

Trombofilné stavy

MUDr. Lucia Stančiaková, PhD., MUDr. Miroslava Dobrotová, PhD., MUDr. Pavol Hollý, PhD., RNDr. Jela Ivanková, MUDr. Ivana Plameňová, PhD., prof. MUDr. Ján Staško, PhD., prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc.
Národné centrum hemostázy a trombózy, Klinika hematológie a transfuziológie, Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského a Univerzitná nemocnica Martin, Martin

Trombofilné stavy sú vrodené a získané ochorenia spôsobené poruchou funkcie hemostázy na viacerých úrovniach. Vo všeobecnosti predstavujú pomerne variabilnú skupinu stavov, ktorá sa klinicky prejavuje trombotickými prejavmi v rozličných častiach krvného riečiska. V článku sa zaoberáme základnými charakteristikami, možnosťami diagnostiky a súčasnými možnosťami liečby trombotických komplikácií.

Kľúčové slová: vrodené a získané trombofilné stavy, hemostáza, diagnostika, hĺbková žilová trombóza, liečba

Thrombophilic states

Thrombophilic states are inherited and acquired diseases caused by the disorder of the haemostatic function at several levels. Generally, they represent relatively variable group of states that is clinically manifested by the thrombotic complications in the diverse parts of the circulation. In the article, we present basic characteristics, possibilities of diagnosis and current treatment modalities of thrombotic complications.

Key words: inherited and acquired thrombophilic states, haemostasis, diagnostics, deep venous venous thrombosis, treatment

Vask. med., 2017, 9(2): 54–58

Definícia a indikácie testovania prítomnosti trombofilného stavu

Trombofilný stav je definovaný ako klinická tendencia k vzniku trombózy alebo prítomnosť molekulových abnormalít hemostázy, ktoré predisponujú jedinca k tromboembolickej chorobe (1).

Koho testovať na prítomnosť trombofilného stavu:

Doteraz neexistuje konsenzus o tom, koho je potrebné testovať na prítomnosť trombofilného stavu. Vyšetrenie však môže byť zväžené v nasledujúcich situáciách:

- pokiaľ je predpoklad, že potvrdenie trombofilie môže slúžiť na predikciu rekurencie trombózy a teda ovplyvní dĺžku antikoagulačnej liečby. Testovanie teda môže byť užitočné u pacientov s venóznym tromboembolizmom (VTE) a stredne závažným rizikom jeho opakovania, pričom potvrdenie prítomnosti trombofilného stavu môže byť jedným z argumentov pre dlhodobú anti-koagulačnú sekundárnu tromboprofylaxiu.
- identifikácia prítomnosti trombofilného stavu má význam v manažmente asymptomatických členov rodiny, ktorí sú nositeľmi mutácie pre daný vrodený trombofilný stav
- pacient si praje byť detailnejšie oboznámený s príčinou vzniku tromboembolickej epizódy
Pacienti, u ktorých bola epizóda VTE provokovaná významným prechodne prítomným rizikovým faktorom, by každopádne nemali byť vyšetrení.

Kde uskutočniť testy na prítomnosť trombofilného stavu:

Skríning trombofilie by mal byť indikovaný v zdravotníckom zariadení, v ktorom je možné zabezpečiť nasledovné:

- vhodný výber pacienta, u ktorého je potrebné testy realizovať
- možnosť poradenstva a poučenia pre pacientov pred samotným vyšetrením
- správna interpretácia výsledkov vyšetrení
- adekvátne inštrukcie a edukácia pacienta po tom, ako dostal výsledky testov (2)

Za akých podmienok uskutočniť vyšetrenia na prítomnosť trombofilného stavu:

A. faktory zo strany pacienta:

- ak je vyšetrenie realizované u pacienta po prekonaní epizódy VTE, odporúča sa uskutočniť ho v čase rozhodovania sa o ďalšej antikoagulačnej liečbe – obyčajne 3 mesiace po začatí terapie
- skríning nie je vhodné realizovať v období akútnej fázy trombotickej epizódy pre riziko falošne pozitívnych výsledkov (2, 3)
- odber krvi na vyšetrenie trombofilného stavu je potrebné uskutočniť u osôb, ktoré sú nalačno a v pokoji – pri vyšetrení na prítomnosť syndrómu lepivých doštičiek je navyše nutné dodržať nasledovné podmienky:
- v prípade užívania prípravkov s obsahom kyseliny acetylsalicylovej (ASA) by sa tieto

lieky mali vysadiť minimálne 10 – 14 dní pred vyšetrením

- minimálne v deň odberu krvi by testované osoby nemali konzumovať potraviny s obsahom alkoholu, kofeínu, metylxantínu, cesnaku, cibule a zázvoru
- pred analýzou by sa tiež mali vysadiť všetky lieky ovplyvňujúce aktivitu trombocytov (antitrombotiká, niektoré ostatné lieky ovplyvňujúce kardiovaskulárny systém, nesteroidné protizápalové lieky, lieky s obsahom ASA, antimikrobiálne, chemoterapeutické, psychotropne či anesteticky pôsobiace látky) (3)

B. vybrané predanalytické faktory zo strany spôsobu odberu krvi a jej následného spracovania:

- krv by sa mala odoberať z periférnej vény, vhodné je použiť na odber kubitálnu venu
- prvé 2 – 3 ml krvi musia byť zlikvidované
- potrebné je okamžite jemne premiešať vzorku opakovaným prevrátením skúmavky
- rýchly transport do laboratória (v rámci 4 hodín)
- skladovanie vzoriek plazmy (v prípade potreby) pri teplote -70 °C, potom kompletne rozmrazenie pri teplote 37 °C počas 3 – 5 minút a rýchle spracovanie
- nutnosť spracovania vzorky na stanovenie koncentrácie homocysteínu počas jednej hodiny, pretože aktivita homocysteínbiosyntázy pretrváva v červených krvinkách, a tým môže viesť k falošne vysokým hodnotám homocysteínu (4)

Kedy indikovať vyšetrenie na prítomnosť trombofilného stavu:

- pokiaľ venózna trombóza (VT) alebo pľúcna embólia (PE) vznikne u človeka mladšieho ako 45 rokov
- ak sa artériová trombóza vyskytne u jedinca vo veku do 35 rokov pri absencii ochorenia artérií, ktoré by mohlo prispieť k vzniku trombózy
- ak sa trombóza rozvinie opakovane
- pokiaľ je trombóza vyprovokovaná minimálnym podnetom (napr. dlhotrvajúca cesta dopravným prostriedkom, operácia, tehotnosť a pôrod, užívanie hormonálnych kontraceptív)
- ak sa trombóza rozvinie opakovane, a to aj napriek adekvátnej antikoagulačnej terapii
- pri nedostatočnej reakcii na terapiu heparínom (pri deficite antitrombínu)
- pri vzniku kumarínovej nekróze kože (za prítomnosti deficitu proteínu C (PC) a proteínu S (PS))
- pri vzniku purpury fulminans v novorodeneckom období (pri deficite PC)
- pri opakovanom vzniku povrchových flebitíd
- pri prítomnosti opakovaného predčasného ukončenia tehotnosti (5)

Rozdelenie trombofilných stavov

Prehľad vrodených trombofilných stavov je uvedený v tabuľke 1.

Medzi najčastejšie **získané rizikové faktory** vzniku patria:

- faktory vzniku artériovej trombózy: hyperlipidémia, nikotinizmus, diabetes mellitus, artériová hypertenzia, abdominálny typ obezity, metabolický syndróm, vyšší vek, mužské pohlavie, zápalové a autoimunitné ochorenia, pozitívna rodinná anamnéza trombózy
- faktory vzniku VT:
 - závažné rizikové faktory: úraz alebo zlomenina, rozsiahly ortopedický zákrok, operácia pri onkologickom ochorení
 - stredne závažné rizikové faktory: operácia, užívanie perorálnych kontraceptív, hormonálna liečba, tehotnosť a šestonedelie, predchádzajúca epizóda VTE
 - málo závažné rizikové faktory: vek, imobilizácia počas viac ako 3 dní, dlhotrvajúca cesta dopravným prostriedkom, metabolický syndróm, znečistenie ovzdušia (5, 10)

Prevalencia trombofilných stavov

Výskyt vrodených trombofilných stavov je uvedený v tabuľke 2 (11).

Tabuľka 1. Vrodené trombofilné stavy podľa mechanizmu pôsobenia (5, 6, 7, 8, 9)

Trombofilné stavy spôsobené poruchou regulácie koagulácie
Vrodený alebo získaný nedostatok alebo dysfunkcia prirodzených inhibítorov koagulácie Vrodená alebo získaná rezistencia koagulačných faktorov proti účinku aktivovaného inhibítora koagulácie Dysfunkcia receptora pre inhibítor koagulácie
Trombofilné stavy pri zvýšenej koncentrácii koagulačných faktorov v periférnej krvi
Primárne: geneticky podmienené zvýšenie koncentrácie faktorov VII, VIII, IX, X, XI, fibrinogénu Sekundárne: zvýšená koncentrácia pri zápalových, nádorových alebo iných reaktívnych stavoch organizmu
Trombofilné stavy pri nedostatku alebo dysfunkcii niektorých koagulačných faktorov
Dysfibrinogénia Deficit faktora XII a XIII
Trombofilné stavy pri vrodenej alebo získanej poruche trombocytov
Syndróm lepiacich doštičiek PLA polymorfizmus doštičkového glykoproteínu IIIa
Trombofilné stavy pri poruche regulácie fibrinolýzy
Deficit tkanivového plazminogénového aktivátora Deficit plazminogénu Zvýšená aktivita inhibítora tkanivového plazminogénového aktivátora, α 2-antiplazminu a trombinom aktivovateľného inhibítora fibrinolýzy Abnormálna koncentrácia glykoproteínu bohatého na histidín
Trombofilné stavy na autoimunitnom podklade
Antifosfolipidový syndróm (APS) Heparinom indukovaná trombocytopenia
Trombofilné stavy pri poruche reológie krvi
Nádorové ochorenia postihujúce krvotvorbu vrátane akútnych leukémii
Metabolické poruchy
Hyperhomocysteinémia Zvýšená koncentrácia lipoproteínu a
Iné príčiny trombofilie
Diseminovaná intravaskulárna koagulácia (DIK) Trombotická trombocytopenická purpura Paroxyzmálna nočná hemoglobínúria Morfológické abnormality erytrocytov (sférocytóza, kosáčikovitá anémia...)

Tabuľka 2. Prevalencia vrodených trombofilných stavov (11)

Vrodená trombofilia	Prevalencia v celosvetovej populácii (%)	Prevalencia u pacientov po prekonaní VTE (%)	Relatívne riziko
Zvýšená aktivita koagulačného faktora VIII	11	25	5
Hyperhomocysteinémia	5	10	2,5
Mutácia faktor V Leiden (FV Leiden)	3 – 15	20	5
Variant génu pre protrombín G20210A	1 – 2	4 – 7	2 – 3
Deficit PC	0,2 – 0,4	3 – 5	10
Rezistencia na aktivovaný PC (APCR)	3 – 4	20	7
Deficit PS	0,3 – 0,13	1,5	10
Deficit antitrombínu	0,07 – 0,16	1 – 3	15 – 20
Deficit heparínového kofaktora II	1,8	1,7 – 2	nedostupné údaje

Charakteristika vybraných vrodených trombofilných stavov

Mutácia FV Leiden je najčastejšia vrodená koagulačná porucha (12). Ide o najčastejšiu príčinu VT (20 – 60 % pacientov), mutácia je zároveň významným rizikovým faktorom potratov s prevahou abortov vzniknutých v druhom trimestri tehotnosti. U dospelých

aj u detí hrá dôležitú úlohu aj pri vzniku artériovej trombózy (13).

Nedostatočná antikoagulačná odpoveď plazmy na aktivovaný PC – APCR je najčastejší rizikový faktor VT (14). Môže existovať v prítomnosti mutácie FV Leiden (85 – 95 %), aj pri jej neprítomnosti (13, 15). Medzi príčiny získanej APCR patrí užívanie hormonálnych kontraceptív,

tehotnosť, nádorové ochorenie a s nimi súvisiace zmeny hemostázy, izolovane zvýšená aktivita koagulačného faktora VIII, zvýšená koncentrácia protrombínu pri variante G20210A a ďalšie mutácie v géne pre faktor V (FV Cambridge, FV Hong Kong, FV Liverpool, FV Glu666Asp, FV R2 (H1299R)) (16). APCR je považovaná za nezávislý rizikový faktor vzniku VT (13, 15). Zároveň je rizikovým faktorom vzniku cerebrálnych epizód, preeklampsie a trombotických komplikácií v súvislosti s užívaním kontraceptív (17).

Ťažký vrodený deficit PC (aktivita menej ako 1 IU/dl) je raritná autozómovo recesívne dedičná porucha, ktorá sa v novorodeneckom období manifestuje vznikom purpura fulminans a závažnou formou DIK (18).

Deficit PS je prítomný častejšie ako deficit PC (19). Získaný deficit PS môže vzniknúť u pacientov s nefrotickým syndrómom, nádorovým ochorením, počas tehotnosti a pri akomkoľvek klinickom stave s akútnou fázou reakcie organizmu (20).

Vrodený deficit antitrombínu je zriedkavá, autozómovo dominantne dedičná trombofília, ktorá znižuje aktivitu antitrombínu na 40 – 60 % normálnych hodnôt. Homozygotná forma je nezlučiteľná so životom, nakoľko vedie k odumretiu plodu in utero. Deficit antitrombínu predstavuje 3 – 7-násobne zvýšené riziko VTE v porovnaní s inými trombofilnými stavmi (19, 21, 22). Výskyt artériovej trombózy nie je častejší ako u zdravých jedincov. Získaný deficit môže vzniknúť pri klinických stavoch, ako napríklad pri ochorení pečene, šoku, DIK, operačnom zákroku, počas tehotnosti, pri nefrotickom syndróme, liečbe heparínom, užívaní cytostatík alebo hormonálnych kontraceptív (23).

Variant protrombínu G20210A je druhým najčastejším vrodeným rizikovým faktorom pre VTE (25). Prevalencia mutácie u pacientok s VTE v priebehu tehotnosti je až 17 % (26). Vznik artériovej trombózy nie je častejší ako v zdravej populácii (23).

Hyperhomocysteinémia je metabolická porucha, ktorá môže byť spojená s výskytom venózne a artériovej trombózy. Môže byť vrodená a získaná (23, 27). Vrodená forma je podmienená mutáciami génu pre metyléntetrahydrofolátreduktázu C677T alebo A1298C. Primeraná hladina kyseliny listovej však môže upravovať tento defekt (27). Získané formy súvisia s deficitom vitamínov B6, B12 a kyseliny listovej, môžu vzniknúť pri chronickej renálnej insuficiencii, akútnej lymfoblastovej leukémii a iných nádorových ochoreniach, počas tehotnosti a šestonedelia, ako aj pri užívaní niektorých liekov (antikonvul-

zíva, teofylín, kyselina nikotínová, metotrexát). Podľa koncentrácie homocysteínu sa rozdeľuje na ľahkú (15 – 30 μmol/l), stredne ťažkú (30 – 100 μmol/l) a závažnú formu (> 100 μmol/l) (23). Koncentrácia homocysteínu stúpa s vekom a je vyššia u mužov vo veku 30 – 60 rokov v porovnaní so ženami tejto vekovej kategórie (26).

Zvýšená aktivita koagulačného faktora VIII predstavuje prevalentný rizikový faktor VTE a jeho rekurencie (28). Hodnotu faktora VIII ovplyvňuje krvná skupina (osoby s krvnou skupinou 0 majú približne dvakrát nižšie riziko vzniku trombózy) a reaktívne stavy organizmu, ako je zápal, tehotnosť či zvyšujúci sa vek (23). Podobným spôsobom prispieva zvýšená hodnota faktora VII, VIII, IX, X a XI k zvýšenému riziku VTE (23,22).

APS je autoimunitná porucha hemostázy, typická vznikom artériovej trombózy alebo VT, opakovane predčasne ukončenými tehotnosťami a prítomnosťou antifosfolipidových protilátok v plazme (23, 29). Na jeho diagnostiku sa odporúča vyšetrovanie prítomnosti protilátok typu lupus antikoagulans, antikardiolipínových protilátok typu IgG a IgM a anti-β2 glykoproteínových protilátok (30). Na potvrdenie diagnózy APS je nutné splnenie minimálne jedného klinického a aspoň jedného laboratórneho kritéria (23).

SPS je protrombotická trombocytopenia, podmienená hyperagregabilitou trombocytov po indukcii adenosín difosfátom, adrenalinom alebo obidvomi látkami. Syndróm bol diagnostikovaný pri približne 21 % prípadov všetkých inak nevysvetlených artériových trombóz, čím sa zaraďuje medzi dominantné príčiny vzniku trombózy v artériovej časti cirkulácie. SPS bol tiež identifikovaný pri 13,2 % doposiaľ nevysvetlených epizód VTE (3).

Približne 53 % pacientov s dysfibrinogémiou je asymptomatických, u 26 % je prítomná krvácajúca tendencia a pri zvyšných 21 % prípadov sa u pacientov zaznamenal rozvoj artériovej trombózy alebo VT (31).

Vybrané odporúčania pre antitrombotickú liečbu VTE

Výber dlhodobej (počas prvých 3 mesiacov) a predĺženej antikoagulačnej liečby (nedefinované ukončenie)

1. U pacientov s proximálnou hĺbkovou venóznou trombózou (HVT) alebo PE, sa odporúča uprednostniť dlhodobú (3 mesiace trvajúcu) antikoagulačnú liečbu (stupeň dôkazu 1B).
2. U pacientov HVT dolnej končatiny alebo PE a absenciou nádorového ochorenia sa ako antikoagulačná liečba počas prvých 3 mesiacov

odporúča dabigatran, rivaroxaban, apixaban alebo edoxaban pred antagonistami vitamínu K (VKA) (2B). U pacientov s uvedeným typom trombózy, ktorí nie sú liečení priamymi antikoagulanciami sa navrhuje uprednostniť VKA pred liečbou heparínmi s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWH) (2C).

3. U pacientov s HVT dolnej končatiny alebo PE a nádorovým ochorením sa ako 3-mesačná antikoagulačná liečba odporúča uprednostniť použitie LMWH pred VKA (2C), dabigatranom (2C), rivaroxabanom (2C), apixabanom (2C) alebo edoxabanom (2C).
4. U pacientov s HVT dolnej končatiny alebo PE, ktorí dostávali predĺženú antikoagulačnú liečbu sa neodporúča meniť výber antikoagulancia z pôvodného, použitého počas prvých 3 mesiacov liečby (2C).

Trvanie antikoagulačnej liečby

1. U pacientov s proximálnou HVT dolnej končatiny alebo PE provokovanou operačným zákrokom sa odporúča uprednostniť antikoagulačnú liečbu trvajúcu minimálne 3 mesiace pred liečbou počas kratšieho obdobia (1B), liečbou počas dlhšieho časovo obmedzeného obdobia (1B) alebo predĺženou formou liečby (1B).
2. U pacientov s proximálnou HVT dolnej končatiny alebo PE provokovanou prechodným rizikovým faktorom bez operačného zásahu sa odporúča uprednostniť antikoagulačnú liečbu počas 3 mesiacov pred liečbou počas kratšieho obdobia (1B) a liečbou počas dlhšieho časovo obmedzeného obdobia (1B). Odporúča sa preferovať trvanie liečby v dĺžke 3 mesiace skôr ako predĺženú liečbu s nedefinovaným ukončením, ak existuje nízke alebo stredné riziko krvácania (2B) a liečbu počas 3 mesiacov pred predĺženou liečbou, ak je prítomné vysoké riziko krvácania (1B).
3. U pacientov s izolovanou distálnou HVT dolnej končatiny provokovanou chirurgickým zákrokom alebo neoperačným prechodným rizikovým faktorom je antikoagulačná liečba počas 3 mesiacov preferovaná pred liečbou počas kratšieho obdobia (2C), pred liečbou počas dlhšieho časovo obmedzeného obdobia (1B) a pred predĺženou liečbou (1B).
4. U pacientov s nevyprovokovanou HVT dolnej končatiny (izolovaná distálna alebo proximálna) alebo s PE, sa odporúča antikoagulačná liečba počas minimálne 3 mesiacov skôr ako liečba počas kratšieho obdobia (1B) a ako dlhšia časovo obmedzená antikoagulačná liečba (1B).

- U pacientov s prvou epizódou VTE, ktorou je nevyprovokovaná proximálna HVT dolnej končatiny alebo PE, a ktorí majú nízke alebo stredné riziko krvácania, sa navrhuje preferovať predĺženú antikoagulačnú liečbu pred 3-mesačnou liečbou (2B). U pacientov s vysokým rizikom krvácania sa naopak odporúča preferovať liečbu počas 3 mesiacov (1B).
- U pacientov s druhou nevyprovokovanou epizódou VTE a ktorí majú nízke riziko krvácania sa odporúča preferovať predĺženú antikoagulačnú liečbu (1B). U pacientov so stredným rizikom krvácania sa navrhuje takisto predĺžená antikoagulačná liečba (2B) a u pacientov s vysokým rizikom krvácania sa odporúča 3-mesačná antikoagulačná liečba (2B).
- U pacientov s HVT dolnej končatiny alebo PE a aktívnym nádorovým ochorením a ktorí nemajú vysoké riziko krvácania sa odporúča predĺžená antikoagulačná liečba (1B). Ak títo pacienti majú vysoké riziko krvácania, stále sa preferuje predĺžená antikoagulačná liečba (2B).

Či, a ako liečiť izolovanú distálnu HVT

- U pacientov s akútnou izolovanou distálnou HVT dolnej končatiny a bez závažných symptómov alebo rizikových faktorov jej rozšírenia sa odporúča sériové zobrazovacie vyšetrenie hlbokých vén v období 2 týždňov na antikoagulačnej liečbe (2C) alebo v prípade prítomnosti symptómov alebo rizikových faktorov jej rozšírenia sa odporúča antikoagulačná liečba (2C).
- U pacientov s akútnou izolovanou distálnou HVT dolnej končatiny liečených antikoagulačnou liečbou sa odporúča indikovať tie isté prípravky ako u pacientov s akútnou proximálnou HVT (1B).
- U pacientov s akútnou izolovanou distálnou HVT dolnej končatiny, ktorí sú sledovaní prostredníctvom sériového zobrazovacieho vyšetrenia, sa odporúča neindikovať antikoagulačnú liečbu pokiaľ trombóza nezväčšuje svoj rozsah (1B), navrhnúť antikoagulačnú liečbu, pokiaľ sa trombóza rozširuje, ale ostáva lokalizovaná v oblasti distálnych vén (2C), podávať antikoagulačnú liečbu, pokiaľ sa trombóza rozširuje do oblasti proximálne siahajúcich vén (1B).

Katétrom sprostredkovaná trombolýza pre akútnu HVT dolnej končatiny

- U pacientov s akútnou proximálnou HVT dolnej končatiny sa odporúča preferovať antikoagulačnú liečbu pred samotnou katétrom sprostredkovanou trombolýzou (2C).

Či liečiť subsegmentálnu PE antikoagulačnou terapiou

- U pacientov so subsegmentálnou PE (bez postihnutia viacerých proximálnych pulmonálnych artérií) a pri absencii proximálnej HVT v oblasti dolných končatín, ktorí majú nízke riziko rekurencie VTE, je navrhované len klinické sledovanie (2C). U pacientov, ktorí majú vysoké riziko rekurencie VTE, je navrhované uprednostniť antikoagulačnú liečbu (2C).

Liečba akútnej epizódy PE mimo nemocničného prostredia

- U pacientov s nízkorizikovou PE s adekvátnymi domácimi podmienkami sa odporúča liečba doma v ambulatnom prostredí alebo skoré prepustenie, teda nie dodržanie štandardnej dĺžky hospitalizácie (napr. po prvých 5 dňoch liečby) (2B).

Systémová trombolýtická liečba PE

- U pacientov s akútnou epizódou PE s rozvojom hypotenzie (systolický tlak krvi menej ako 90 mm Hg), ktorí nemajú vysoké riziko krvácania, sa odporúča systémová trombolýtická liečba (2B).
- U väčšiny pacientov s akútnou PE s absenciou hypotenzie sa systémová trombolýtická liečba neodporúča (1B).
- U vybraných pacientov s akútnou PE s nízkym rizikom krvácania, ktorých stav sa zhorší po začatí antikoagulačnej liečby, ale u ktorých sa rozvinula hypotenzia, je navrhovaná systémová trombolýtická liečba (2C).

Trombolýtická liečba u pacientov s HVT hornej končatiny

- U pacientov s akútnou HVT hornej končatiny lokalizovanej v oblasti axilárnych alebo proximálnejších vén je navrhovaná antikoagulačná liečba bez systémovej trombolýzy (2C).
- U pacientov s akútnou HVT hornej končatiny, u ktorých je realizovaná trombolýza, sa odporúča rovnaká intenzita a trvanie antikoagulačnej liečby ako u týchto pacientov bez uskutočnenia trombolýzy (1B).

Manažment rekurentnej epizódy VTE na antikoagulačnej liečbe

- U pacientov s rekurentnou epizódou VTE na liečbe VKA v terapeutickom rozmedzí alebo na liečbe dabigatranom, rivaroxabanom, apixabanom alebo edoxabanom sa navrhuje minimálne dočasný prechod na LMWH (2C).

- U pacientov s opakovanou epizódou VTE na dlhodobej liečbe LMWH sa odporúča zvýšenie dávky LMWH o jednu štvrtinu až jednu tretinu (2C) (32).

Literatúra

- Schved JF. Definition of thrombophilia. *Ann Med Interne (Paris)*. 2003;154(5–6):279–82.
- Moll S. Thrombophilia: clinical-practical aspects. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;39(3):367–78. Dostupné na DOI: 10.1007/s11239-015-1197-3.
- Kubisz P, Stanciakova L, Stasko J, Dobrotova M, Skerenova M, Ivankova J, Holly P. Sticky platelet syndrome: an important cause of life-threatening thrombotic complications. *Expert Rev Hematol*. 2016; 9(1):21–35. Dostupné na DOI: 10.1586/17474086.2016.1121095.
- Lammers L, Schambeck CM. Screening for thrombophilia. *Hamostaseologie*. 2008;28(3):135–40.
- Štrvrtinová V, editor. *Venózne tromboembolizmus: prevencia, diagnostika, liečba*. 2. prepracované a doplnené vydanie. Bratislava: Herba 2009, 240 s.
- Staško J a kol. Vrodené a získané poruchy hemostázy. 2. časť: vrodené a získané trombofilné stavy. *Interná med*. 2009;9(2):71–75.
- Dobrotová M, Kubisz P. Trombofilné stavy. In: Mazuch J a spol. *Tromboembolická choroba venózneho pôvodu*. Martin: Osveta 2008:50–59.
- Kitchens CS, et al. *Consultative Hemostasis and Thrombosis: Expert Consult - Online and Print*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2013, 840 s.
- Thrombophilia due to histidine-rich glycoprotein deficiency; THP11. [cit. 2017-04-27]. Dostupné na: <http://omim.org/entry/613116?search=HRGP%20increased%20thrombophilia&highlight=thrombophilia%20increased%20hrgp>
- Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus*. 2011; 9(2):120–138. Dostupné na DOI: 10.2450/2010.0066-10
- Konecny F. Inherited thrombophilic states and pulmonary embolism. *J Res Med Sci*. 2009;14(1):43–56.
- Erickson K, Powers ME. Factor V Leiden Thrombophilia in a Female Collegiate Soccer Athlete: A Case Report. *J Athl Train*. 2013;48(3):431–435. Dostupné na DOI: 10.4085/1062-6050-48.2.21
- Simkova M, Simko F, Kovacs L. Resistance to activated protein C – frequent etiologic factor for venous thrombosis. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(5):240–7.
- Segers O, Castoldi E. Factor V Leiden and activated protein C resistance. *Adv Clin Chem*. 2009;49:121–57.
- Lindqvist PG, Svensson P, Dahlbäck B. Activated protein C resistance – in the absence of factor V Leiden and pregnancy. *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):361–6.
- Castoldi E, Rosing J. APC resistance: biological basis and acquired influences. *J Thromb Haemost*. 2010;8(3):445–53. Dostupné na DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03711.x.
- Clark P, Walker ID. The phenomenon known as acquired activated protein C resistance. *Br J Haematol*. 2001;115(4):767–73.
- Goldenberg NA, Manco-Johnson MJ. Protein C deficiency. *Haemophilia*. 2008;14(6):1214–21. Dostupné na DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01838.x.
- Wypasek E, Undas A. Protein C and protein S deficiency – practical diagnostic issues. *Adv Clin Exp Med*. 2013;22(4):459–67.
- Kemkes-Matthes B. Acquired protein S deficiency. *Clin Invest*. 1992;70(6):529–34.
- Hepner M, Karlaftis V. Antithrombin. *Methods Mol Biol*. 2013;992:355–64. Dostupné na DOI: 10.1007/978-1-62703-339-8_28.
- Antithrombin Assays. [cit. 2017-04-28]. Dostupné na: http://www.practical-haemostasis.com/Thrombophilia%20Tests/at_assays.html

23. Kubisz P a kol. *Hematológia a transfuziológia*. Bratislava – Praha: Grada Slovakia – Grada, Publishing 2006, 323 s.
24. Battinelli EM, Marshall A, Connors JM. The Role of Thrombophilia in Pregnancy. *Thrombosis*. 2013;2013:516420.
25. Bosler D, Mattson J, Crisan D. Phenotypic Heterogeneity in Patients with Homozygous Prothrombin 20210AA Genotype. *J Mol Diagn*. 2006;8(4):420–425. Dostupné na DOI: 10.2353/jmoldx.2006.060014
26. Jensen OK, Ingerslev J. Increased p-homocysteine – a risk factor for thrombosis. *Ugeskr Laeger*. 1998;160(30):4405–10.
27. Varga EA, Sturm AC, Misita CP, Moll S. Cardiology patient pages. Homocysteine and MTHFR mutations: relation to thrombosis and coronary artery disease. *Circulation*. 2005;111(19):e289–93.
28. Jenkins PV, Rawley O, Smith OP, O'Donnell JS. Elevated factor VIII levels and risk of venous thrombosis. *Br J Haematol*. 2012;157(6):653–63. Dostupné na DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09134.x.
29. Khamashta M, Taraborelli M, Sciascia S, Tincani A. Antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30(1):133–48. Dostupné na DOI: 10.1016/j.berh.2016.04.002.
30. Gardiner C, Hills J, Machin SJ, Cohen H. Diagnosis of antiphospholipid syndrome in routine clinical practice. *Lupus*. 2013;22(1):18–25. Dostupné na DOI: 10.1177/0961203312460722
31. Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, Bowles L, Chowdary P, Grainger J, Mainwaring J, Mathias M, O'Connell N; BCSH Committee. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*. 2014;167(3):304–26. Dostupné na DOI: 10.1111/bjh.13058.
32. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M, King CS, Morris TA, Sood N, Stevens SM, Vintch JR, Wells P, Woller SC, Moores L. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149(2):315–52. Dostupné na DOI: 10.1016/j.chest.2015.11.026.

MUDr. Lucia Stančiaková, PhD.

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



Vaskulárna medicína

časopis o chorobách ciev a poruchách zrážania krvi

vychádza ako oficiálny časopis štyroch odborných lekárskejších spoločností SLS:

