

Monitorovanie hemostázy u žien s rizikovou tehotnosťou na antikoagulačnej liečbe

MUDr. Lucia Stančiaková¹, doc. MUDr. Miroslava Dobrotová, PhD.¹, MUDr. Zuzana Jedináková, PhD.², MUDr. Pavol Hollý, PhD.¹, Ing. Ingrid Škorňová, PhD.¹, Mgr. Lukáš Duraj, PhD.¹, RNDr. Ľubica Kořínková¹, Ľubica Agrikolová¹, RNDr. Jela Ivanková¹, doc. MUDr. Mária Hulíková, PhD.³, prof. MUDr. Ján Danko, CSc.⁴, prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc.^{1,2}, prof. MUDr. Ján Staško, PhD.¹

¹Národné centrum hemostázy a trombózy, Klinika hematológie a transfúziológie, Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine a Univerzitná nemocnica Martin

²Centrum hemostázy a trombózy, HEMO MEDIKA spol. s r.o., Martin

³Centrum hemostázy a trombózy, HEMO MEDIKA spol. s r.o., Košice

⁴Gynekologicko-pôrodná klinika, Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine a Univerzitná nemocnica Martin

Fyziologické zmeny hemostázy vedúce k zvýšenej zrážanlivosti krvi spolu s preexistujúcimi rizikovými faktormi počas tehotnosti a v šes-tonedeli zvyšujú u pacientok riziko venózneho tromboembolizmu (VTE) a tehotenských komplikácií, a tým prispievajú k významnej materskej morbidite a mortalite. Ich spoločnou črtou je zvýšená tvorba trombínu, vedúca k vzniku mikrotrombov v mieste implantácie alebo neskôr v priebehu tehotnosti k porušeniu uteroplacentárnej perfúzie. Odporúčania Americkej spoločnosti hrudných chirurgov (ACCP) u rizikových tehotných žien preferujú používanie nízkomolekulového heparínu (LMWH) pred inými antikoagulantami. Hodnotenie zmien hemostázy u rizikových tehotných pacientok preto môže zohrávať kľúčovú úlohu v personalizácii antikoagulačnej tromboprofylaxie.

Kľúčové slová: riziková tehotnosť, antikoagulačná tromboprofylaxia, monitorovanie, venózne tromboembolizmus, hemostáza

Monitoring of haemostasis in women with high-risk pregnancies on anticoagulant therapy

Along with pre-existing risk factors, physiological changes of haemostasis, leading to the increased blood clotting during pregnancy and six weeks after the delivery, increase the risk of venous thromboembolism (VTE) and pregnancy complications, and thus contribute to the significant maternal morbidity and mortality. Their common feature is the increased formation of thrombin, representing the cause of the formation of microthrombi in the implantation site or later in the course of the pregnancy to the disorder in the uteroplacental perfusion. In high-risk pregnancy, the Guidelines of American College of the Chest Physicians (ACCP) prefer the use of low-molecular-weight heparin (LMWH) instead of other anticoagulants. The assessment of the haemostatic changes in high-risk pregnant patients could therefore play an important role in the personalization of anticoagulant thromboprophylaxis.

Key words: high-risk pregnancy, anticoagulant thromboprophylaxis, monitoring, venous thromboembolism, haemostasis

Vask. med., 2016, 8(3): 110–115

Úvod

V priebehu tehotnosti dochádza k viacerým protrombotickým zmenám hemostázy, ktorých cieľom je prevencia masívnej straty krvi počas pôrodu. Tieto zmeny však spolu s preexistujúcimi rizikovými faktormi môžu prispieť k rozvoju trombotických komplikácií. Ide najmä o zvýšenie aktivity koagulačných faktorov, pokles aktivity prirodzených antikoagulačných mechanizmov, stázu krvi vo venóznei časti krvného riečiska a poškodenie cievnej steny (1). Uvedené faktory sú súčasťou tzv. „Virchowovej triády“, ako patogenetického mechanizmu venózneho tromboembolizmu (VTE), po prvýkrát opísaného Rudolфом Virchowom v roku 1856 (obrázok 1) (2, 3).

Vrodený alebo získaný trombofilný stav okrem týchto zmien zvyšuje riziko rozvoja

VTE a tehotenských komplikácií (opakovaná strata plodu, preeklampsia, intrauterinná rastová reštrikcia (IUGR), abrupcia placenty a predčasná ruptúra plodových obalov, predčasný pôrod) (1, 4). Spoločnou črtou všetkých uvedených stavov je zvýšený vznik trombínu, asociovaný s tvorbou mikrotrombov v mieste implantácie embrya, alebo neskôr s poruchou prietoku krvi uteroplacentárnou jednotkou (4, 5, 6).

Z týchto dôvodov je u pacientok s trombofiliou odporúčané zväžiť antikoagulačnú tromboprofylaxiu (7). Odporúčania Americkej spoločnosti hrudných chirurgov (ACCP) u rizikových tehotných žien s predchádzajúcou epizódou VTE alebo anamnézou tehotenských komplikácií preferujú používanie nízkomolekulového heparínu (LMWH) pred inými anti-

koagulantami (8). LMWH sa predovšetkým podieľa na modulácii hemostázy v dôsledku inhibície aktivovaného koagulačného faktora X (FXa) (pomer anti-Xa/antitrombínového účinku je 2 : 1 – 8 : 1). Liek tiež disponuje antitrombín-nezávislými funkciami – moduláciou adhezívnych molekúl, uvoľňovaním inhibítora systému tkanivového faktora, profibrinolytických a antitrombotických látok z buniek endotelu (9, 10, 11, 12, 13, 14) a prispieva svojim pozitívnym účinkom k implantácii embrya a tvorbe placenty (15, 16).

V predkladanom článku poskytujeme prehľad metód monitorovania zmien hemostázy v rizikovej tehotnosti, ktorých výsledky by mohli slúžiť na zvýšenie efektivity a individualizáciu optimálnej antikoagulačnej tromboprofylaxie VTE a tehotenských komplikácií.

Laboratórne metódy monitorovania antikoagulačnej liečby

Anti-Xa aktivita

Nakoľko LMWH má očakávateľný metabolizmus a antikoagulačný účinok, jeho štandardné monitorovanie nie je za normálnych okolností nevyhnutné (8, 17, 18, 19). Akokoľvek, dlhodobé hodnotenie antikoagulačného účinku LMWH môže byť užitočné v určitých špecifických klinických situáciách (tehotnosť, extrémna hmotnosť, detská a starší pacienti, dlhotrvajúca liečba, porucha funkcie obličiek, atď) (17, 18, 19).

Princípom vyšetrenia anti-Xa aktivity je zvýšenie inhibičného účinku antitrombínu na FXa po pridaní LMWH. Po vzniku komplexu antitrombín-FXa zvyšková anti-Xa aktivita inverzne koreluje s koncentráciou heparínu vo vzorke a môže byť odvodená z kalibračnej krivky. Anti-Xa aktivita sa môže vyšetrovať pomocou chromogénnej alebo koagulačnej metódy (20).

V rámci chromogénnej metódy je do vzorky krvi pacienta pridaný arteficiálny koagulačný faktor X (FX). Heparín aktivuje antitrombín prítomný v krvi pacienta a obe látky následne deaktivujú FX. Čím viac heparínu je vo vzorke, tým väčšie množstvo FX je deaktivované, a tým menej FXa ostáva vo vzorke (21). Peptidové substráty používané pri vyšetrení sú zložené z 3 – 4 aminokyselín a chromogénnej skupiny. Po inkubácii s FXa sa syntetický substrát štiepi tak, že dochádza k uvoľneniu a detekcii chromofóru. Výsledný fotometrický signál inverzne zodpovedá aktivite LMWH vo vzorke (obrázok 2) (22).

Pri koagulačnej metóde môže byť anti-Xa aktivita hodnotená použitím testu FX založeného na princípe aktivovaného parciálneho tromboplastínového času (aPTT). Čas zrážania v závislosti od koncentrácie heparínu je meraný vyšetrením FX (20).

Pri monitorovaní účinnosti LMWH sa väčšinou hodnotí vrcholová anti-Xa aktivita s odberom vzorky krvi v čase 3 – 4 hodín po aplikácii LMWH. V súčasnosti je anti-Xa aktivita považovaná za zlatý štandard posudzovania liečby LMWH (23). Stanovovanie anti-Xa aktivity môže byť nápomocné u pacientov s extrémnou hmotnosťou, u jedincov s poruchou eliminácie LMWH alebo u pacientov, u ktorých sa nedá predpovedať klinická odpoveď na takúto antikoagulačnú liečbu. Meranie slúži tiež na identifikáciu odchýlky od zvyčajnej farmakokinetiky a na potvrdenie dodržiavania liečby zo strany pacienta (24). Vyšetrenie je realizovateľné na väčšine automatických koagulačných analyzátorov, sonda nie je ovplyvnená nedostatočne

naplnenou odberovou skúmavkou, existuje len malá pravdepodobnosť interferencie testu pri vyšších plazmatických hladinách koagulačného faktora VIII alebo fibrinogénu ako mediátorov akútnej reakcie organizmu.

Test však vykazuje arteficiálne nižšiu koncentráciu heparínu v prípade významného deficitu antitrombínu. V celosvetovej literatúre existuje zatiaľ len limitované množstvo údajov o bezpečnosti a účinnosti pri vyšetrení anti-Xa aktivity u pacientov vyžadujúcich nefrakcionovaný heparín. Metóda je finančne náročnejšia ako test aPTT a anti-Xa aktivita môže byť ovplyvnená práve klinickými stavmi ako je tehotnosť, terminálna fáza zlyhávania obličiek, obdobie po trombolýze a tiež hladinou sérového bilirubínu (25).

Štandardné koagulačné testy

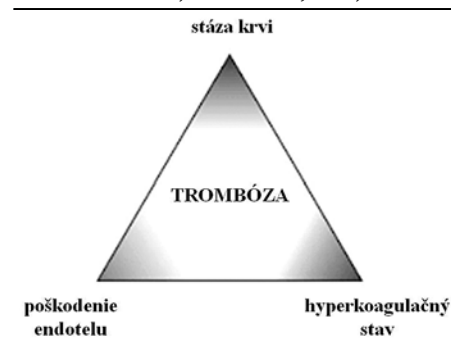
V dôsledku veľmi slabej korelácie medzi aPTT a LMWH sa tento čas nepovažuje za dostatočne spoľahlivý na hodnotenie účinnosti liečby LMWH (23). Protrombínový čas a trombínový čas rovnako nie sú dostatočne senzitivné pri detekcii účinku rôznych dávok LMWH (26).

Koagulačné testy asociované s použitím špecifických analytov

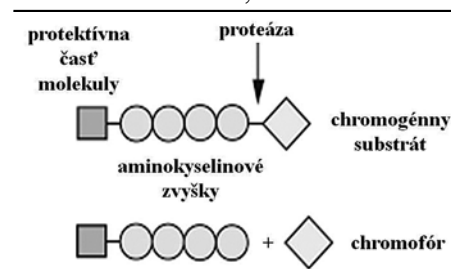
D-diméry

D-diméry sú považované za markery aktivity koagulácie (27, 28, 29). Ich hladina môže byť stanovená kvalitatívnou a semikvantitatívnou latexovou aglutinačnou metódou alebo kvantitatívnymi imunologickými metódami. Výhodou kvantitatívneho testu je absolútne stanovenie hladiny D-dimérov, užitočné pri diagnostike a predikcii rozvoja trombotických komplikácií (29). Hladina D-dimérov a fibrinogén/fibrín degradačných produktov sa zvyšuje u pacientov s VTE, diseminovanou intravaskulárnou koaguláciou, alebo v prípade iných trombotických epizód (30). Koncentrácia D-dimérov sa aj napriek aplikácii LMWH exponenciálne zvyšuje počas prenatálneho obdobia (31, 32, 33). Potvrtilo sa však, že LMWH redukuje hladinu D-dimérov u tehotných pacientok s idiopatickým rekurentným spontánnym abortom ($p < 0,001$) (34). Testovanie koncentrácie D-dimérov u tehotných žien môže byť užitočné na diagnostiku a včasnú predikciu VTE alebo tehotenských komplikácií a na monitoring antitrombotickej liečby (32, 35). Na optimalizáciu dávky LMWH a správny manažment pacientok nastavených na túto antikoagulačnú liečbu sú však potrebné ďalšie štúdie (32).

Obrázok 1. Zložky Virchowovej triády



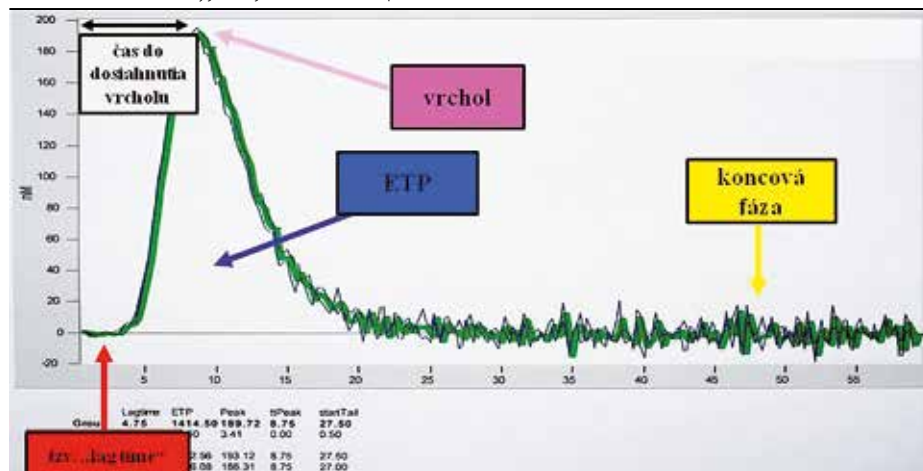
Obrázok 2. Princíp chromogénnej metódy stanovenia anti-Xa aktivity



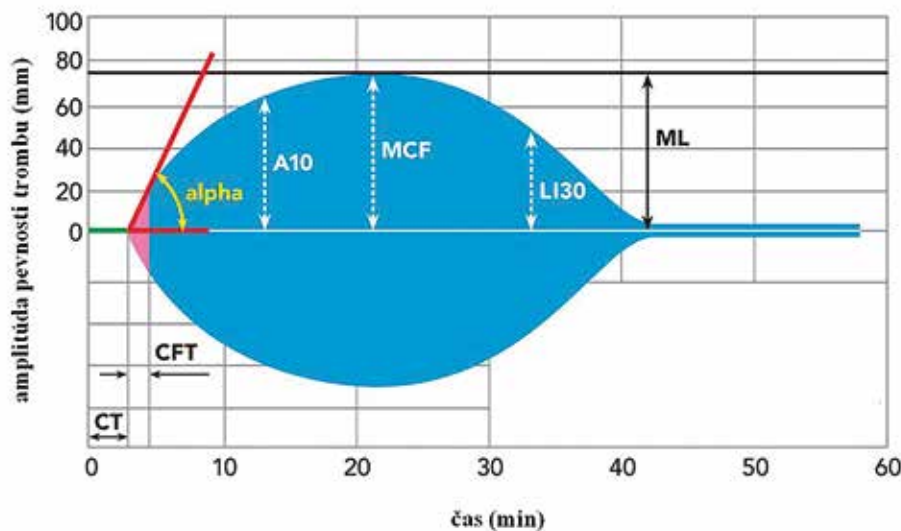
Stanovenie komplexu trombín-antitrombín (TAT) a protrombínových fragmentov 1 + 2 (F 1 + 2)

Test je založený na princípe enzymoimunostanovenia a používa protilátky, ktoré sa viažu na príslušné väzobné miesta TAT komplexu (36). Hladina TAT komplexu v krvi odráža tvorbu trombínu a spolu s ukazovateľmi aktivity hemostázy – koncentráciou samotného antitrombínu, F 1 + 2, fibrínových monomérov (rozpuštného fibrínu), fibrinogénu a D-dimérov, ako aj počtom trombocytov, môže slúžiť ako senzitivný parameter aktivity koagulácie. Navyše môže byť použitá na predikciu vzniku a hodnotenie závažnosti tehotenskej komplikácie vzniknutej v dôsledku poruchy hemostázy (37, 38). TAT a hladina F 1 + 2 klesá proporcionálne s koncentráciou LMWH (26, 39). Zvýšená hladina komplexu TAT počas tehotnosti môže byť redukovaná na normu zvýšením dávky LMWH. TAT sa preto aj podľa svetovej literatúry zdá byť vhodným markerom na efektívne monitorovanie koagulačnej aktivity počas tehotnosti a šesťnedeľa a viesť tak k optimalizácii manažmentu rizikových tehotných pacientok (26, 39). Ďalšou výhodou stanovovania komplexu TAT je možnosť hodnotenia rozsahu aktivity koagulácie a fibrinolýzy, napríklad počas rozvoja diseminovanej intravaskulárnej koagulácie (40).

Výhodou enzymoimunostanovenia hladiny F 1 + 2 je diagnostika hyperkoagulačných stavov, hodnotenie trombotického rizika a tiež možnosť monitoringu antikoagulačnej liečby. Arteficiálne zvýšené hodnoty môžu vzniknúť v dôsledku závažného ochorenia pečene alebo stavov po infarkte

Obrázok 3. Krivka vyjadrujúca základné parametre TGT

Legenda: ETP – endogénny trombínový potenciál

Obrázok 4. Krivka so zobrazením jednotlivých parametrov, detegovateľných prostredníctvom metódy ROTEM®

Legenda: A10 – amplitúda pevnosti krvnej zrazeniny v čase 10 minút, alpha – a uhol medzi základnou líniou a tangentou ku koagulačnej krivke pri amplitúde 2 mm, CFT – čas tvorby trombu, CT – čas zrážania, LI30 – lyzačný index v čase 30 minút, MCF – maximálna pevnosť trombu, ML – maximálna lýza

myokardu, okrem užívania LWWH klesajú aj pri interferencii s antitrombínom (41). Preto je nutné ich hodnoty korelovať s klinickým stavom pacienta.

Testy globálnej hemostázy

Trombínový generačný test (TGT)

V prípade TGT sa používa materiál napodobňujúci poškodenie cievnej steny. TGT bolo donedávna možné vyšetřovať z plazmy bohatej na trombocyty alebo na trombocyty chudobnej plazmy, čo vyžadovalo dlhší čas na prípravu vyšetrenia. V súčasnosti vyvíjajúci sa TGT, meraný vo vzorkách plnej krvi, zohľadňuje tiež modulačný vplyv ostatných krvných elementov na parametre hemostázy a umožňuje hodnotenie v podmienkach imitujúcich hemostázu *in vivo*. Zvýšená tvorba trombínu je prítomná v prípade artériovej aj venózne trombozy, takže TGT sa môže využívať

v prevencii a predikcii krvácania na individualizáciu antitrombotickej liečby (42). TGT silne koreluje s anti-Xa aktivitou (43). Jednotlivé parametre, využívané na hodnotenie zmien hemostázy, sú zvýraznené na obrázku 3 (44).

V porovnaní s viskoelastickými testami, ktoré hodnotia tvorbu fibrínovej zátky, je prednosťou TGT testu schopnosť informovať o hemostatickej kapacite vo všeobecnosti, nakoľko tvorba trombínu sa nezastaví v momente vytvorenia fibrínovej zátky.

TGT dokáže potvrdiť zvýšenú tvorbu trombínu pri protrombotických stavoch, ako je venózna tromboza vzniknutá v dôsledku deficitu antitrombínu, proteínu C, proteínu S, pri rezistencii na aktivovaný proteín C alebo pri antifosfolipidovom syndróme. Závisí to však od prítomnosti aktivátora a pridaných reagensí (trombomodulín, aktivovaný PC). Najväčšou nevýhodou

vyšetrenia je dĺžka trvania testu znemožňujúca jeho použitie v urgentných klinických situáciách. Navyše, metóda stále nie je dostatočne štandardizovaná a aj pre absenciu referenčných rozmedzí v špecifických situáciách nemôže byť používaná v rutinej klinickej praxi (42).

Rotačná trombelastometria (ROTEM®)

Metóda využíva oscilácie kolíka ponoreného do kvety obsahujúcej vzorku krvi. Tieto pohyby sú pomalé a ich rýchlosť sa postupne znižuje až do úplného zastavenia pohybu v dôsledku tvorby fibrínových vlákien medzi kolíkom a stenou kvety po predchádzajúcej aktivácii hemostázy. Výsledkom je krivka s údajmi zodpovedajúcimi rýchlosti iniciácie hemostázy, narastania vznikajúceho trombu, jeho pevnosti a následného rozpadu (obrázok 4) (45, 46).

Z dostupných komerčných testov sa na hodnotenie antikoagulačného účinku LMWH v tehotnosti využíva najmä INTEM, EXTEM a HEPTM test (47, 48).

ROTEM poskytuje výsledky zodpovedajúce viskoelastickým vlastnostiam tvorby krvnej zrazeniny a jej rozpadu v plnej krvi. Navyše umožňuje samostatne analyzovať vplyv trombocytov a fibrinogénu na pevnosť trombu (49). Technológia sa čoraz viac využíva v praxi, a to najmä v kritických klinických situáciách. Je výhodnou metódou na monitorovanie antikoagulačnej liečby, rýchle hodnotenie potreby transfúzií prípravkov, diagnostiku hyperkoagulability, fibrinolyzy a aktivity FXIII (50).

Využitie monitorovania LMWH v klinickej praxi

LMWH je vo všeobecnosti považovaný za bezpečný a účinný liek, významne zvyšujúci počet úspešných tehotností u žien s vrodeným trombofilným stavom alebo s anamnézou včasnej a neskorkej straty plodu a predčasného pôrodu ($p < 0,001$ v porovnaní s tehotnosťou bez antikoagulačnej prevencie) (51, 52).

Podľa platných ACCP odporúčaní sa trombopropylaxia aplikovaná počas celej tehotnosti a šestonedelia odporúča u tehotných žien, ktoré sú homozygotmi pre mutáciu faktor V Leiden alebo protrombín G20210A, a ktoré majú pozitívnu rodinnú anamnézu VTE (2B). V prípade negatívnej rodinnej anamnézy pre VTE sa u týchto žien odporúča antikoagulačná prevencia počas šiestich týždňov po pôrode (2B). U tehotných pacientok s prítomnosťou antifosfolipidových protilátok a anamnézou viac ako 3 strát plodu, ktoré spĺňajú kritériá antifosfolipidového syndrómu, sa odporúča kombinovaná

antitrombotická prevencia s použitím LMWH a prípravkov obsahujúcich kyselinu acetylsalicylovú v dávke 75 – 100 mg denne (1B). Tehotné pacientky s ostatnými trombofilnými stavmi a bez predchádzajúceho vzniku VTE, avšak s pozitívnou rodinnou anamnézou VTE, by mali byť nastavené na profylaktickú alebo intermediárnu dávku LMWH po pôrode. Tehotným ženám, u ktorých nie je diagnostikovaný deficit proteínu C alebo proteínu S, sa v šesťnedeľ odporúčajú antagonisti vitamínu K s dosiahnutím cieľového medzinárodného normalizovaného pomeru (INR) 2 – 3 (2C). Okrem LMWH by pacientky so zvýšeným rizikom rozvoja preeklampsie mali užívať kyselinu acetylsalicylovú od 2. trimestra tehotnosti (1B).

U tehotných žien s akútnou epizódou VTE sa odporúča adjustovaná dávka LMWH (1B) a pokračovanie v tejto antikoagulačnej liečbe počas minimálne 6 týždňov po ukončení šesťnedeľ (minimálna celková dĺžka liečby je 3 mesiace) (2C). U tehotných pacientok s predchádzajúcou epizódou VTE sa odporúča profylaktická alebo intermediárna dávka LMWH alebo užívanie antagonistov vitamínu K s cieľovou hodnotou INR v rozmedzí 2 – 3 počas 6 týždňov po pôrode (2B). V prípade nízkého rizika rekurencie VTE (1 epizóda v minulosti vzniknutá v dôsledku prítomnosti prechodných rizikových faktorov nesúvisiacich s tehotnosťou alebo užívaním estrogénov) sa u tehotných pacientok odporúča klinické sledovanie počas tehotnosti (2C). U tehotných žien so stredne vysokým až vysokým rizikom rekurencie VTE (1 neprovokovaná epizóda VTE, VTE vzniknutá v súvislosti s tehotnosťou alebo užívaním estrogénov, rozvoj opakovaného alebo neprovokovaného VTE bez dlhodobej liečby LMWH) sa odporúča prevencia profylaktickými alebo intermediárnymi dávkami LMWH počas tehotnosti (2C) (8).

So zvyšujúcim sa gestačným vekom sa však aktivita aplikovaného LMWH v dôsledku narastajúcej hmotnosti a ďalších fyziologických zmien znižuje. Preto je farmakokinetika LMWH v tehotnosti nepredvídateľná. V praxi sa nanešťastie väčšinou riadime podľa údajov získaných hodnotením zmien hemostázy v populácii netehotných žien. Aj tieto fakty by však mali byť podkladom pre zváženie monitorovania antikoagulačnej aktivity LMWH počas rizikovej tehotnosti (53, 54, 55, 56).

V súčasnosti existuje viacero štúdií, ktoré sa zaoberali hodnotením účinnosti profylaktickej aplikácie LMWH prostredníctvom anti-Xa aktivity (55, 57, 58, 59, 60, 61, 62). V štúdií 25 tehotných žien s anamnézou tromboembolických komplikácií,

bez akéhokoľvek známeho trombofilného stavu, sa dávka LMWH na začiatku tehotnosti prispôbila telesnej hmotnosti pacientky a jej účinnosť sa následne monitorovala využitím stanovenia anti-Xa aktivity. Cieľom bolo dosiahnuť anti-Xa aktivitu v rozmedzí 0,20 – 0,40 IU/ml 3 hodiny po aplikácii LMWH. Podľa tohto princípu bolo možné u 14 pacientok z celkového počtu 22 tehotných žien, ktoré štúdiu ukončili, v priebehu celej tehotnosti aplikovať rovnakú dávku LMWH. Výsledky hodnotenia anti-Xa aktivity teda viedli k adekvátnemu prispôbeniu dávky LMWH podľa aktuálnych výsledkov až u 8 pacientok (57). V podobnej skupine 25 tehotností autori v prípade trombopofylaktického dávkovania LMWH zvolili cieľovú anti-Xa aktivitu v rozmedzí 0,03 – 0,5 IU/ml. Po kontrole anti-Xa aktivity nebolo ani u jednej pacientky potrebné meniť dávku LMWH (60).

S cieľom primeranej inhibície tvorby trombínu by sa dávka LMWH mala prispôbovať gestačnému veku (63), čo len podporuje odvodnenie zaradenia TGT k užitočným metódam monitorovania LMWH v rizikovej tehotnosti (23).

Stanovenie hladiny D-dimérov by mohlo byť nápomocné pri predikcii vzniku VTE a rozvoja tehotenských komplikácií, ako aj na hodnotenie efektivity antitrombotickej liečby (64). Vzostup hladiny D-dimérov je však v priebehu tehotnosti prítomný aj napriek trombopofylaktickému dávkovaniu LMWH, čo len potvrdzuje potrebu ďalšieho výskumu (32).

Vo viacerých štúdiách sa potvrdilo, že zvýšená tvorba trombínu *in vivo*, ktorú odráža aj zmena v koncentrácii TAT komplexov, môže slúžiť ako marker rozvoja predčasnej ruptúry plodových obalov, predčasného pôrodu, intrauterinného úmrtia plodu, IUGR, preeklampsie, HELLP syndrómu, alebo poškodenia placenty či iných trombotických komplikácií (65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74).

ROTEM® takisto zohráva významnú úlohu vo včasnej detekcii život ohrozujúcich tehotenských komplikácií vrátane koagulopatie pri abrupcii placenty, embolizácii plodovou vodou alebo popôrodného krvácania (75, 76, 77). Už v prospektívnej štúdií pacientok s fyziologickou tehotnosťou sa dokázalo, že s narastajúcim gestačným vekom dochádza k rozvoju signifikantných zmien hemostázy s tendenciou k hyperkoagulácii (78, 79) a normalizácia hemostázy nastáva až po 6 – 7 týždňoch po pôrode (80).

Záver

Monitorovanie zmien hemostázy u tehotných žien so zvýšeným rizikom straty plodu by mohlo byť kľúčové, nakoľko by mohločas

odhaliť zvýšené riziko rozvoja tehotenských komplikácií. Individualizovaná antikoagulačná trombopofylaxia by preto mohla zlepšiť predikciu rozvoja VTE a tehotenských komplikácií. Napriek potrebe existencie cieľových odporúčaní pre tieto život ohrozujúce klinické stavy, však personalizovaný manažment takejto trombopofylaxie zostáva bližšie nešpecifikovaný (7). Z tohto dôvodu je potrebné kontrolovať a modulovať zmeny v parametroch hemostázy, na základe ktorých by bolo možné začať včasný adekvátny terapeutický postup.

Vyšetrovanie anti-Xa aktivity je dôležité najmä pri rizikových klinických situáciách (prítomnosť akútnej epizódy VTE, krvácavé prejavy a podozrenie z predávkovania, renálne zlyhávanie, riziková tehotnosť s predpokladom zvyšujúcej sa telesnej hmotnosti, dlhodobá liečba, zmeny v základných koagulačných parametroch, či zlá spolupráca s pacientom a potreba kontroly dodržiavania jeho liečby). Terapeutické rozmedzie anti-Xa pri aplikácii LMWH dvakrát denne predstavuje hodnoty 0,6 – 1,0 IU/ml a vyššie, v prípade podávania preparátu jedenkrát denne. Odporúčané referenčné hodnoty vrcholovej anti-Xa aktivity v prípade aplikácie profylaktickej dávky sú 0,2 – 0,6 IU/ml (8, 81). Napriek tomu, doteraz ani v prípade akútnej epizódy VTE počas tehotnosti, nie sú dostupné rozsiahlejšie klinické štúdie poskytujúce optimálny dávkovací režim adekvátnej a bezpečnej antikoagulačnej liečby. Preto veríme, že tento prehľadový článok prispeje aspoň čiastočne k optimalizácii monitorovania hemostázy a zlepšiť predikciu rozvoja trombotických a tehotenských komplikácií u pacientok s rizikovou tehotnosťou.

Literatúra

1. Dawood F. Pregnancy and Thrombophilia. *J Blood Disorders Transf.* 2013;4:5.
2. Esmon CT. Basic Mechanisms and Pathogenesis of Venous Thrombosis. *Blood Rev.* 2009;23(5):225–229.
3. Deep Venous Thrombosis. [cit. 2016-04-15]. Dostupné na internete: <http://www.ucsfcmec.com/2011/slides/MSU-11001/015chechterDeepVenousThrombosis.pdf>
4. Mastrolia SA, Mazor M, Loverro G, Klaitman V, Erez O. Placental vascular pathology and increased thrombin generation as mechanisms of disease in obstetrical syndromes. *Pediatr.* 2014;2:e653.
5. Rodger MA, Langlois NJ, de Vries JI, et al. Low-molecular-weight heparin for prevention of placenta-mediated pregnancy complications: protocol for a systematic review and individual patient data meta-analysis (AFFIRM). *Syst Rev.* 2014;3:69.
6. 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.
7. Vucic N, Frleta M, Petrović D, Ostojčić V. Thrombophilia, preeclampsia and other pregnancy complications. *Acta Med Croatica.* 2009;63(4):297–305.

activity in patients with fetal death. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22(8):672–87.

70. Catov JM, Bodnar LM, Hackney D, Roberts JM, Simhan HN. Activation of the fibrinolytic cascade early in pregnancy among women with spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2008;112(5):1116–22.

71. Chaiworapongsa T, Yoshimatsu J, Espinoza J, et al. Evidence of in vivo generation of thrombin in patients with small-for-gestational-age fetuses and pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002;11(6):362–7.

72. Chaiworapongsa T, Espinoza J, Yoshimatsu J, et al. Activation of coagulation system in preterm labor and preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002;11(6):368–73.

73. Rosen T, Kuczynski E, O'Neill LM, Funai EF, Lockwood CJ. Plasma levels of thrombin-antithrombin complexes predict preterm premature rupture of the fetal membranes. *J Matern Fetal Med.* 2001;10(5):297–300.

74. Schjetlein R, Haugen G, Wisløff F. Markers of intravascular coagulation and fibrinolysis in preeclampsia: association with intrauterine growth retardation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1997;76(6):541–6.

75. McNamara H, Mallaiiah S, Barclay P, Chevannes C, Bhalla A. Coagulopathy and placental abruption: changing management with ROTEM-guided fibrinogen concentrate therapy. *Int J Obstet Anesth.* 2015;24(2):174–9.

76. Solomon C, Collis RE, Collins PW. Haemostatic monitoring during postpartum haemorrhage and implications for management. *Br J Anaesth.* 2012; 109(6): 851–863.

77. Rath WH, Hofer S, Sinicina I. Amniotic Fluid Embolism: an Interdisciplinary Challenge: Epidemiology, Diagnosis and Treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2014; 111(8): 126–132.

78. van Rheenen-Flach LE, Zweegman S, Boersma F, Lenglet JE, Twisk JWR, Bolte AC. A prospective longitudinal study on rotation thromboelastometry in women with uncomplicated pregnancies and postpartum. *ANZJOB.* 2013;53:32–36.

79. Huissoud C, Carrabin N, Benchaib M, et al. Coagulation assessment by rotation thrombelastometry in normal pregnancy. *Thromb Haemost.* 2009;101:755–761.

80. Staško J, Duraj L, Haško M, et al. Is rotation thrombelastometry a useful method for monitoring of hemostasis in normal pregnancy and puerperium? Paper presented at: XXIV Congress of the International Society on Haemostasis and Thrombosis; June 29-July 4, 2013; Amsterdam, The Netherlands

81. Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, James AH, Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41:92–128. Dostupné na doi: 10.1007/s11239-015-1309-0

MUDr. Lucia Stančíaková

Národné centrum hemostázy
a trombózy, Klinika hematológie
a transfúziológie, Univerzita
Komenského v Bratislave, Jesseniova
lekárska fakulta v Martine a Univerzitná
nemocnica Martin
Kollárova 2, 036 59 Martin
stanciakova@jfm.uniba.sk

