inhibítory koagulácie proteín C a S) treba nahradiť nízkomolekulovým heparinom na dobu 10 – 14 dní.

Tabuľka 3 prezentuje prevalenciu markerov vrodenej trombofilie v súbore 638 chorých s vrodenej trombofilii vyšetrených v Ambulancii pre poruchy hemostázy Kliniky hematológie a transfuziológie FN v Bratislave. Zo 638 chorých malo 487 (76 %) zis-

tený jeden marker, 143 (23 %) chorých dva a 8 chorých (1 %) malo súčasne tri markery trombofilie.

Výsledok vyšetrenia trombofilie môže mať význam pre rozhodovanie o dĺžke liečby, prípadne o najvhodnejšom spôsobe tromboprofylaxie v rizikových situáciách, ako aj pre genetické poradenstvo v rodine. Veľmi malé absolútne riziko užívania kontraceptív u zdravých nefajčiacich žien neodôvodňuje paušálny skrining vrodenej trombofilie pred začatím ich užívania, s výnimkou osôb s anamnézou VTE alebo familiárnym výskytom trombózy. Tabuľka 4 porovnáva relatívne riziko trombózy niektorých markerov vrodenej trombofilie v dvoch veľkých štúdiách (25, 26), zaujímavým je stupeň rizika pozitivity D-diméru, ktorý sa dokonca považuje za prediktívny faktor rekurencie trombózy (6).

Princípy liečby chorých s vrodenej trombofilii

Liečba akútnej VTE s jasnou vyvolávajúcou príčinou sa riadi všeobecnými pravidlami antikoagulačnej liečby a mala by trvať 3 mesiace, zatiaľ čo liečba prvej epizódy idiopatickej VTE až 6 mesiacov. Idiopatickú VTE treba považovať za chronické ochorenie, keďže sa hromadia dôkazy o vysokej rekurencii – riziko rekurencie po 4 rokoch je 25 % – 30 % (2). Na našom pracovisku u pacientov s vrodenej trombofilii už po prvej epizóde preferujeme prolongovanejšiu antikoagulačnú liečbu do 12 mesiacov po akútnej VTE. Pri recidivujúcich a život ohrozujúcich trombózach je potrebné rozhodnúť o dlhodobej, resp. celoživotnej sekundárnej tromboprofylaxii. Vzhľadom na ročné 5 – 7 %-né riziko veľkého krvácania pri dlhotrvajúcej antikoagulačnej liečbe sa musí individuálne posúdiť pomer rizika a benefitu u každého konkrétneho pacienta.

Tromboprofylaxia je veľmi dôležitá u všetkých osôb s trombotickou predispozíciou, či už vrodenej alebo získanou, a to pri všetkých známych rizikových situáciách (chirurgická operácia, imobilizácia, tehotenstvo, puerperium a pod.).

Stupeň rizika rôznych kombinácií získaných a vrodenej rizikových faktorov trombózy sa môže

líšiť v rámci jednej rodiny aj v priebehu života jednotlivca. Na základe existujúcich pozorovaní výskytu spontánnych trombóz najmä u pacientov so súčasnou prítomnosťou viacerých genetických defektov a iných špecifických rizikových faktorov možno odvodiť stupeň rizika trombózy a kritériá pre dlhodobú liečbu a profylaxiu (tabuľka 5).

Záver

Venóznym tromboembolizmus predstavuje pretrvávajúci zdravotnícky problém s rastúcimi nárokmi na diagnostiku, liečbu a dlhodobý manažment pacientov. Súvisí so stúpajúcim vekom a predpokladanou dĺžkou života celkovej populácie, so stúpajúcim výskytom malígnych ochorení a zvyšujúcim sa podielom chorých, ale aj asymptomatických nosičov geneticky podmienených vrodených rizikových faktorov trombózy.

Rozpoznanie vrodenej trombofílie a individuálne hodnotenie rizikových faktorov umožňuje identifikovať rizikové skupiny chorých. Súčasne dostupné preventívne a liečebné režimy môžu prispieť k podstatnej redukcii mortality a morbidit tromboembolickej choroby.

doc. MUDr. Angelika Bátorová, PhD.

Národné hemofilické centrum, Klinika hematológie a transfuziológie FNŠP, pracovisko Petržalka
Antolská 11 851 07 Bratislava
e-mail: batorova@hotmail.com, batorova@npba.sk

Literatúra

- White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: 14–18.
- Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:122–130.
- Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost* 2001; 86: 452–463.
- Prandoni P. Acquired risk factors for venous thromboembolism in medical patients. *Hematology* 2005 (1): 457–461.
- Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost*, 1999, 82, 2: 610–619.
- Cushman M. Inherited risk factors for venous thrombosis. *Hematology* 2005 (1): 452–457.
- Hansson PO, Welin L, Tibblin G, Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. *Arch Int Med*, 2002; 162: 1245–1248.
- Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Coagulation factors, inflammation markers and venous thromboembolism: Longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2002; 113: 636–642.
- Prandoni P, Lensing AWA, Buller HR, Cogo A, Prins MH, Cattelan A, Cuppini S, Noventa F, Ten Cate JW. Deep vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Eng J Med* 1992; 327: 1128–1131.
- Bátorová A. Diseminovaná intravaskulárna koagulácia – súčasný pohľad na patogenézu, diagnostiku a liečbu. *Hematológia a transfuziológia* 2000; 10, 1: 21–30.
- Sebire NJ, Backos M, El Gaddal S, Goldin RD, Regan L. Placental pathology, antiphospholipid antibodies, and pregnancy outcome in recurrent miscarriage patients. *Obstet Gynecol* 2003; 101 (2): 258–63.
- Bátorová A. Trombofilické stavy v gynekológii a pôrodnictve. *Hematológia a Transfuziológia* 2001; 11, 3: 335–347
- Brenner B. Inherited thrombophilia and pregnancy loss. *Thromb Haemost* 1999; 82, 2: 634–640.
- Norris LA & Bonnar J. The effect of oestrogen dose and progesterone type on haemostatic changes in women taking low dose oral contraceptives. *Br J Obstet Gynecol* 1996; 103: 261–267.
- Koh KK, Horne MK, Cannon RO. Effects of hormone replacement on coagulation, fibrinolysis and thrombosis risk in postmenopausal women. *Thromb Haemost* 1999; 82, 2: 626–633.
- Bertina RM. Molecular risk factors for thrombosis. *Thromb Haemost* 1999; 82,2: 601–609.
- Simioni P, Sanson BJ, Prandoni P, Tormene D, Fridreich PW, Girolami B, Gavasso S, Huisman MV, et al. Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 1999; 81: 198–202.
- Dahlbäck B. Inherited thrombophilia: Resistance to activated protein C as a pathogenic factor of venous thromboembolism. *Blood* 1995; 85: 607–614.
- Simkova M, Batorova A, Dostalova K, Pozgayova S, Simko F, Kovacs L. Factor V Leiden in patients with venous thrombosis in Slovak population. *General Physiology and Biophysics* 2004; 23: 435–442.
- Bertina RM. Genetic approach to thrombophilia. *Thromb Haemost* 2001; 86: 92–103.
- Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, Fait G, Lessing JB. Increased frequency of genetic thrombophilias in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999; 340: 9–13.
- Regan L, Rai R. Thrombophilia and pregnancy loss. *J Reprod Immunol*. 2002; 55 (1–2):163–180.
- Bátorová, A., Horváthová, M., de Mellrose P, Neerman-Arbez, M. D., Mistrík M. Fenotypová a genotypová analýza vrodenej hypofibrinogémie a dysfibrinogémie. *Vnitr Lék* 2005; 51, 7–8 (S): 802–808.
- den Heijer M, Lewington S, Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost* 2005; 3 : 292–299.
- Kamphuisen PW, Rosendaal FR. Thrombophilia screenong: a matter of debate. *Neth J med* 2004; 62: 180–187.
- Cushman M, Tsai AW, White RH, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the Longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J med* 2004; 117: 19–25.

Pavel Kohout, Jaroslava Pavlíčková Celiakie a bezlepková diéta (3. vyd.)

Diéta a rady lekáre.

Druhý titul z edície Diéta a rady lekáre prináša pacientům informácie o celiakii, jejím výskytu, diagnostice a léčbě, dále o potravinách vhodných a nevhodných při tomto onemocnění. Kniha obsahuje okolo 100 receptů, doplněné o energetickou hodnotu a obsah hlavních živin v jednotlivých potravinách a připravovaných jídlech.

Maxdorf, 2006, edícia Diéta / Sv. 2, ISBN: 80-7345-070-4, s. 176.

Nina Benáková Ekzémy a dermatitidy

Ekzémy a dermatitidy patří mezi nejčastější kožní choroby v ordinaci dermatologa, ale i praktického lékaře pro dospělé a děti. Mezi nejznámější, ale také terapeuticky nejnáročnější, patří atopická dermatitida, seboroická dermatitida, mikrobiální ekzém a statis dermatitida u chronické žilní insuficience. Z pohledu kožních chorob z povolání jsou to především kontaktné alergické či iritativní dermatitidy. V publikaci zaměřené na praxi jsou uvedeny základní diagnostické a diferenciální diagnostické algoritmy, rozebrány jsou zásady komplexní léčby a prevence a podrobněji rozvedeny kapitoly zevní léčby – z kplementárních léčiv především emolienca a balneoterapie, z diferentních léčiv pak pravidla a režimy léčby kortikosteroidy a lokálními imunomodulátory. V přehledu jsou uvedeny i další méně obvyklé či výzkumné možnosti léčby.

Maxdorf 2006, edícia Farmakoterapie pro praxi / Sv. 10, ISBN: 80-7345-078-X, s. 140.

Objednávejte na www.maxdorf.cz

