

# Trombofilné stavy vo vzťahu ku gravidite

MUDr. Lucia Stančiaková, PhD.<sup>1</sup>, MUDr. Miroslava Dobrotová, PhD.<sup>1</sup>, MUDr. Pavol Hollý, PhD.<sup>1</sup>,  
RNDr. Jela Ivanková<sup>1</sup>, prof. MUDr. Ján Danko, CSc.<sup>2</sup>, prof. MUDr. Ján Staško, PhD.<sup>1</sup>, prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Národné centrum hemostázy a trombózy, Klinika hematológie a transfuziológie, Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského a Univerzitná nemocnica Martin, Martin

<sup>2</sup>Gynekologicko-pôrodnická klinika, Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského a Univerzitná nemocnica Martin, Martin

Podľa doterajších poznatkov sa predpokladá, že preexistencia trombofilie spolu s fyziologickými zmenami hemostázy prispieva k protrombotickému stavu počas tehotnosti a šestonedelia. Tým sa súčasne zvyšuje riziko vzniku trombotických a tehotenských komplikácií. Nakoľko ide o život ohrozujúce stavy, ktoré sú predmetom manažmentu nielen hematológov, cievnych chirurgov, neonatológov, gynekológov a pôrodníkov, ale aj ďalších odborníkov, predkladajú článok zahŕňa charakteristiku vplyvu vrodenej a získanej trombofilie na vznik spomínaných klinických situácií. Diskutuje tiež o možnostiach ich farmakologickej prevencie.

**Kľúčové slová:** hemostáza, trombofilné stavy, tehotnosť, venózne tromboembolizmus, trombopropylaxia

## Thrombophilic states in relation to pregnancy

According to the present knowledge it is presumed that preexistence of thrombophilia along with physiological changes of haemostasis contributes to the prothrombotic state during pregnancy and postpartum period. Thus it increases the risk of thrombotic and pregnancy complications. As they represent life-threatening states that are the subject of management of not only haematologists, vascular surgeons, neonatologists, gynaecologists and obstetricians, but also other experts, this article includes the characteristics of the influence of inherited and acquired thrombophilia on the mentioned clinical situations. It also discusses the possibilities of their pharmacological prevention.

**Key words:** haemostasis, thrombophilic states, pregnancy, venous thromboembolism, thromboprophylaxis

Vask. med., 2017, 9(2): 59–65

## Fyziologické zmeny hemostázy v tehotnosti

Tehotnosť predstavuje fyziologický stav predisponujúci k vzniku trombózy kvôli hormonálnym zmenám vedúcim k venózne stáze, zmenám cievnej steny akými sú hypotónia a poškodenie endotelu, a k zmenám na úrovni koagulačných faktorov (1):

- vzostup koncentrácií koagulačných faktorov, a to najmä II, V, VII, VIII, X, XII, fibrinogénu a von Willebrandovho faktora (vWF), ktorý vedie k zvýšenej tvorbe protrombínových fragmentov a komplexov trombín-antitrombín
- pokles koncentrácií prirodzených antikoagulačných mechanizmov, hlavne aktivity proteínu S (PS) a rozvoj tzv. získanej rezistencie na aktivovaný proteín C (APCR)
- zníženie fibrinolytickej kapacity (vzostup koncentrácie plazminogénu, antigénu plazminogénového aktivátora a tkanivového plazminogénového aktivátora, zvýšenie koncentrácie a aktivity inhibítora plazminogénového aktivátora typu 1 (PAI-1) a inhibítora placentárneho plazminogénového aktivátora typ 2 (PAI-2))
- koncentrácia D-dimérov stúpa úmerne gestačnému veku

**Tabuľka 1.** Prehľad vrodenej a získanej trombofilných stavov (5, 6)

Vrodené trombofilné stavy	Získané trombofilné stavy
mutácia faktor V Leiden (FV Leiden)	antifosfolipidový syndróm (APS)
variant protrombínu G20210A	trombotická trombocytopenická purpura (TTP)
hyperhomocysteinémia vo vzťahu k mutácii génu pre metylénetetrahydrofolátreduktázu (MTHFR)	hyperhomocysteinémia
deficit faktora XII	
syndróm lepivých doštičiek (SPS)	
dysfibrinogénia	
deficit antitrombínu	
deficit proteínu C (PC)	
deficit proteínu S (PS)	
deficit proteínu Z (PZ)	
zmeny vo fibrinolytických mechanizmoch	

- lokálna hemostáza je zvýšená v dôsledku zvýšenej syntézy tkanivového faktora a zníženej tvorbe inhibítora systému tkanivového faktora (TFPI)
- mikropartikelky z endotelu matky, trombocytov a placentárneho trofoblastu podporujú protrombotický stav (1, 2, 3)

## Vrodené a získané trombofilné stavy

Prítomnosť trombofilného stavu podčiarkuje význam protrombotických zmien hemostázy počas tehotnosti (4). Tieto zmeny rozdeľujeme na

vrodené a získané – prehľad najdôležitejších trombofilných stavov zohrávajúcich úlohu v patogenéze venózneho tromboembolizmu (VTE) a tehotenských komplikácií je uvedený v tabuľke 1 (5, 6).

Ďalšie rizikové faktory vzniku VTE počas tehotnosti a šestonedelia sumarizuje tabuľka 2 (5, 7, 8, 9).

Predpokladá sa, že preexistencia trombofilnej poruchy stupňuje fyziologický hyperkoagulačný stav rozvíjajúci sa počas tehotnosti (3). Prehľad trombotických komplikácií je uvedený v tabuľke 3 (4, 5).

**Tabuľka 2.** Rizikové faktory vzniku VTE počas tehotnosti a šestonedelia (5,7,8,9)

- VTE v osobnej anamnéze (najmä v mladom veku, bez provokujúceho podnetu, ak bola epizóda VTE opakovaná)
- pozitívna rodinná anamnéza pre VTE
- vek viac ako 35 rokov
- obezita s BMI viac ako 30
- artériová hypertenzia
- varixy
- protrombogénny stav (infekcia, nefrotický syndróm, chronické zápalové ochorenie čreva, choroby srdca a pľúc, systémový lupus erythematosus, malignita, zápalové polyartrópatie, kosáčiková anémia...)
- multipara
- dlhodobější imobilizácia (počas viac ako 1 týždňa)
- rozvoj preeklampsie +/- IUGR
- cisársky rez
- použitie klieští pri pôrode
- protrahovaný pôrod
- transfúzia krvi
- asistovaná reprodukcia, ovariálny hyperstimulačný syndróm
- chirurgické výkony počas tehotnosti a šestonedelia
- trauma (najmä v oblasti horných a dolných končatín)
- hospitalizácia
- rozsiahle popôrodné krvácanie (krvná strata viac ako 1 l, prípadne s potrebou chirurgickej intervencie)
- srdcové alebo respiračné zlyhanie
- fajčenie (viac ako 10 cigariet denne)
- hypereméza, dehydratácia
- cestovanie viac ako 4 hodiny

### Trombofilné stavy a VTE

Riziko VTE pri vybraných trombofilných stavoch u žien starších ako 35 rokov je ilustrované v tabuľke 4 (10).

Riziko vzniku VTE počas tehotnosti a v šestonedelí je u žien s variantom protrombínu G20210A zvýšené (OR 2-53) (11).

U pacientok s deficitom AT je incidencia trombózy asociovanej s tehotnosťou na úrovni 20 – 40 % (12). Preto deficit AT predstavuje signifikantný protrombotický rizikový faktor počas tehotnosti a šestonedelia (13, 14).

Rozvoj tehotenských komplikácií bol zaznamenaný u 18,7 % všetkých pacientok s SPS (15).

Venózna trombóza po pôrode je tiež relatívne častou komplikáciou u pacientok s vrodenou dysfibrinogémiou (16).

Opakovaná pozitivita protilátok typu lupus antikoagulans pri APS potvrdená s odstupom minimálne 12 týždňov medzi jednotlivými meraniami, stredné alebo vysoké koncentrácie antikardiolipínových protilátok typu IgG alebo IgM (viac ako 40 jednotiek IgG alebo IgM, alebo viac ako 99. percentil), či stredné alebo vysoké koncentrácie IgG alebo IgM anti-β-2-GPI protilátok (viac ako 99. percentil) je spojená so zvýšeným rizikom VTE (9).

**Tabuľka 3.** Trombotické komplikácie ako dôsledok trombofilného stavu v tehotnosti a šestonedelí (4, 5)

- venóznym tromboembolizmus (VTE)
- opakovaná včasná a neskorá strata plodu
- infertilita
- preeklampsia
- intrauterinná rastová reštrikcia (IUGR)
- abrupcia placenty
- mŕtvy plod

**Tabuľka 4.** Riziko VTE pri vybraných trombofilných stavoch u žien starších ako 35 rokov (10)

trombofilný stav	riziko vzniku VTE
mutácia FV Leiden – heterozygotná forma	0,7 %
mutácia FV Leiden – homozygotná forma	3,4 %
deficit PC	1,1 %
deficit PS	1,0 %
deficit AT	9,0 %

**Tabuľka 5.** Riziko preeklampsie pri vybraných trombofilných stavoch (9)

trombofilný stav	riziko vzniku preeklampsie [OR (95 %CI)]
mutácia FV Leiden – heterozygotná forma	2,19 (1,46 – 3,27)
mutácia FV Leiden – homozygotná forma	1,87 (0,44 – 7,88)
deficit PC	3,05 (0,24 – 38,51)
deficit PS	20,09 (3,70 – 109,15)
deficit AT	7,63 (0,30 – 196,36)

Izolovaná hyperhomocysteinémia sa nezdá byť rizikovým faktorom tromboembolických komplikácií u tehotných žien (17) alebo je toto riziko veľmi nízke (18). Hoci termolabilný variant génu pre MTHFR je v populácii relatívne častý, predstavuje len minimálny rizikový faktor pre vznik trombózy (18).

### Trombofilné stavy a preeklampsia

Riziko preeklampsie pri vybraných trombofilných stavoch je uvedené v tabuľke 5 (9).

U nosičiek homozygotnej a heterozygotnej formy mutácie (GA vs. GG) je dokonca významný štatistický rozdiel vo včasnom a neskorom rozvoji preeklampsie ( $p = 0,03$ ). Heterozygotná forma mutácie FV Leiden je signifikantne častejšia u pacientok s HELLP syndrómom v porovnaní so zdravými ženami (OR 4,45, 95 % CI 1,31 – 15,31) (19). Prevalencia APCR je taktiež vyššia u pacientok s preeklampiou v porovnaní so zdravými (20).

Ženy s prítomnosťou vrodenej trombofilnej mutácie protrombínu G20210A disponujú zvýšeným rizikom včasného rozvoja závažnej formy preeklampsie (21). Variant však nesúvisí so zhoršenou perinatálnou adaptáciou plodu

**Tabuľka 6.** Riziko včasnej straty plodu pri vybraných trombofilných stavoch (9)

trombofilný stav	riziko straty plodu [OR (95 %CI)]
mutácia FV Leiden	1,91 (1,01 – 3,61)
deficit PC	NA
deficit PS	NA
deficit AT	NA

**Tabuľka 7.** Riziko opakovanej straty plodu pri vybraných trombofilných stavoch v prvom trimestri tehotnosti (9)

trombofilný stav	riziko straty plodu [OR (95 %CI)]
mutácia FV Leiden – heterozygotná forma	1,68 (1,09 – 2,58)
mutácia FV Leiden – homozygotná forma	2,71 (1,32 – 5,58)
deficit PC	2,29 (0,20 – 26,43)
deficit PS	3,55 (0,35 – 35,72)
deficit AT	0,88 (0,17 – 4,48)

**Tabuľka 8.** Riziko straty plodu v pokročilom štádiu tehotnosti pri vybraných trombofilných stavoch (9)

trombofilný stav	riziko straty plodu v pokročilom štádiu tehotnosti [OR (95%CI)]
mutácia FV Leiden – heterozygotná forma	2,06 (1,10 – 3,86)
mutácia FV Leiden – homozygotná forma	1,98 (0,40 – 9,69)
deficit PC	3,05 (0,24 – 38,51)
deficit PS	20,09 (3,70 – 109,15)
deficit AT	7,63 (0,30 – 196,36)

u pacientok s preeklampiou a HELLP syndrómom (22).

Prítomnosť antifosfolipidových protilátok a deficitu PS prispievajú k vzniku včasnej a závažnej formy preeklampsie s možnou komplikáciou, rozvojom IUGR (23). APS má vplyv na rozvoj preeklampsie (24, 25), eklampsie a HELLP syndrómu (26, 27) a pacientky s týmto trombofilným stavom majú dokonca najvyššie riziko vzniku preeklampsie (17,3 %, 95 % CI 6,8 – 31,4 %) (28). Zatiaľ sa nepotvrdil vzťah medzi zvýšenou koncentráciou antikardiolipínových protilátok a preeklampiou, a preto tieto protilátky nemožno považovať za markery jej vzniku (29).

Znížená plazmatická koncentrácia antigénu inhibítora plazminogénového aktívatora-2 (PAI-2) sa považuje za jeden z najvýraznejších rizikových faktorov preeklampsie vrátane jej závažnej formy, HELLP syndrómu a IUGR (30, 31, 32, 33).

Plazmatické koncentrácie inhibítora plazminogénového aktívatora-1 (PAI-1) a tkanivového plazminogénového aktívatora (tPA) sú signifikantne zvýšené u pacientok s preeklampiou a HELLP syndrómom (3, 34, 35). Vzostup kon-

**Tabuľka 9.** Riziko abrupcie placenty pri vybraných trombofilných stavoch (9)

trombofilný stav	riziko abrupcie placenty [OR (95 %CI)]
mutácia FV Leiden – heterozygotná forma	4,70 (1,13 – 19,59)
mutácia FV Leiden – homozygotná forma	8,43 (0,41 – 171,20)
deficit PC	5,93 (0,23 – 151,58)
deficit PS	2,11 (0,47 – 9,34)
deficit AT	1,08 (0,06 – 18,12)

**Tabuľka 10.** Riziko rozvoja IUGR pri vybraných trombofilných stavoch (9)

trombofilný stav	riziko rozvoja IUGR [OR (95 %CI)]
mutácia FV Leiden – heterozygotná forma	2,68 (0,59 – 12,13)
mutácia FV Leiden – homozygotná forma	4,64 (0,19 – 115,68)
deficit PC	NA
deficit PS	NA
deficit AT	NA

centrácie tPA a komplexu trombín-AT koreluje so závažnosťou tohto klinického stavu (36).

Vo svetovej literatúre sú protichodné názory týkajúce sa možného vplyvu hyperhomocysteinémie na vznik preeklampsie. Homocystein síce má podľa niektorých štúdií významnú asociáciu so závažnosťou arteriálnej hypertenzie, preeklampsie a eklampsie (37, 38, 39, 40, 41) a hyperhomocysteinémia má teda vzťah k tehotnosťou indukovanej hypertenzii (42), no na druhej strane sa významný rozdiel medzi koncentráciou homocysteínu u žien bez preeklampsie a s touto tehotenskou komplikáciou nepotvrdil (43, 44).

Tehotnosť je tiež vysokorizikovým klinickým stavom pre vznik trombotických mikroangiopatií – trombotická trombocytopenická purpura (TTP) vzniká predovšetkým v druhom a treťom trimestri tehotnosti (45). Vo všeobecnosti sa v prípade potvrdenia vzniku náhle a závažnej mikroangiopatickej hemolytickej anémie a trombocytopenie u tehotnej ženy alebo u pacientky po pôrode, mala by byť verifikovaná prítomnosť HELLP syndrómu, TTP a atypického hemolyticko-uremického syndrómu (46).

### Trombofilné stavy a strata plodu

Opakovaná strata plodu je etiopatogeneticky heterogénny stav. Vrodená trombofilia je reálne častým rizikovým faktorom, ktorý prispieva k poruchám reprodukcie a opakovanej strate plodu v približne 40 – 50 % prípadov (47, 48). Predpokladá sa, že trombofilný stav vedie k invázii syncytiotrofoblastu do ciev matky a následne k tvorbe mikrotrombov v mieste implantácie embrya (48).

Riziko včasnej straty plodu znázorňuje tabuľka 6, riziko opakovanej straty plodu pri vybraných trombofilných stavoch v prvom trimestri tehotnosti sumarizuje tabuľka 7 a riziko straty plodu v jej pokročilom štádiu je uvedené v tabuľke 8 (9).

Mutácia FV Leiden môže byť príčinou inak nevysvetliteľného intrauterinného úmrtia plodu (49, 50, 51). Pacientky s homozygotnou formou mutácie majú zvýšené riziko ako s heterozygotným variantom (52), avšak celkovo je tento vzťah relatívne málo významný (53).

Heterozygotný variant protrombínu G20210A je významne častejší u pacientok s potratmi v prvom trimestri tehotnosti ( $p = 0,027$ ) (54). Mutácia zvyšuje riziko opakovanej straty plodu najmä u pacientok z európskych krajín a vo veku vyššom ako 29 rokov (55).

Názory o vplyve deficitu PZ na rozvoj preeklampsie a riziko straty plodu sa tiež rozchádzajú (56).

V dôsledku porušenej vaskularizácie placenty je SPS zodpovedný za vznik IUGR alebo straty plodu, ktoré sa vyskytujú u 18,7 % všetkých žien s diagnózou SPS (57). SPS prispieva k približne 55 % opakovaných potratov v dôsledku trombózy a infarktu ciev placenty. U týchto pacientok je SPS druhým najčastejším trombofilným stavom prítomným v 20 % prípadov (15).

Vrodená dysfibrinogenémia je spojená s pomerne častým výskytom pôrodných komplikácií vrátane straty plodu a opakovaného potratu (16, 58, 59). Incidencia spontánneho potratu sa pohybuje v rozmedzí 19,8 % (16) – 37,5 % (60), frekvencia výskytu mŕtveho plodu je 4,5 % – 9,3 % (16, 60).

Znížená aktivita FXII sa kauzálnie vzťahuje k zlyhaniu opakovanej in vitro fertilizácie a embryu transferu ( $p < 0,001$ ) (61). Vplyv mutácie však môže byť relatívne nízky, keďže jej prítomnosť nemá prediktívny význam pre úspešnosť tehotnosti (62, 63). Pacientky s nízkou koncentráciou FXII majú vyššie riziko predčasného pôrodu v období menej ako 34 gestačných týždňov (64).

U žien s idiopatickou opakovanou stratou plodu bola pozorovaná zvýšená prevalencia +1040T/T genotypu génu kódujúceho TAFI (65).

Strata plodu je nezávisle asociovaná s prítomnosťou protilátok typu lupus antikoagulans (OR 2,6, 95 % CI 1,1 – 6,0), zvýšenou koncentráciou antikardiolipínových protilátok triedy IgM (OR pre percentil 100 verus 0 – 80, 3,5, CI 1,2 – 10,1), protilátok proti fosfatidyletanolamínu (OR 4,7, CI 1,9 – 12,1), zvýšenej koncentrácie protilátok triedy IgG proti anti-

-anexínu V (OR 3,2, CI 1,1 – 9,1) a proti tPA (OR 19,5, CI 7,9 – 48,0) (66).

Mutácia MTHFR C677T, najmä jej homozygotná forma, môže viesť k hyperhomocysteinémii a pri deficite kyseliny listovej môže mierne zvýšiť riziko straty plodu a úmrtia plodu (67, 68). Vo všeobecnosti sa však uvádza len mierna asociácia medzi hladinou homocysteínu, vitamínu B12, kyseliny listovej a prítomnosťou mutácie MTHFR C677T (69).

Jeden z najvýraznejších klinických prejavov APS je opakovaná strata plodu (24, 70). U približne 10 – 15 % pacientok s opakovaným potratom sa potvrdí prítomnosť APS. APS je diagnostikovaný u žien s tromi alebo viacerými za sebou nasledujúcimi stratami plodu bez iných identifikovaných príčin. Strata plodu v 10. alebo neskoršom týždni tehotnosti výraznejšie súvisí s prítomnosťou antifosfolipidových protilátok ako v prípade včasnej straty plodu. Protilátky typu lupus antikoagulans silne korelujú s prítomnosťou opakovaného potratu vzniknutého pred 24. gestačným týždňom. Dominantnými rizikovými faktormi straty plodu sú zvýšená koncentrácia antikardiolipínových protilátok triedy IgG a predchádzajúca strata plodu, ktoré predstavujú 80 %-né riziko ďalšej straty plodu (26). Najsilnejší vzťah bol potvrdený medzi prítomnosťou protilátok typu lupus antikoagulans a placentárne podmienených komplikácií (71, 72).

APS je vo vzťahu k tehotenským komplikáciám definovaný ako stav spojený s viac ako 3 po sebe nasledujúcimi a spontánnymi včasnými potratmi pred 10. týždňom tehotnosti, minimálne 1 nevysvetliteľným úmrtím morfológicky normálneho plodu po 10. gestačnom týždni, predčasným pôrodom normálneho novorodenca pred 34. týždňom tehotnosti v dôsledku preeklampsie, závažnej preeklampsie alebo insuficiencie placenty. Tieto tehotenské komplikácie sa môžu vyvinúť aj napriek adekvátnej terapii u 20 – 30 % pacientok (72, 73, 74). Syndróm sa teda môže prejavovať ako narodenie mŕtveho plodu, jeho intrauterinné úmrtie alebo predčasný pôrod, oligohydramnion, ohrozenie plodu, fetálna alebo novorodenecká trombóza (24, 70), ale tieto klinické manifestácie nie sú také časté ako spomínaná strata plodu (72, 75). APS nemá vplyv na neplodnosť (25, 75).

TTP tiež môže prispievať k významnému riziku straty plodu in utero (76). Môže sa takto prejavovať v treťom trimestri tehotnosti alebo v popôrodnom období, strata plodu nastáva väčšinou v druhom trimestri (77).

## Trombofilné stavy a abrupcia placenty

Abrupcia placenty je definovaná ako čiastočné alebo úplné odlúčenie placenty od steny maternice po 20. týždni tehotnosti a pred pôrodom. Vyskytuje sa u 1 – 2 zo 100 tehotností (78, 79, 80). Trombofília prítomná u matky zapríčiňuje chronické obmedzenie uteroplacentárneho toku krvi. Trombóza ciev placenty môže navyše viesť k prehĺbeniu ischemie a k chronickej ischemickej disrupcii placenty, jej infarktom a následnej decíduálnej nekróze (81).

Riziko abrupcie placenty pri vybraných trombofilných stavoch je ilustrované v tabuľke 9 (9).

Predpokladá sa, že prítomnosť mutácie FV Leiden a variantu protrombínu G20210A u plodu by mohli súvisieť s rozvojom závažnej preeklampsie, IUGR a abrupcie placenty. Vymenované trombofilné stavy by mohli spôsobiť skorší nástup alebo prispieť k neskoršiemu nástupu komplikácií s vyšším stupňom závažnosti (82).

Infarkt ciev uteroplacentárnej cirkulácie u matky, rozsiahle fibrínové depozity a trombotická vaskulopatia u plodu sa považujú za špecifické lézie placenty. Najčastejším vrodeným trombofilným stavom zodpovedným za ich rozvoj je deficit PS prítomný v 39 % prípadov (83).

U pacientok s dysfibrinogenémiou sa často po abrupcii placenty vyvinie krvácanie (16).

Hyperhomocysteinémia, homozygotná forma mutácie génu pre MTHFR a deficit kyseliny listovej predstavujú potenciálne rizikové faktory pre rozvoj abrupcie placenty (67, 84, 85, 86, 87, 88). Homozygotná forma polymorfizmu BHMT (742G>A) regulujúceho metabolizmus homocysteínu taktiež zvyšuje riziko abrupcie placenty (89).

Incidenca abrupcie placenty je u tehotných pacientok s APS 18,75 % (90).

## Trombofilné stavy a IUGR

IUGR predstavuje klinicky a funkčne definovaný stav s neschopnosťou plodu dosiahnuť jeho geneticky podmienený rastový potenciál (91, 92, 93). Znížená perfúzia placenty materskými cievami je jeho najčastejšou etiopatogenetickou príčinou (94). Prekážka toku krvi môže byť zapríčinená trombotickou oklúziou ciev pri preexistujúcom trombofilnom stave (95).

Riziko rozvoja IUGR pri vybraných trombofilných stavoch je zosumarizované v tabuľke 10 (9).

Variant protrombínu G20210A významne prispieva k rozvoju IUGR (96) (OR 4,81, 95 % CI 1,05 – 2,22, p = 0,043) (97).

Deficit PC taktiež prispieva k vzniku IUGR (98). Uvádá sa, že deficit PS je častejší u tehotných pacientok s IUGR (99) a je dokonca najčastejším trombofilným stavom pri všetkých diagnostikovaných prípadoch fetálnej rastovej reštrikcie (41,1 %) (p < 0,001) (100). Koncentrácie funkčného a voľného PS korelujú s jej rozvojom (101). Spontánny potrat, predčasný pôrod a IUGR majú najsilnejší vzťah práve k deficitu PS (87,5 %) (102).

IUGR môže byť aj jedným z klinických prejavov SPS (15).

V porovnaní s fyziologickou tehotnosťou sú pri IUGR koncentrácie PAI-1 a PAI-2 znížené a koncentrácia komplexov trombín-AT vzrastá, čo len poukazuje na hyperkoagulačný stav koexistujúci s hyperfibrinolytickými kompenzačnými mechanizmami (103). U pacientok s IUGR sú významne znížené koncentrácie PAI-2 a urokinázy v plazme a amniotickej tekutine (34).

Hyperhomocysteinémia, homozygotná forma mutácie génu pre MTHFR a deficit kyseliny listovej sú potenciálne rizikové faktory IUGR (34, 67, 84, 85, 87, 104). Avšak koncentrácia homocysteínu sa nepotvrdila byť vhodným markerom IUGR (105, 106, 107).

Jedným z ďalších klinických prejavov APS je IUGR prítomná u 27,08 % pacientok s APS (24, 90, 106, 107, 108). Vplyv prítomnosti antifosfolipidových protilátok na predčasný pôrod v dôsledku eklampsie alebo preeklampsie a IUGR je stále diskutabilný (26, 71).

## Tromboprofylaxia v tehotnosti a šestonedelí

Heparín s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWH) sa všeobecne považuje za bezpečný a účinný liek zvyšujúci počet úspešných tehotností u pacientok s vrodenou trombofiliou alebo s anamnézou opakovanej straty plodu či predčasného pôrodu (109, 110, 111, 112, 113).

## Vybrané indikácie použitia LMWH

Indikácie použitia LMWH sú zahrnuté v aktuálnych odporúčaniach Americkej spoločnosti hrudných chirurgov (ACCP) z roku 2012:

- u tehotných žien s prítomnosťou mutácie FV Leiden alebo variantom protrombínu G20210A v homozygotnej forme s pozitívnou rodinnou anamnézou pre VTE je potrebná tromboprofylaxia minimálne počas celej tehotnosti a šestonedelia (2B)
- u tehotných žien s mutáciou FV Leiden alebo variantom protrombínu G20210A v prípade negatívnej osobnej aj rodinnej anamnézy

VTE stačí sledovanie počas tehotnosti a šestonedelia (2C)

- tehotné ženy s pozitívnou rodinnou anamnézou by mali byť sledované počas tehotnosti a dostávať antikoagulačnú tromboprofylaxiu 6 týždňov po pôrode (2C)
- tehotným pacientkám s vrodenou trombofiliou a anamnézou tehotenských komplikácií sa nenavrhuje používať antikoagulačnú tromboprofylaxiu (2C)
- u pacientok s pozitívou antifosfolipidových protilátok a s anamnézou viac ako 3 strát plodu spĺňajúcich kritériá APS je preferovaná prevencia tromboembolizmu profylaxiou LMWH v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou v dávke 75 – 100 mg/deň pred sledovaním (1B)
- tehotné pacientky so zvýšeným rizikom preeklampsie by mali dostávať kyselinu acetylsalicylovú v nízkych dávkach od druhého trimestra tehotnosti (1B)
- v prípade akútnej epizódy VTE je odporúčané uprednostniť LMWH pred nefrakcionovaným heparínom a antagonistami vitamínu K, pričom liečba by mala pokračovať minimálne 6 týždňov po pôrode s celkovou dĺžkou minimálne 3 mesiace (2C)
- ženám podstupujúcim asistovanú reprodukciu sa neodporúča používať antikoagulačnú tromboprofylaxiu (1B)
- ženám podstupujúcim asistovanú reprodukciu, u ktorých sa rozvinie ťažký hyperstimulačný syndróm, sa antikoagulačná tromboprofylaxia odporúča počas minimálne 3 mesiacov (2C) (9)

Spomedzi všetkých produktov s účinnou látkou v podobe LMWH sú na Slovensku registrované nadroparín (Fraxiparine®), enoxaparín (Clexane®), dalteparín (Fragmin®) a bemiparín (Zibor®) (114).

## Nadroparín

Preventívna dávka nadroparínu počas tehotnosti je 2 850 IU subkutánne podávaných jedenkrát denne (9). Presné odporúčania korekcie dávky nie sú v súčasnosti dostupné. Dávku je z toho dôvodu nutné individuálne prispôbiť aktuálnej hmotnosti a anti-Xa aktivite konkrétnej pacientky (podľa odporúčaní ACCP z roku 2004 referenčné rozmedzie 0,2 – 0,6 IU/ml) (115, 116, 117). V podávaní sa odporúča pokračovať v priebehu celého trvania rizika tromboembolizmu (118).

Vrcholová anti-Xa aktivitu dosiahne nadroparín približne po 3 – 5 hodinách po subkutánnom podaní (118).



## Enoxaparín

Preventívna dávka enoxaparínu počas tehotnosti je 40 mg subkutánne podávaných jedenkrát denne, čo zodpovedá objemu 0,4 ml (9, 119). Dávku je opäť nutné individualizovať podľa aktuálnej hmotnosti a anti-Xa aktivity tehotnej pacientky (9, 116).

Priemernú vrcholovú anti-Xa aktivitu možno v plazme namerať 3 – 5 hodín po aplikácii. Plazmatická anti-IIa aktivita je po subkutánnej aplikácii asi 10-krát nižšia ako anti-Xa aktivita (119).

## Dalteparín

Preventívna dávka dalteparínu počas tehotnosti je 5 000 IU (vyjadrené ako anti-Xa) podávaná subkutánne jedenkrát denne, čo zodpovedá objemu 0,2 ml (9, 120). Dávku sa však odporúča korigovať podľa aktuálnej hmotnosti tehotnej ženy a anti-Xa aktivity (9, 116).

Polčas anti-Xa aktivity po subkutánnej aplikácii je 3 – 4 hodiny a nezávisí od dávky, ak sa pohybuje v terapeutickom rozmedzí (120).

## Bemiparín

Vrcholová plazmatická anti-Xa aktivita pri preventívnych dávkach 2 500 IU a 3 500 IU je merateľná 2 – 3 hodiny po subkutánnej aplikácii s dosiahnutím maximálnej aktivity  $0,34 \pm 0,08$ , resp.  $0,45 \pm 0,07$  IU/ml.

Bemiparín v dávkach 2 500 – 12 500 IU má počas eliminácie približne 5 – 6 hodín, a preto sa odporúča podávať jedenkrát za 24 hodín (121).

Výhodou podávania LMWH je dlhší biologický polčas oproti UFH, čo umožňuje aplikáciu LMWH jeden- alebo dvakrát denne, nižšiu incidenciu heparínom indukovanej trombocytopenie a predpovedateľnejšiu antikoagulačnú aktivitu bez nutnosti rutinného laboratórneho monitorovania (116). LMWH neprechádza placentou a jeho aplikácia nespôsobuje žiadne fetálne a novorodenecké komplikácie (113). Preto je možné s jeho aplikáciou pokračovať aj počas dojčenia v období šestonedelia (9).

Z dôvodu zvýšeného rizika nadmerného krvácania sa u tehotných pacientok užívajúcich LMWH alebo UFH v dávke korigovanej podľa hmotnosti v prípade plánovaného pôrodu odporúča prerušenie podávania minimálne 24 hodín pred indukciou samotného pôrodu alebo cisárskeho rezu (alebo v predpokladanom čase neuroaxiálnej anestézie) (1B) (9).

## Literatúra

1. Coriu L, Ungureanu R, Talmaci R, et al. Hereditary Thrombophilia and thrombotic events in pregnancy: single-center experience. *J Med Life*. 2014;7(4):567–71.

2. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res*. 2004;114(5–6):409–14.
3. Dawood F. Pregnancy and Thrombophilia. *J Blood Disorders Transf*. 2013;4(5). DOI: <http://dx.doi.org/10.4172/2155-9864.1000164>
4. Stanciakova L, Dobrotova M, Jedinakova Z, et al. Monitoring of Hemostasis and Management of Anticoagulant Thromboprophylaxis in Pregnant Women with Increased Risk of Fetal Loss. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42:612–621. DOI: doi: 10.1055/s-0036-1584133.
5. Štvrtinová V, editor. *Venózný tromboembolizmus: prevencia, diagnostika, liečba*. 2. prepracované a doplnené vyd. Bratislava: Herba 2009, 240 s.
6. Kubisz P et al. *Hematológia a transfuziológia*. Bratislava – Praha: Grada Slovakia – Grada, Publishing, 2006
7. Prevencia tromboembólie v gynekológii a v pôrodnictve. [cit. 2017-04-20]. Dostupné na: [http://www.ssh.sk/Sites/17/UserFiles/Guidelines\\_Gyn\\_por.pdf](http://www.ssh.sk/Sites/17/UserFiles/Guidelines_Gyn_por.pdf)
8. Virk RA, Løkkegaard E, Lidgaard Ø, Langhoff-Roos J, Nielsen AK, Rothman KJ, Bergholt T. Risk Factors for Venous Thromboembolism in 1.3 Million Pregnancies: A Nationwide Prospective Cohort. *PLoS One*. 2014; 9(5): e96495. DOI: 10.1371/journal.pone.0096495
9. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e691S–736S. DOI: 10.1378/chest.11-2300.
10. Gerhardt A, Scharf RE, Greer IA, Zotz RB. Hereditary risk factors of thrombophilia and probability of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. *Blood*. 2016 Sep 9. pii: blood-2016-03-703728. [Epub ahead of print]
11. van Vlijmen EF, Veeger NJ, Middeldorp S, et al. Thrombotic risk during oral contraceptive use and pregnancy in women with factor V Leiden or prothrombin mutation: a rational approach to contraception. *Blood*. 2011;118(8):2055–61; quiz 2375. DOI: 10.1182/blood-2011-03-345678.
12. Bonnar J, Green R, Norris L. Inherited thrombophilia and pregnancy: the obstetric perspective. *Semin Thromb Hemost*. 1998;24 Suppl 1:49–53.
13. Sabadell J, Casellas M, Alijotas-Reig J, Arellano-Rodrigo E, Cabero L. Inherited antithrombin deficiency and pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;149(1):47–51. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2009.12.004.
14. Kobayashi T. Antithrombin abnormalities and perinatal management. *Curr Drug Targets*. 2005;6(5):559–66.
15. Kubisz P, Stanciakova L, Stasko J, et al. Sticky platelet syndrome: an important cause of life-threatening thrombotic complications. *Expert Rev Hematol*. 2016;9(1):21–35. DOI: 10.1586/17474086.2016.1121095.
16. Casini A, Neerman-Arbez M, Ariens RA, de Moerloose P. Dysfibrinogenemia: from molecular anomalies to clinical manifestations and management. *J Thromb Haemost*. 2015;13(6):909–19. DOI: 10.1111/jth.12916.
17. Ducloy-Bouthors AS, Trillot N. Risk factors of thromboembolism associated with pregnancy and the puerperium. Role of inherited and acquired thrombophilia. *Ann Med Interne (Paris)*. 2003;154(5–6):295–300.
18. Lockwood CJ. Inherited thrombophilias in pregnant patients: detection and treatment paradigm. *Obstet Gynecol*. 2002;99(2):333–41.
19. Muetze S, Leeners B, Ortlepp JR, et al. Maternal factor V Leiden mutation is associated with HELLP syndrome in Caucasian women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(6):635–42. DOI: 10.1080/00016340802112740.
20. Procházka M, Lubusky M, Slavik L, et al. Frequency of selected thrombophilias in women with placental abruption. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2007;47(4):297–301.
21. Gerhardt A, Goeckle TW, Beckmann MW, et al. The G20210A prothrombin-gene mutation and the plasminogen activator inhibitor (PAI-1) 5G/5G genotype are associated with early onset of severe preeclampsia. *J Thromb Haemost*. 2005;3(4):686–91.
22. van Pampus MG, Wolf H, Koopman MM, van den Ende A, Buller HR, Reitsma PH. Prothrombin 2010 G: a mutation and Factor V Leiden mutation in women with a history of severe preeclampsia and (H)ELLP syndrome. *Hypertens Pregnancy*. 2001;20(3):291–8.
23. Berks D, Duvekot H, Basalan H, Steegers E, Visser W. PP045. Different associations between phenotypes of preeclampsia and thrombophilias. *Pregnancy Hypertens*. 2013;3(2):82–3. DOI: 10.1016/j.preghy.2013.04.072.
24. Schreiber K, Hunt BJ. Pregnancy and Antiphospholipid Syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42(7):780–788. Epub 2016 Sep 21.
25. Levy RA, Dos Santos FC, de Jesús GR, de Jesús NR. Antiphospholipid Antibodies and Antiphospholipid Syndrome during Pregnancy: Diagnostic Concepts. *Front Immunol*. 2015;6:205. doi: 10.3389/fimmu.2015.00205.
26. Di Prima FA, Valenti O, Hyseni E, et al. Antiphospholipid Syndrome during pregnancy: the state of the art. *J Prenat Med*. 2011;5(2):41–53.
27. Chighizola CB, Andreoli L, de Jesus GR, et al. The association between antiphospholipid antibodies and pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Lupus*. 2015;24(9):980–4. DOI: 10.1177/0961203315572714.
28. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016;353:i1753. DOI: 10.1136/bmj.i1753.
29. do Prado AD, Piovesan DM, Staub HL, Horta BL. Association of antidiolipin antibodies with preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010;116(6):1433–43. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181fe02ec. Ann Saudi Med. 2006;26(2):105–9.
30. Schjetlein R, Abdelnoor M, Haugen G, Husby H, Sandset PM, Wisløff F. Hemostatic variables as independent predictors for fetal growth retardation in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1999;78(3):191–7.
31. Roes EM, Sweep CG, Thomas CM, et al. Levels of plasminogen activators and their inhibitors in maternal and umbilical cord plasma in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187(4):1019–25.
32. Koh SC, Anandakumar C, Montan S, Ratnam SS. Plasminogen activators, plasminogen activator inhibitors and markers of intravascular coagulation in pre-eclampsia. *Gynecol Obstet Invest*. 1993;35(4):214–21.
33. Gilibert J, Estellés A, Ridocci F, España F, Aznar J, Galbis M. Clinical and haemostatic parameters in the HELLP syndrome: relevance of plasminogen activatorinhibitors. *Gynecol Obstet Invest*. 1990;30(2):81–6.
34. Gilibert J, Estellés A, Ayuso MJ, et al. Evaluation of plasminogen activators and plasminogen activator inhibitors in plasma and amniotic fluid in pregnancies complicated with intrauterine fetal growth retardation. *Gynecol Obstet Invest*. 1994;38(3):157–62.
35. Purwosunu Y, Sekizawa A, Koide K, et al. Cell-free mRNA concentrations of plasminogen activator inhibitor-1 and tissue-type plasminogenactivator are increased in the plasma of pregnant women with preeclampsia. *Clin Chem*. 2007;53(3):399–404.
36. Halligan A, Bonnar J, Sheppard B, Darling M, Walshe J. Haemostatic, fibrinolytic and endothelial variables in normal pregnancies and pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*. 1994;101(6):488–92.
37. Maru L, Verma M, Jinsiwale N. Homocysteine as Predictive Marker for Pregnancy-Induced Hypertension-A Comparative Study of Homocysteine Levels in Normal Versus Patients of PIH and Its Complications. *J Obstet Gynaecol India*. 2016;66(Suppl 1):167–71. DOI: 10.1007/s13224-015-0832-4.
38. Khosrowbeygi A, Ahmadvand H. Circulating levels of homocysteine in preeclamptic women. *Bangladesh Med Res Counc Bull*. 2011;37(3):106–9.

39. Acilmis YG, Dikensoy E, Kutlar AI, et al. Homocysteine, folic acid and vitamin B12 levels in maternal and umbilical cord plasma and homocysteine levels in placenta in pregnant women with pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011;37(1):45–50. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2010.01317.x.
40. Singh U, Gupta HP, Singh RK, et al. A study of changes in homocysteine levels during normal pregnancy and pre-eclampsia. *J Indian Med Assoc.* 2008;106(8):503–5.
41. Hoque MM, Bulbul T, Mahal M, Islam NA, Ferdausi M. Serum homocysteine in pre-eclampsia and eclampsia. *Bangladesh Med Res Counc Bull.* 2008;34(1):16–20.
42. Demir SC, Evruke C, Ozgunen T, Kadayifci O, Altintas U, Kokangul S. *Saudi Med J.* 2006;27(8):1161–6.
43. Fernández M, Fernández G, Diez-Ewald M, et al. Plasma homocysteine concentration and its relationship with the development of preeclampsia. Effect of prenatal administration of folic acid. *Invest Clin.* 2005;46(2):187–95.
44. Rajmakers MT, Zusterzeel PL, Steegers EA, Peters WH. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for preeclampsia? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;95(2):226–8.
45. Fakhouri F. Pregnancy-related thrombotic microangiopathies: Clues from complement biology. *Transfus Apher Sci.* 2016;54(2):199–202. DOI: 10.1016/j.transci.2016.04.009.
46. George JN, Nester CM, McIntosh JJ. Syndromes of thrombotic microangiopathy associated with pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015;2015:644–8. DOI: 10.1182/asheducation-2015.1.644.
47. Torabi R, Zarei S, Zeraati H, et al. Combination of thrombophilic gene polymorphisms as a cause of increased risk of recurrent pregnancy loss. *J Reprod Infertil.* 2012;13(2):89–94.
48. Abu-Heija A. Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss. Is heparin still the drug of choice? *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2014;14(1):e26–e36.
49. Hiltunen LM, Laivuori H, Rautanen A, et al. Factor V Leiden as risk factor for unexplained stillbirth - a population-based nested case-control study. *Thromb Res.* 2010;125(6):505–10. DOI: 10.1016/j.thromres.2009.09.016.
50. Cleary-Goldman J, Nakhuda GS, Zimmermann RC, Sauer MV. The role of factor V Leiden mutation in recurrent pregnancy loss. *J Am Med Womens Assoc.* 2003 Summer;58(3):165–72.
51. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet.* 1996;348(9032):913–6.
52. Meinardi JR, Middeldorp S, de Kam PJ, et al. Increased risk for fetal loss in carriers of the factor V Leiden mutation. *Ann Intern Med.* 1999;130(9):736–9.
53. Silver RM, Saade GR, Thorsten V, et al. Factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylene tetrahydrofolate reductase mutations and stillbirth: the Stillbirth Collaborative Research Network. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(4):468.e1–468.e17. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.04.026.
54. Pihusch R, Buchholz T, Lohse P, et al. Thrombophilic gene mutations and recurrent spontaneous abortion: prothrombin mutation increases the risk in the first trimester. *Am J Reprod Immun.* 2001;46(2):124–131.
55. Gao H, Tao FB. Prothrombin G20210A mutation is associated with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis update. *Thromb Res.* 2015;135(2):339–46. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.12.001.
56. Gacka MA, Malecki R, Adamiec R. Participation of protein Z-dependent protease inhibitor and protein Z system in the pathomechanism of thrombotic complications. *Int J Angiol.* 2010;19(4):e120–e125.
57. Kubisz P, Stasko J, Holly P. Sticky platelet syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2013;39(6):674–83. DOI: 10.1055/s-0033-1353394.
58. Dempfle CE, George PM, Borggreffe M, Neumaier M, Brennan SO. Demonstration of heterodimeric fibrinogen molecules partially conjugated with albumin in a novel dysfibrinogen: fibrinogen Mannheim V. *Thromb Haemost.* 2009;102:29–34.
59. Miesbach W, Galanakis D, Scharer I. Treatment of patients with dysfibrinogenemia and a history of abortions during pregnancy. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2009;20:366–70.
60. Haverkate F, Samama M. Familial dysfibrinogenemia and thrombophilia. Report on a study of the SSC Subcommittee on Fibrinogen. *Thromb Haemost.* 1995;73:151–61.
61. Matsubayashi H, Sugi T, Suzuki T, et al. Decreased factor XII activity is associated with recurrent IVF-ET failure. *Am J Reprod Immunol.* 2008;59(4):316–22. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2007.00564.x.
62. Asano E, Ebara T, Yamada-Namikawa C, et al. Genotyping analysis for the 46 C/T polymorphism of coagulation factor XII and the involvement of factor XII activity in patients with recurrent pregnancy loss. *PLoS One.* 2014;9(12):e114452. DOI: 10.1371/journal.pone.0114452. eCollection 2014.
63. Iinuma Y, Sugiura-Ogasawara M, Makino A, Ozaki Y, Suzumori N, Suzumori K. Coagulation factor XII activity, but not an associated common genetic polymorphism (46C/T), is linked to recurrent miscarriage. *Fertil Steril.* 2002;77(2):353–6.
64. Ebina Y, Ieko M, Naito S, et al. Low levels of plasma protein S, protein C and coagulation factor XII during early pregnancy and adverse pregnancy outcome. *Thromb Haemost.* 2015;114(1):65–9. DOI: 10.1160/TH14-11-0928.
65. Pruner I, Djordjevic V, Milijic P, et al. +1040 C/T polymorphism in coding region of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor gene and the risk of idiopathic recurrent fetal loss. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2010;21(7):679–82. DOI: 10.1097/MBC.0b013e32833e426d.
66. Gris JC, Perneger TV, Quére I, et al. Antiphospholipid/antiprotein antibodies, hemostasis-related autoantibodies, and plasma homocysteine as risk factors for a first early pregnancy loss: a matched case-control study. *Blood.* 2003;102(10):3504–13.
67. Sztenc S. Hyperhomocysteinemia and pregnancy complications. *Ginekol Pol.* 2004;75(4):317–25.
68. Bauduer F, Lacombe D. Factor V Leiden, prothrombin 20210A, methylenetetrahydrofolate reductase 677T, and population genetics. *Mol Genet Metab.* 2005;86(1–2):91–9.
69. Nadir Y, Hoffman R, Brenner B. Association of homocysteine, vitamin B12, folic acid, and MTHFR C677T in patients with a thrombotic event or recurrent fetal loss. *Ann Hematol.* 2007;86(1):35–40.
70. Gadó K, Domján G. Antiphospholipid syndrome and pregnancy. *Orv Hetil.* 2012;153(31):1207–18. DOI: 10.1556/OH.2012.29425.
71. Abou-Nassar K, Carrier M, Ramsay T, Rodger MA. The association between antiphospholipid antibodies and placenta mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2011;128(1):77–85. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.02.006.
72. Keeling D, Mackie I, Moore GW, Greer IA, Greaves M. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol.* 2012;157:47–58. DOI: 1365-2141.2012.09037.x
73. D'Ippolito S, Meroni PL, Koike T, Veglia M, Scambia G, Di Simone N. Obstetric antiphospholipid syndrome: a recent classification for an old defined disorder. *Autoimmun Rev.* 2014;13(9):901–8. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.05.004.
74. de Jesus GR, dos Santos FC, Oliveira CS, Mendes-Silva W, de Jesus NR, Levy RA. Management of obstetric antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14(1):79–86. DOI: 10.1007/s11926-011-0218-2.
75. Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, et al. *Williams Hematology.* New York: The McGraw-Hill Companies, Inc. 2010.
76. Scully M. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Microangiopathy in Pregnancy. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42(7):774–779.
77. Scully M, Thomas M, Underwood M, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood.* 2014;124(2):211–9. DOI: 10.1182/blood-2014-02-553131.
78. Tikkanen M. Etiology, clinical manifestations, and prediction of placental abruption. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(6):732–40. DOI: 10.3109/00016341003686081.
79. Elsasser DA, Ananth CV, Prasad V, Vintzileos AM. For the New Jersey-Placental Abruption Study Investigators. Diagnosis of Placental Abruption: Relationship between Clinical and Histopathological Findings. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;148(2): 125. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2009.10.005
80. Ghaheh HS, Feizi A, Mousavi M, Sohrabi D, Mesghari L, Hosseini Z. Risk factors of placental abruption. *J Res Med Sci.* 2013;18(5):422–426.
81. Kinzler WL, Prasad V, Ananth CV. For the New Jersey-Placental Abruption Study Investigators. The Effect of Maternal Thrombophilia on Placental Abruption: Histologic Correlates. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22(3):243–248. DOI: 10.1080/14767050802551795
82. Anteby EY, Musalam B, Milwidsky A, et al. Fetal inherited thrombophilias influence the severity of preeclampsia, IUGR and placental abruption. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;113(1):31–5.
83. Gogia N, Machin GA. Maternal thrombophilias are associated with specific placental lesions. *Pediatr Dev Pathol.* 2008;11(6):424–9. DOI: 10.2350/07-09-0345.1.
84. Aubard Y, Darodes N, Cantaloube M, Aubard V, Diallo D, Teissier MP. Q Hyperhomocysteinemia and pregnancy: a dangerous association. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2000;29(4):363–72.
85. Brenner B. Inherited thrombophilia and fetal loss. *Curr Opin Hematol.* 2000;7(5):290–5.
86. Ray JG, Laskin CA. Folic acid and homocyst(e)ine metabolic defects and the risk of placental abruption, pre-eclampsia and spontaneous pregnancy loss: A systematic review. *Placenta.* 1999;20(7):519–29.
87. Hague WM. Homocysteine and pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003;17(3):459–69.
88. Goddijn-Wessel TA, Wouters MG, van de Molen EF, et al. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for placental abruption or infarction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996;66(1):23–9.
89. Ananth CV, Elsasser DA, Kinzler WL, et al. Polymorphisms in methionine synthase reductase and betaine-homocysteine S-methyltransferase genes: risk of placental abruption. *Mol Genet Metab.* 2007;91(1):104–10.
90. Saha SP, Bhattacharjee N, Ganguli RP, et al. Prevalence and significance of antiphospholipid antibodies in selected at-risk obstetrics cases: a comparative prospective study. *J Obstet Gynaecol.* 2009;29(7):614–8. DOI: 10.1080/01443610903052073.
91. Romo A, Carceller R, Tobajas J. Intrauterine growth retardation (IUGR): epidemiology and etiology. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2009;6 Suppl 3:332–6.
92. Yinon Y, Nevo O, Xu J, et al. Severe Intrauterine Growth Restriction Pregnancies Have Increased Placental Endoglin Levels. *Am J Pathol.* 2008; 172(1):77–85. DOI: 10.2353/ajpath.2008.070640
93. Bertino E, Occhi L, Di Nicola P. The late preterm IUGR and/or SGA. *Ital J Pediatr.* 2014; 40(Suppl 2): A3. DOI: 10.1186/1824-7288-40-S2-A3
94. Marcocelles P. Placental features in intrauterine growth retardation. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2013;42(8):996–1007. DOI: 10.1016/j.jgyn.2013.09.021.
95. Pileri P, Franchi F, Cetin I, et al. Maternal and fetal thrombophilia in intrauterine growth restriction in the presence or absence of maternal hypertensive disease. *Reprod Sci.* 2010;17(9):844–8. DOI: 10.1177/1933719110371516.
96. Hayashi M. Aetiology of pre-eclampsia and thrombophilic genetic mutations. *Clin Sci (Lond).* 2003;105(3):269–71.
97. Coriu L, Copaciu E, Tulbure D, et al. Inherited thrombophilia in pregnant women with intrauterine growth restriction. *Maedica (Buchur).* 2014;9(4):351–5.
98. Sugiura M. Pregnancy and delivery in protein C-deficiency. *Curr Drug Targets.* 2005;6(5):577–83.
99. Mirzaei F, Farzad-Mahajeri Z. Association of hereditary thrombophilia with intrauterine growth restriction. *Iran J Reprod Med.* 2013;11(4):275–8.
100. Jamal A, Hantoshzadeh S, Hekmat H, Abbasi S. The association of thrombophilia with fetal growth restriction. *Arch Iran Med.* 2010;13(6):482–5. DOI: 010136/AIM.006.

- 101.** De Bonis M, Sabatini L, Galeazzi LR, et al. Maternal serum protein S forms in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;160(2):142–6. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2011.10.008
- 102.** Hansda J, Roychowdhury J. Study of thrombophilia in recurrent pregnancy loss. *J Obstet Gynaecol India.* 2012;62(5):536–40. DOI: 10.1007/s13224-012-0197-x.
- 103.** Bellart J, Gilabert R, Fontcuberta J, Carreras E, Miralles RM, Cabero L. Coagulation and fibrinolytic parameters in normal pregnancy and in pregnancy complicated by intrauterine growth retardation. *Am J Perinatol.* 1998;15(2):81–5.
- 104.** Pandey K, Dubay P, Bhagoliwal A, Gupta N, Tyagi G. Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor for IUGR. *J Obstet Gynaecol India.* 2012;62(4):406–8. DOI: 10.1007/s13224-012-0287-9.
- 105.** D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Ientile R, Granese D, Stella NC. Plasma homocysteine in early and late pregnancies complicated with preeclampsia and isolated intrauterine growth restriction. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83(2):155–8.
- 106.** Infante-Rivard C, Rivard GE, Gauthier R, Théorêt Y. Unexpected relationship between plasma homocysteine and intrauterine growth restriction. *Clin Chem.* 2003;49(9):1476–82.
- 107.** Sikkema JM, Franx A, Bruinse HW, van der Wijk NG, de Valk HW, Nijkels PG. Placental pathology in early onset pre-eclampsia and intra-uterine growth restriction in women with and without thrombophilia. *Placenta.* 2002;23(4):337–42.
- 108.** Marchetti T, Cohen M, de Moerloose P. Obstetrical antiphospholipid syndrome: from the pathogenesis to the clinical and therapeutic implications. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:159124. DOI: 10.1155/2013/159124.
- 109.** Guimicheva B, Czuprynska J, Arya R. The prevention of pregnancy-related venous thromboembolism. *Br J Haematol.* 2015;168(2):163–74. DOI: 10.1111/bjh.13159.
- 110.** Scharf RE, Pestka MA. Pharmacological thromboprophylaxis in gynecology and obstetrics. *Hamostaseologie.* 2014;34(4):277–88. DOI: 10.5482/HAMO-14-07-0029.
- 111.** Aracic N, Roje D, Drmic Hofman I, Capkun V, Stefanovic V. Low molecular weight heparin treatment and impact of inherited thrombophilia type in pregnancies with previous adverse outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(3):306–10. DOI: 10.3109/14767058.2014.916268.
- 112.** Mutlu I, Mutlu MF, Biri A, Bulut B, Erdem M, Erdem A. Effects of anticoagulant therapy on pregnancy outcomes in patients with thrombophilia and previous poor obstetric history. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2015;26(3):267–73. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000219.
- 113.** Deruelle P, Coulon C. The use of low-molecular-weight heparins in pregnancy - how safe are they? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007;19(6):573–7.
- 114.** Registrované lieky z ATC skupiny B01AB – Heparíny. [cit. 2017-04-20]. Dostupné na: <<http://www.adcc.sk/web/humanne-lieky/atc-skupiny/b01ab/hepariny.html>>
- 115.** Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of anti-thrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126(3 Suppl):627S–644S.
- 116.** Shapiro NL, Kominiarek MA, Nutescu EA, Chevalier AB, Hibbard JU. Dosing and monitoring of low-molecular-weight heparin in high-risk pregnancy: single-center experience. *Pharmacotherapy.* 2011;31(7):678–85. DOI: 10.1592/phco.31.7.678.
- 117.** Makatsaria AD, Bitsadze VO, Dolgushina NV. Use of the low-molecular-weight heparin nadroparin during pregnancy. A review. *Curr Med Res Opin.* 2003;19(1):4–12.
- 118.** FRAXIPARINE sol inj 1 ml/9,5 kIU (striek.inj.skI.napl.) 10x1 ml. cit. [2017-04-20]. Dostupné na: <<http://www.adcc.sk/web/humanne-lieky/spc/fraxiparine-spc-7939.html>>
- 119.** CLEXANE 4000 anti-Xa IU/0,4 ml sol inj 40 mg (striek.inj.) 10x0,4 ml. cit. [2017-04-20]. Dostupné na: <<http://www.adcc.sk/web/humanne-lieky/spc/clexane-4000-anti-xa-iu-0-4-ml-spc-4028.html>>
- 120.** FRAGMIN 5000 IU (anti-Xa)/0,2 ml sol inj (striek.inj.napl.) 10x0,2 ml. cit. [2017-04-20]. Dostupné na: <<http://www.adcc.sk/web/humanne-lieky/spc/fragmin-5000-iu-anti-xa-0-2-ml-spc-7911.html>>
- 121.** ZIBOR 3500 IU sol inj (striek.skI.napl.) 10x0,2 ml cit. [2017-04-20]. Dostupné na: <<https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/zibor-3500-iu-373003.html>>

**MUDr. Lucia Stančíaková, PhD.**

Národné centrum hemostázy  
a trombózy, Klinika hematológie  
a transfuziológie JLF UK a UNM  
Kollárova 2, 036 59 Martin  
stanciakova@jfmed.uniba.sk

