

Prierezové údaje Národného registra trombofilných stavov Slovenskej republiky

MUDr. Lucia Stančiaková, MUDr. Miroslava Dobrotová, PhD., MUDr. Pavol Hollý, PhD., MUDr. Ivana Plameňová, PhD., MUDr. Tomáš Šimurda, RNDr. Jela Ivanková, Kvetoslava Kulichová, prof. MUDr. Ján Staško, PhD., prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc.

Národné centrum hemostázy a trombózy, Klinika hematológie a transfuziológie, Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine a Univerzitná nemocnica Martin

Trombóza alebo tromboembolická choroba je stav súvisiaci s vytvorením krvnej zrazeniny v cievnom systéme. Na jej vzniku sa podľa Virchowovej teórie okrem poškodenia cievnej steny a spomalenia toku krvi podieľajú aj zmeny v zložení krvi vrátane vrodených a získaných trombogénnych porúch hemostázy. Trombofilný stav je teda charakterizovaný zvýšenou tendenciou k tvorbe intravaskulárnych artériových alebo venózných trombov. Úlohou Národného centra hemostázy a trombózy (NCHT) so sídlom na Klinike hematológie a transfuziológie Jesseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice Martin je podľa koncepcie zdravotnej starostlivosti v odbore Hematológia a transfuziológie, uverejnenej vo Vestníku Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky (osobitné vydanie, 31. 8. 2006, ročník 54) okrem komplexnej starostlivosti o pacientov s poruchami hemostázy, aj správa Národného registra trombofilných stavov Slovenskej republiky (NRTS SR). Uvedený jedinečný register zhromažďuje údaje o jedincoch s trombofilným stavom, poskytované odborníkmi z regionálnych hematologických ambulancií so súhlasom pacienta vo forme špeciálneho jednoduchého formulára jedenkrát ročne. Keďže údaje je po ich zaznamenaní v elektronickom systéme možné štatisticky spracovať a posúdiť jednotlivé charakteristiky pacientov, v tomto článku predkladáme prierezovú analýzu vzniknutú v dôsledku každoročného spracovávania informácií o jedincoch s trombofilným stavom. Týmto spôsobom by sme chceli poukázať na význam diagnostiky trombofilných stavov pre ďalší manažment pacientov a stručne charakterizovať riziko, ktoré so sebou prinášajú.

Kľúčové slová: trombofilný stav, trombóza, rizikový faktor, predispozícia

National registry of thrombophilic states in Slovak Republic

Thrombosis or thromboembolic disease is a state associated with the development of blood clot (thrombus) in the vascular system. According to the Virchow's triad, except the damage to the vessel wall and slowing of the blood flow, changes in the contents of blood including inherited and acquired prothrombotic disorders of haemostasis also influence its development. Thrombophilia is the state characterized by the increased tendency to form the intravascular arterial or venous thrombus. According to the concept of healthcare in the field of Haematology and Transfusiology, published in the Journal of Ministry of Health of the Slovak Republic (special issue, 31.8.2006, volume 54), besides the complex care of patients with disorders of haemostasis, the role of the National Centre of Haemostasis and Thrombosis (NCHT) with the seat at the Department of Haematology and Transfusiology of the Comenius University in Bratislava, Jessenius Faculty of Medicine in Martin and Martin University Hospital, in the maintenance of the National Registry of Thrombophilic States of the Slovak Republic (NRTS SR) is declared. This unique registry collects data of individuals with thrombophilia, provided by the experts from regional haematologic outpatient departments with consent of the patient once a year in the special simple forms. After their registration in the electronic system, the data are available for the statistical analysis and assessment of particular characteristics of the patients. Therefore, in this article we report the cross-sectional analysis performed during the annual processing of data of the individuals with thrombophilic state. We would also like to point out to the significance of the diagnostics of thrombophilia for further management of the affected patients and briefly characterize the risk that they convey.

Key words: thrombophilia, thrombosis, risk factor, predisposition

Vask. med., 2017, 9(1): 22–27

Úvod

Vrodené trombofilné stavy sa vyšetrujú na špeciálnych pracoviskách. Na druhej strane to, aké riziko pre jednotlivca znamená prítomnosť získaného trombofilného stavu, by mal vedieť posúdiť každý ošetrojúci lekár pacienta, u ktorého došlo k vzniku trombózy. Získané trombofilné stavy sprevádzajú totiž celú škálu ochorení a klinických stavov, ako je tehotnosť, vyšší vek, dlhodobá imobilizácia, úraz, pooperačný stav, užívanie perorálnych kontraceptív, hormonálna

substitučná liečba, antifosfolipidový syndróm (APS), hyperhomocysteinémia, nefrotický syndróm, malignita, myeloproliferatívne ochorenia, heparínom indukovaná trombocytopenia, paroxyzmálna nočná hemoglobinúria alebo napríklad Behçetova choroba. Obidve skupiny trombofilných stavov (vrodené a získané) sa môžu prejaviť vznikom trombotických komplikácií variabilného rozsahu (1, 2). V článku predkladáme prierezovú analýzu vytvorenú pri každoročnom spracovávaní údajov o pacientoch s trombofil-

ným stavom a rozoberáme klinický význam testovania týchto porúch hemostázy. Preto v druhej časti diskusie k článku stručne charakterizujeme jednotlivé trombofilné poruchy hemostázy a riziko trombotických komplikácií.

Materiál a metódy

Súbor pacientov

Súbor pacientov predstavovalo celkové množstvo jedincov, zaevidovaných v NRTS SR

stavy – zvýšená aktivita FV, FVII, FX, vWF, deficit PC, fenotyp APCR, mutácia FV H1299R, pozitívita ACLA a dysfibrinogénia (obrázok 6).

183 pacientov zaevidovaných v NRTS SR má negatívnu a 286 jedincov má pozitívnu rodinnú anamnézu (obrázok 7).

Diskusia

Uvádza sa, že AT býva častejšie diagnostikovaná u mužov v dôsledku vyššej incidence abúzu fajčenia (2). Naopak, viaceré štúdie potvrdili vyšší výskyt venózneho tromboembolizmu (VTE) u žien, a to najmä počas tehotnosti a šestonedelia. Za hlavný vplyv pohlavia na výskyt VTE sa považuje možná prítomnosť viacerých rizikových faktorov VTE u žien v súvislosti s užívaním perorálnych kontraceptív, hormonálnej substitučnej liečby a tehotnosti (3). Tieto fakty by mohli vysvetľovať príčinu častejšej diagnostiky trombofilného stavu u pacientov ženského pohlavia aj v našom registri (obrázok 2).

S vekom exponenciálne stúpa riziko artériovej aj venózne trombózy. Mechanizmom je nedostatok pohybu súvisiaci so stázou krvi v žilovom systéme, poškodenie cievnej steny artérií, a tiež zvýšená aktivácia koagulačných faktorov V, VII, VIII, IX, fibrinogénu a vWF (4). V NRTS SR bol trombofilný stav diagnostikovaný u 12,68 % jedincov vo veku viac ako 60 rokov. Príčinou tohto mužského podielu na celkovom počte evidovaných pacientov je práve prihládanie na hladiny vyššie uvedených koagulačných faktorov u starších osôb. Navyše, na trombofilný stav treba myslieť vtedy, keď vznikne epizóda VTE vo veku menej ako 45 rokov a AT u osôb mladších než 35 rokov (2). Z toho dôvodu v registri dominujú osoby vo veku 20 – 39 rokov (46,01 %) a v pomerne vysokej miere sa trombofilný stav diagnostikuje u jedincov vo veku 40 – 59 rokov (32,11 %) (obrázok 3).

Jedinci s vrodenu trombofiliou disponujú zvýšeným rizikom vzniku AT. Toto riziko je však nižšie ako riziko rozvoja venózne trombózy (5). Vznik AT je často asociovaný s prítomnosťou klasických protrombotických rizikových faktorov, ako je fajčenie, artériová hypertenzia, dyslipidémia alebo diabetes mellitus. Preto nie je skrining na prítomnosť trombofilného stavu u pacientov s AT vždy realizovaný. Vo všeobecnosti je vzťah medzi geneticky podmienenými trombofilnými stavmi FV Leiden a mutácia FII G20210A, ako aj medzi deficitom PC, PS a antitrombínu a AT manifestovanou ako infarkt myokardu, ischemická cievná mozgová príhoda alebo periférne artériové ochorenie limitovaný (6). Údaje z národného

registra potvrdzujú, že trombofilný stav sa u evidovaných pacientov častejšie manifestoval ako izolovaná HVT alebo VTE, než vo forme AT. U 15,98 % pacientov s trombofilným stavom bol zaznamenaný jeden alebo viac potratov, čo len podčiarkuje úlohu vrodenej trombofilie v kombinácii s ďalšími protrombotickými rizikovými faktormi v rozvoji tehotenských komplikácií (7) (obrázok 5).

Pacienti v NRTS SR boli diagnostikovaní väčšinou na základe pozitívnej rodinnej anamnézy (obrázok 7), aj keď až 42,32 % z nich je zatiaľ asymptomatických (obrázok 4). Avšak diagnostikovaný trombofilný stav umožňuje ich dispenzarizáciu v hematologickej ambulancii a včasný začiatok antitrombotickej prevencie v rizikových situáciách.

Mutácia FV Leiden (G1691A) je najčastejšou vrodenu koagulačnou poruchou vôbec (8), čo sa potvrdilo aj v údajoch z nášho registra. FV Leiden je dokonca najčastejšou príčinou venózne trombózy (20 – 60 % pacientov), dôležitým rizikovým faktorom abortov, najmä tých, ktoré vzniknú v druhom trimestri tehotnosti (9).

Nedostatočná antikoagulačná odpoveď plazmy na APC (APCR) je najčastejším rizikovým faktorom venózne trombózy (10). Môže sa vyskytovať v prítomnosti mutácie FV Leiden (85 – 95 %), aj pri jej absencii (9, 11). Medzi príčiny tzv. získaného APCR fenotypu patrí užívanie hormonálnej antikoncepcie, tehotnosť, malignita a s nimi súvisiace zmeny hemostázy, izolovane zvýšená aktivita FVIII, zvýšená hladina protrombínu pri mutácii FII G20210A alebo z iných príčin a ďalšie mutácie v géne pre FV (FV Cambridge, FV Hong Kong, FV Liverpool, FV Glu666Asp, FV R2 (H1299R)) (12). APCR sa považuje za nezávislý rizikový faktor vzniku venózne trombózy (9, 11). Predstavuje tiež rizikový faktor rozvoja cerebrovaskulárnych epizód, vzniku preeklampsie a trombotických komplikácií v súvislosti s užívaním perorálnych kontraceptív (13). V našej databáze sa nezávisle od prítomnosti mutácie FV Leiden, deficitu PC, PS, mutácie FII G20210A a zvýšenej aktivity spomínaných koagulačných faktorov APCR fenotyp vyskytoval preto len u jediného pacienta.

Ťažký deficit antikoagulačne pôsobiaceho PC (aktivita < 1 IU/dl) je zriedkavá autozómovo recesívne dedičná porucha, ktorá sa obvykle v novorodeneckom období prezentuje rozvojom purpura fulminans a ťažkou formou disseminovanej intravaskulárnej koagulácie (DIK), často dokonca opakovaná so sprievodným VTE. Jedinci s ľahkým deficitom PC sú obvykle asymptomatickí, alebo u nich môže byť prí-

tomný vznik rekurentných epizód VTE, spôsobených sprievodnými rizikovými faktormi (14, 15). Diagnostika tohto trombofilného stavu je významná aj kvôli riziku vzniku kožných nekróz pri súčasnom užívaní kumarínov (2).

Deficit PS je diagnostikovaný častejšie ako deficit PC a jeho prevalencia sa odhaduje na menej ako 0,5 % v celkovej európskej populácii a u 2 – 12 % pacientov s trombofilným stavom (14). Získaný deficit PS sa môže rozvinúť u pacientov s nefrotickým syndrómom, malignitou, v tehotnosti a pri akomkoľvek ďalšom klinickom stave spojenom s akútnou fázou reakcie organizmu (16).

Homozygotný stav deficitu antitrombínu je nezlúčiteľný so životom, pretože vedie k odumretiu plodu in utero. Pacienti s deficitom antitrombínu majú minimálne 50 %-né celoživotné riziko rozvoja VTE. Deficit antitrombínu je spojený s 3 – 7-násobne zvýšeným rizikom VTE v porovnaní s ostatnými trombofilnými stavmi (14, 17, 18). Výskyt AT nie je častejší ako u zdravých ľudí (2). Vrodený deficit antitrombínu, PS a PC sa vyskytuje u 10 % pacientov s HVT (9). Získaný deficit antitrombínu sa môže rozvinúť pri stavoch, ako je napríklad ochorenie pečene, šok, DIK, operačný zákrok, tehotnosť, nefrotický syndróm, liečba heparínom, užívanie cytostatík alebo hormonálnych kontraceptív (2).

Mutácia génu pre protrombín FII G20210A je druhý najčastejší vrodenu rizikový faktor pre VTE. Postihnutí jedinci majú variabilne zvýšené riziko vzniku trombózy (odds ratio 1,9 – 11,5). Môžu byť počas celého života asymptomatickí, no najmä u homozygotov boli opisované fatálne trombotické komplikácie, vzniknuté už počas novorodeneckého obdobia (19). Prevalencia mutácie FII G20210A u pacientok s VTE počas tehotnosti je až 17 % (20).

Hyperhomocysteinémia je metabolická porucha, ktorá môže byť spojená s výskytom žilovej a tepnovej trombózy. Rozdeľuje sa na vrodenú a získanú (2, 21). Vrodená forma býva podmienená mutáciami MTHFR C677T alebo MTHFR A1298C v géne pre metyléntetrahydrofolátreduktázu, enzým regulujúci hladinu homocysteínu. Avšak aj v prípadoch súčasnej prítomnosti oboch mutácií sa hyperhomocysteinémia nemusí rozvinúť. Adekvátna hladina kyseliny listovej totiž môže korigovať tento defekt (21). Navyše homozygotná forma mutácie sa vyskytuje len v mierne zvýšenej frekvencii u trombofilných pacientov a jej prítomnosť len nesignifikantne ovplyvňuje rozvoj trombotickej epizódy. Izolovaná hyperhomocysteinémia ako trombofilný stav sa teda nepovažuje za faktor

významne zvyšujúci riziko vzniku trombotickej epizódy. Toto riziko sa zdá byť len mierne alebo limitované (22). Získané formy sú asociované s nedostatkom vitamínov B6, B12 a kyseliny listovej, môžu sa rozvinúť pri chronickej renálnej insuficiencii, akútnej lymfoblastovej leukémii a nádorových ochoreniach vo všeobecnosti, v tehotnosti, počas šestonedelia a pri užívaní niektorých liekov (antikonzulzíva, teofylín, kyselina nikotínová, metotrexát). Podľa hladiny homocysteínu sa hyperhomocysteinémia rozdeľuje na ľahkú (15–30 $\mu\text{mol/l}$), stredne ťažkú (30–100 $\mu\text{mol/l}$) a ťažkú (> 100 $\mu\text{mol/l}$) (2). Uvádza sa, že homocysteín stúpa s vekom a jeho hladina je vyššia u mužov vo veku 30–60 rokov v porovnaní so ženami tejto vekovej kategórie (23). Preto je vhodné u pacienta testovaného na prítomnosť trombofilného stavu či už pri pozitívne mutácie MTHFR, alebo bez nej, zistiť aktuálnu hladinu homocysteínu, a tú považovať za trombofilný stav v korelácii s vekom, prípadne pohlavím pacienta.

Zvýšená hladina FVIII predstavuje prevalentný rizikový faktor VTE a jeho rekurencie. Na detekciu hladiny FVIII je potrebné minimalizovať falošne pozitívne výsledky získané počas akútnej fázy organizmu a testovať aktivitu FVIII prinajmenšom 3–6 mesiacov po trombotickej epizóde, ideálne po ukončení antitrombotickej liečby (24). Hodnotu FVIII ovplyvňuje tiež krvná skupina (jedinci s krvnou skupinou 0 majú asi dvakrát nižšie riziko trombózy) a reaktívne stavy ako zápal, tehotnosť, či stúpajúci vek (2). V celosvetovej populácii je hladina FVIII vyššia ako 150 % asociovaná s približne 5-násobne vyšším rizikom vzniku venózne trombózy. Zvýšená hladina FII zvyšuje toto riziko približne 2-krát (25). Podobným spôsobom prispieva zvýšená hodnota faktora VII, VIII, IX, X a XI k zvýšenému riziku VTE (2, 26).

APS je autoimunitná porucha hemostázy, charakterizovaná prítomnosťou artériovej alebo venózne trombózy, opakovane predčasne ukončenými tehotnosťami a prítomnosťou antifosfolipidových protilátok v plazme pacienta (2, 27). V rámci laboratórnej diagnostiky sa na jeho diagnostiku odporúča testovanie protilátok typu lupus anticoagulans, ACLA typu IgG a IgM a anti- $\beta 2$ glykoproteínových protilátok (28). Na potvrdenie diagnózy APS je nevyhnutné splnenie aspoň jedného klinického a minimálne jedného laboratórneho kritéria (2).

SPS je protrombotická trombocytopenia s rodinným výskytom, charakterizovaná hyperagregabilitou trombocytov po indukcii adeno-zín difosfátom, adrenalinom, alebo obidvomi

látkami. Syndróm bol identifikovaný u približne 21 % prípadov všetkých nevysvetlených AT, čím patrí medzi popredné príčiny vzniku trombózy v artériovej časti krvného riečiska. SPS bol tiež diagnostikovaný u 13,2 % doposiaľ nevysvetlených epizód VTE. Relatívne nízky vek v čase prvej klinickej manifestácie, vzťah k fertilita a tehotnosti, závažnosť symptómov, jednoduchý a efektívny manažment umožňujú jeho zaradenie do skríningového algoritmu trombofilných stavov a jeho nenáročnú liečbu (29).

Relatívne častý polymorfizmus CYP4V2 je asociovaný s rozvojom HVT (30). Dysfibrinogenémia je považovaná za zriedkavú poruchu hemostázy, ktorá je zapríčinená štrukturálnymi defektmi v molekule fibrinogénu (31). Približne 53 % pacientov je asymptomatických, u 26 % je prítomná krvácajúca tendencia a vo zvyšných 21 % prípadov sa u jedincov zaznamenal rozvoj artériovej alebo venózne trombózy (32).

4G alela génu pre inhibitor aktivátora plazminogénu 1 (PAI-1) zvyšuje riziko vzniku žilovej trombózy, hlavne u jedincov s inou pridruženou trombofiliou. Preto by sa diagnostika tejto mutácie mala zväziť pri testovaní trombofilného stavu u jednotlivých pacientov (33).

Predpokladá sa, že mutácie v géne pre FXII typu 46C/T alebo v jeho blízkosti ovplyvňujú aktivitu FXII a pravdepodobnosť rozvoja trombózy (34). Vrodené defekty doštičkových glykoproteínov, ako napríklad mutácia GP Ia C807T, môžu mať dôležitý vplyv na akútnu trombotickú epizódu (35).

Záver

Včasná diagnostika a následná evidencia jedincov s trombofilných stavov sa zdá byť významná, lebo umožňuje ich včasnú identifikáciu a optimalizáciu manažmentu pacientov s osobnou alebo rodinnou anamnézou trombotickej komplikácie. Vďaka týmto informáciám a dispenzarizácii pacientov s trombofilným stavom v hematologických ambulanciách sa opakovaná trombotická epizóda vyvinie u menej než u štvrtiny všetkých evidovaných jednotlivcov. Ide o život ohrožujúce komplikácie, a preto si veľmi vážime údaje posielané všetkými hematológmi z regionálnych ambulancií. Naša veľká vďaka a úcta patrí aj odborníkom, podieľajúcim sa na diagnostike a liečbe trombózy v rámci medziodborovej spolupráce.

Podakovanie

Aj týmto spôsobom by sa autori článku chceli veľmi pekne poďakovať všetkým prispie-

vateľom za ochotu spolupracovať pri hlásení pacientov do registra. Jediné s ich pomocou majú autori možnosť tvoriť funkčný Národný register trombofilných stavov v prospech pacientov ohrozených trombózou. Pracovná skupina Národného registra trombofilných stavov SR – Menoslov: MUDr. V. Broďaniová, Žilina; MUDr. E. Drahošová; Žilina; MUDr. P. Chudý, PhD., Čadca; MUDr. M. Bírsová, Trstená; MUDr. J. Kyčina, Liptovský Mikuláš; MUDr. A. Zemančíková, Liptovský Mikuláš; MUDr. Z. Čajková, Liptovský Mikuláš; MUDr. J. Mitura, Ružomberok; MUDr. M. Lorenčíková, Ružomberok; MUDr. L. Harmatová, Bojnice; MUDr. M. Kavecká, Považská Bystrica; MUDr. L. Harmatová, Prievidza; MUDr. E. Bubanská, PhD., Banská Bystrica; MUDr. A. Wild, Banská Bystrica; MUDr. A. Marušková, Brezno; MUDr. A. Latináková, Brezno; MUDr. Kollárová, Žiar nad Hronom; MUDr. H. Genserková, Žiar nad Hronom; MUDr. M. Mičková, Lučenec; MUDr. E. Sucháčová, Revúca; MUDr. Ľ. Peterajová, Bratislava; MUDr. E. Luptáková, Bratislava; MUDr. E. Hargašová, Bratislava; MUDr. J. Juranová, Bratislava; MUDr. H. Knappková, Bratislava; doc. MUDr. V. Fábryová, CSc., Bratislava; MUDr. B. Balíková, CSc., Bratislava; MUDr. Š. Bevilaquová, Spišská Nová Ves; MUDr. M. Štubňa, Spišská Nová Ves; MUDr. A. Bratková, Košice; MUDr. M. Kvočáková, Trebišov; MUDr. J. Balušíková, Rožňava; MUDr. N. Kostíková, Košice; MUDr. B. Mudroňová, Gelnica; MUDr. M. Končálová, Zlaté Moravce; MUDr. P. Csepľó, Komárno; MUDr. E. Hrabovská, Komárno; MUDr. J. Kováčsová, Nové Zámky; MUDr. R. Osif, Levoča; MUDr. V. Redajová, Stará Ľubovňa; MUDr. E. Hnátová, Svidník; MUDr. V. Bašistová, Humenné; MUDr. V. Ksiažeková, Kežmarok; MUDr. M. Vazovanová, Ilava; MUDr. J. Gutíková, Trenčín; MUDr. M. Kováčová, Nové Mesto nad Váhom; MUDr. D. Večeřová, Nové Mesto nad Váhom; MUDr. M. Hanusková, Partizánske; MUDr. E. Slobodová, Galanta; MUDr. A. Medeková, Skalica; MUDr. A. Labancová, Trnava; MUDr. Ľ. Škopková, Trnava; MUDr. B. Frančeková, Poprad; MUDr. H. Vongreyová, Poprad; MUDr. I. Brnušáková, Bardejov; MUDr. V. Šidová, Zvolen; doc. MUDr. M. Hulíková, PhD., Košice; MUDr. J. Hulíková, Košice; MUDr. A. Kazimírová, Prešov; MUDr. Náhlíková, Myjava; MUDr. M. Drakulová, Bratislava; MUDr. D. Babincová, Malacky; MUDr. Z. Ondrejovičová, Malacky; MUDr. A. Kučáková, Rimavská Sobota; Ing. M. Záhoranská, Veľký Krtíš.

Práca bola podporená projektami Vedeckej grantovej agentúry Vega 1/0168/16 a Grantom Univerzity Komenského UK/153/2016.

Literatúra

1. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, Kasthuri R, Cushman M, Streiff M, Lim W, Douketis JD. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):154–64. Dostupné na DOI: 10.1007/s11239-015-1316-1.
2. Kubisz P, a kol. *Hematológia a transfuziológia*. Bratislava – Praha: Grada Slovakia – Grada, Publishing; 2006, 323 s.
3. Moores L, Bilello KL, Murin S. Sex and gender issues and venous thromboembolism. *Clin Chest Med*. 2004;25(2):281–97.
4. 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
5. Vossen CY, Rosendaal FR on behalf of the EPCOT Study Group. Risk of arterial thrombosis in carriers of familial thrombophilia. *J Thromb Haemost*. 2006;4:916–8.
6. de Moerloose P, Boehlen F. Inherited thrombophilia in arterial disease: a selective review. *Semin Hematol*. 2007;44(2):106–13.
7. Kutteh WH, Triplett DA. Thrombophilias and recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med*. 2006;24(1):54–66.
8. 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
9. 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.
10. Segers O, Castoldi E. Factor V Leiden and activated protein C resistance. *Adv Clin Chem*. 2009;49:121–57.
11. 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.
12. 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.
13. Clark P, Walker ID. The phenomenon known as acquired activated protein C resistance. *Br J Haematol*. 2001;115(4):767–73.
14. Wypasek E, Undas A. Protein C and protein S deficiency – practical diagnostic issues. *Adv Clin Exp Med*. 2013;22(4):459–67.
15. 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.
16. Kemkes-Matthes B. Acquired protein S deficiency. *Clin Invest*. 1992;70(6):529–34.
17. Hepner M, Karlaftis V. Antithrombin. *Methods Mol Biol*. 2013;992:355–64. Dostupné na DOI: 10.1007/978-1-62703-339-8_28.
18. Antithrombin Assays. [cit. 2016-07-15]. Dostupné na: http://www.practical-haemostasis.com/Thrombophilia%20Tests/at_assays.html
19. 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
20. Battinelli EM, Marshall A, Connors JM. The Role of Thrombophilia in Pregnancy. *Thrombosis*. 2013; 2013:516420.
21. 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.
22. Legnani C, Palareti G, Grauso F, Sassi S, Grossi G, Piazzini S, Bernardi F, Marchetti G, Ferraresi P, Coccheri S. Hyperhomocyst(e)inemia and a common methylenetetrahydrofolate reductase mutation (Ala223Val MTHFR) in patients with inherited thrombophilic coagulation defects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17(11):2924–9.
23. Jensen OK, Ingerslev J. Increased p-homocysteine – a risk factor for thrombosis. *Ugeskr Laeger*. 1998;160(30):4405–10.
24. 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.
25. Kuipers S, Cannegieter SC, Doggen CJM, Rosendaal FR. Effect of elevated levels of coagulation factors on the risk of venous thrombosis in long-distance travelers. *Blood*. 2009;113:2064–2069. Dostupné na DOI: 10.1182/blood-2008-06-160135
26. Machlus KR, Colby EA, Wu JR, Koch GG, Key NS, Wolberg AS. Effects of tissue factor, thrombomodulin and elevated clotting factor levels on thrombin generation in the calibrated automated thrombogram. *Thromb Haemost*. 2009;102(5):936–944. Dostupné na DOI: 10.1160/TH09-03-0180.
27. 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.
28. 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
29. 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.
30. Function and Regulation of Cytochrome P450 4V2 and the Implications in Bietti's Crystalline Dystrophy. [cit. 2016-07-18]. Dostupné na: <https://digital.lib.washington.edu/researchworks/handle/1773/36804>
31. Mosesson MW. Dysfibrinogenemia and thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 1999;25(3):311–9.
32. 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.
33. Tsantes AE, Nikolopoulos GK, Bagos PG, Rapti E, Mantzios G, Kapsimali V, Travlou A. Association between the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and venous thrombosis. A meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2007;97(6):907–13.
34. Soria JM, Almasy L, Souto JC, Bacq D, Buil A, Faure A, Martínez-Marchán E, Mateo J, Borrell M, Stone W, Lathrop M, Fontcuberta J, Blangero J. A quantitative-trait locus in the human factor XII gene influences both plasma factor XII levels and susceptibility to thrombotic disease. *Am J Hum Genet*. 2002;70(3):567–74.
35. Santoso S, Kunicki TJ, Kroll H, Haberbosch W, Gardemann A. Association of the platelet glycoprotein Ia C807T gene polymorphism with nonfatal myocardial infarction in younger patients. *Blood*. 1999;93(8):2449–53.

MUDr. Lucia Stančiaková

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

